

Aus der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie, herzchirurgische Intensivmedizin und  
Thoraxchirurgie der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Th. Wahlers

Akute Niereninsuffizienz durch koronararterielle Bypassoperation –  
eine multifaktorielle Analyse der prädisponierenden Risikofaktoren

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Janet Cowles  
aus Aachen

promoviert am: 02. Dezember 2022



## Erklärung zum eigenen Anteil an der Dissertation

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden ohne meine Mitarbeit in der Herz-Thorax-Chirurgie des Universitätsklinikums zu Köln ermittelt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse wurden ohne meine Mitarbeit im Labor des Herz-Thorax-Chirurgie Instituts der Universitätsklinikum zu Köln ermittelt.

Die Werte wurden von mir retrospektiv zusammengetragen, gefiltert und ausgewertet.

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln.  
Jahr der Erstellung 2021.

# Inhaltsverzeichnis

## Inhalt

1. Einleitung .....	8
1.1 Aortokoronare Bypassoperation.....	8
1.1.1 Historische Entwicklung der kardialen Bypassoperation.....	9
1.1.2 Indikation einer aortokoronaren Bypassoperation.....	10
1.1.3 Klassische aortokoronare Bypassoperation.....	11
1.1.4 Alternativen zur klassischen aortokoronaren Bypassoperation.....	12
1.1.5 Komplikationen einer aortokoronaren Bypassoperation .....	14
1.1.6 Euroscore.....	14
1.2 Akute Niereninsuffizienz .....	15
1.2.1 Definition .....	15
1.2.2 Ätiologie und Epidemiologie .....	15
1.2.3 Symptomatik .....	16
1.2.4 Therapie.....	16
1.2.5 Niereninsuffizienz und koronararterielle Bypassoperation .....	17
1.3 Chronische koronare Herzkrankheit.....	20
1.3.1 Definition .....	20
1.3.2 Ätiologie und Epidemiologie .....	20
1.3.3 Einteilung .....	20
1.3.4 Symptomatik .....	21
1.3.5 Diagnostik und Therapie .....	21
1.4 Aktueller Stand der Wissenschaft .....	24
1.4.1 Serumkreatinin .....	25
1.4.2 L-FABP (Liver-type Fatty Acid-binding Protein).....	25
1.4.3 KIM-1 (Kidney injury molecule-1).....	26
1.4.4 Interleukin-18.....	26
1.4.5 NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin).....	26

2. Herleitung der Aufgabenstellung .....	27
2.1 Projektbeschreibung .....	27
2.2 Ziele der Arbeit .....	27
3. Material und Methoden .....	28
3.1 Patientenkollektiv .....	28
3.2 Erfasste Parameter .....	28
3.3 Definition Endpunkte .....	29
3.4 Ein- und Ausschlusskriterien .....	29
3.5 Software .....	30
3.6 Statistik .....	30
3.7 Definition AKI .....	31
4. Ergebnisse .....	32
4.1 Patientenkollektiv .....	32
4.2 Operative Variablen .....	34
4.2.1 Anämie und Transfusion .....	36
4.3 Übersicht Protektive Faktoren und Risikofaktoren verglichen mit Endpunkten.....	38
4.4 Identifizierte Risikofaktoren .....	39
4.4.1 Risikofaktoren für das Auftreten einer postoperativen Niereninsuffizienz.....	39
4.4.2 Risikofaktoren für das Auftreten einer postoperativ neuen Dialysepflicht .....	41
4.4.3 Risikofaktor für postoperative Mortalität .....	42
4.5 Identifizierte protektive Faktoren.....	43
4.6 Beispielhafte Kombination von Risikofaktoren .....	43
4.7 Regressionsanalysen.....	44
4.7.1 Regressionsanalyse: Endpunkt postoperative akute Niereninsuffizienz .....	44
4.7.2 Regressionsanalyse: Endpunkt Neue Dialysepflicht .....	45
4.7.3 Regressionsanalyse: Endpunkt Mortalität .....	46
5. Diskussion .....	47
5.1 Limitation und Stärken.....	47
5.1.1 Limitation .....	47
5.1.2 Stärken.....	47

5.2	Protektive Faktoren, Statineinnahme .....	47
5.3	Prä- und postoperative Kreatinin Erhöhung.....	48
5.4	Bluttransfusionen und Anämie.....	50
5.5	MIDCAB.....	52
5.6	Mini-HLM.....	53
5.7	Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien .....	54
6.	Zusammenfassung.....	56
7.	Literaturverzeichnis.....	58
8.	Anhang .....	63
8.1	Abbildungsverzeichnis:.....	63
8.2	Tabellenverzeichnis:.....	63
9.	Curriculum Vitae.....	65

## Abkürzungsverzeichnis

DM	Diabetes mellitus
IDDM	insulinabhängiger Diabetes mellitus
NIDDM	nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
AKI	akute Niereninsuffizienz (akute kidney insufficiency)
OPCAB	Koronararterien-Bypass-Operation ohne Herzlungenmaschine (Off-Pump-Coronary-Artery-Bypass)
MIDCAB	Minimal-invasive koronararterielle Bypass-Operation
Mini-HLM	minimalisierte Herz-Lungen-Maschine (MECC: Minimized Extracorporal Circulation)
HLM	Herz-Lungen-Maschine
OP	Operation
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
CABG	Coronary Artery Bypass Graft (deutsch ACVB: Aorto-Coronarer-Venen-Bypass)
Min.	Minute
KHK	koronare Herzkrankheit
TTE	Transthorakale Echokardiographie
AP	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
EK	Erythrozytenkonzentrat
HSS	Hauptstammstenose
RIVA	Ramus interventricularis anterior
GE	Gefäßerkrankung
ANV	akutes Nierenversagen
PCI	perkutane koronare Intervention
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie

# 1. Einleitung

Bypassoperationen am Herzen gehören zu den am meisten durchgeführten Operationen in Deutschland. Der Eingriff dient dazu, Stenosen im Bereich der Herzkranzgefäße durch die Verpflanzung einer anderen Vene oder Arterie zu überbrücken und somit die herzeigene Blutversorgung zu optimieren.<sup>1</sup> Seit der ersten Bypassoperation unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine (HLM)<sup>2</sup> im Jahr 1967 hat sich dieses Verfahren in Deutschland fest etabliert. Seit 2006 fallen die Zahlen der durchgeführten Operationen mithilfe einer HLM jedoch aufgrund neuer interventioneller Möglichkeiten im Bereich der Kardiologie. So wurden im Jahr 2006 noch 51.000 aortokoronare Venen-Bypassoperationen durchgeführt. Im Jahr 2020 betrug diese Zahl nur noch 29.400.<sup>3</sup>

Das liegt unter anderem an dem Risikoprofil der Operation, wie zum Beispiel dem seit langem bekannten Risiko eines akuten Nierenschadens bis hin zu einer neuen Dialysepflicht. Diese geht mit einer gesteigerten Mortalität einher. Brown et al. zufolge liegt die Wahrscheinlichkeit eines akuten Nierenschadens nach einer koronararteriellen Bypassoperation bei 2 bis 30% und 1 bis 2% der Patienten unterliegen anschließend der Dialysepflicht.<sup>4</sup> Eine postoperative Verschlechterung der Nierenfunktion ist sowohl mit einem schlechteren Ergebnis der Operation als auch mit einem geringeren Langzeitüberleben verbunden, weshalb es entscheidend ist, mögliche Risikofaktoren, welche zu einer postoperativen Verschlechterung der Nierenfunktion führen, zu eruieren und zu minimieren.<sup>5</sup>

Es existieren zahlreiche unbeeinflussbare Risikofaktoren. Zu diesen zählen beispielsweise ein hohes Patientenalter, das Geschlecht, eine zuvor bestehende chronische Niereninsuffizienz, sowie Begleiterkrankungen wie ein Diabetes mellitus oder eine chronisch-obstruktive pulmonale Dysfunktion (COPD). Auf der anderen Seite gibt es beeinflussbare Risikofaktoren wie ein hoher BMI, eine Anämie, die Zeit an der HLM<sup>2</sup>, die Gabe von Blutprodukten, die aortale Klemmzeit und die Wahl der HLM. So existiert neben der konventionellen HLM die sogenannte Mini-HLM, bei welcher das Patientenblut durch die Minimierung des venösen Reservoirs, in geringerem Kontakt mit Fremdoberflächen steht. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die mittels Mini-HLM operiert worden waren, eine deutlich geringere Inzidenz eines postoperativen Nierenversagens aufwiesen.<sup>6</sup> Andere Operationstechniken umfassen die sogenannte minimalinvasive Bypassoperation (MIDCAB) und die Koronararterien-Bypassoperation ohne HLM – engl. *Off-Pump-coronary-Artery-Bypass-Surgery*<sup>7</sup>, ein Verfahren, welches gänzlich ohne den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine auskommt und somit die Risikofaktoren, welche mit dem Einsatz einer HLM zusammenhängen, minimiert.

## 1.1 Aortokoronare Bypassoperation

Das Prinzip einer aortokoronaren Bypassoperation besteht darin, die Stenose in dem betroffenen Koronargefäß durch ein anderes Gefäß zu überbrücken. Als sogenannter Graft dient in der Regel

die Arteria thoracica interna, die Arteria radialis oder eine Vene. Als venöse Bypassgefäße kommen die Vena saphena magna oder die Vena saphena parva in Betracht. Der Graft wird distal der Stenose an das Koronargefäß und in der Regel proximal der Stenose an die Aorta angeschlossen, sodass eine Perfusion des Myokards über diese Umgehung wieder möglich ist.<sup>1</sup> Präferiert werden arterielle Grafts, wie beispielweise die Arteria thoracica interna, da diese zum einen dem Koronargefäß ähneln und zum anderen in Bezug auf die Offenheitsrate dem venösen Graft überlegen sind. So liegt die Zehn-Jahres-Offenheitsrate eines arteriellen Grafts durchschnittlich bei 84,1%, bei der Arteria thoracica interna sogar oft höher, während die eines venösen Bypassgefäßes nur bei 52,8% liegt.<sup>8</sup> Ein weiterer Vorteil bei der Verwendung der Arteria thoracica interna ist die räumliche Nähe zum Herzen. So muss keine proximale Anastomose an die Aorta erfolgen, da die Arterie in situ belassen werden kann und nur distal an das betroffene Koronargefäß angeschlossen wird. Heutzutage werden jedoch neben der Arteria thoracica interna immer mehr venöse Grafts entnommen. Dies liegt an der einfachen Erreichbarkeit und Nutzung der Venen, sowie der ausreichenden Länge. Zudem sind die Arterien bei älteren Patienten aufgrund der arteriosklerotischen Veränderungen oftmals unbrauchbar.<sup>9</sup>

#### 1.1.1 Historische Entwicklung der kardialen Bypassoperation

Den ersten großen Schritt für die Entwicklung der koronararteriellen Bypassoperation erzielte Arthur Martin Vineberg im Jahr 1950. Er replantierte bei Patienten mit Myokardischämie die Arteria thoracica interna direkt in das Myokard und gewährleistete somit eine verbesserte, jedoch indirekte Perfusion. Obgleich dieser revolutionären Entwicklung war der Erfolg der Operation unstetig. So zeigte sich bei manchen Patienten eine stark verbesserte Perfusion des Myokards, bei anderen Patienten jedoch kaum eine Verbesserung.<sup>10</sup> Die erste koronararterielle Bypassoperation, ähnlich der, die auch bis zum heutigen Tage noch durchgeführt wird, führte R. Favaloro aus der Clevelandgruppe im Jahr 1967 durch.<sup>11</sup> Hier erfolgte die Operation zum ersten Mal erfolgreich mittels Herz-Lungen-Maschine am stillgelegten Herz. Einige Jahre später wurde das Verfahren weiterentwickelt, um Komplikationen zu minimieren, vor allem akute postoperative Nierenschäden, postoperative Dialysepflicht, neurologische Komplikationen und postoperative Wundheilungsstörungen, insbesondere in Zusammenhang mit der Sternotomiewunde. Im Jahr 1990 wurde das sogenannte OPCAB-Verfahren eingeführt, wobei die Bypassoperation am schlagenden Herzen durchgeführt werden konnte.<sup>12</sup> Der Vorteil dieser Operation ist der kontinuierliche pulsatile Blutfluss. Vor allem multimorbide Patienten mit vorbestehenden Organdysfunktionen, wie beispielsweise einer zerebrovaskulären Insuffizienz oder einer vorbestehenden Niereninsuffizienz, sowie diejenigen, die der Dialysepflicht unterliegen, profitieren davon. Der Nachteil gegenüber einer konventionellen Operation an der Herz-Lungen-Maschine ist, dass keine Hypothermie des Patienten während der Operation mehr erreicht werden kann und die Anastomosen am schlagenden Herzen angefertigt werden müssen, was die Qualität und die Dichtigkeit herabsetzen kann.

### 1.1.2 Indikation einer aortokoronaren Bypassoperation

Laut der aktuellen nationalen Leitlinie zur Versorgung der chronischen koronaren Herzkrankheit<sup>13</sup> gibt es für eine aortokoronare Bypassoperation verschiedene Indikationen. Diese werden regelmäßig überarbeitet und angepasst, wobei sich der Trend immer weiter zugunsten der interventionellen Behandlungsmethoden, wie beispielsweise der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PCI), verschiebt. Absolute Indikationen für eine aortokoronare Bypassoperation sind eine 3-Gefäß KHK, sowie eine Hauptstammstenose der linken Koronararterie (SYNTAX Score > 22). Weitere Indikationen sind eine persistierende Beschwerdesymptomatik trotz optimaler konservativer Therapie bei einer Stenose von > 50%, eine technisch problematische 1- bis 2-Gefäß-KHK, wiederholte in-stent Thrombosen bei initialer PCI und eine 2- oder 3-Gefäß-KHK bei einem gleichzeitig vorliegendem Diabetes mellitus. Bei der Therapie einer 1- oder 2-Gefäß-KHK ohne Beteiligung der proximalen RIVA ist die PCI der offenen Operation überlegen. Gleichwertig sind die offene Operation und die PCI bei einer 1-Gefäß-KHK und proximaler RIVA Stenose sowie einer 2-Gefäß-KHK mit proximaler RIVA-Stenose. Die Wahl der Revaskularisationsmethode sollte jedoch immer anhand der Vorerkrankungen des Patienten sowie auf Basis dessen Wunsches bestimmt werden.<sup>1, 14</sup>

Ausmaß der KHK	Koronare Bypassoperation	PCI
1-GE mit proximaler RIVA-Stenose	↑↑	↑↑
1- oder 2- GE ohne proximale RIVA-Stenose	↑	↑↑
2- GE mit proximaler RIVA-Stenose (SyS ≤ 22)	↑↑	↑↑
2- GE mit proximaler RIVA-Stenose (SyS ≥ 23)	↑↑	↑
3-GE (SyS ≤ 22)	↑↑	↑
3-GE (SyS ≥ 23)	↑↑	Nicht empfohlen
2- oder 3- GE und Diabetes mellitus	↑↑	Nicht empfohlen
HSS (proximal oder medial) und (SyS ≤ 22)	↑↑	↑↑
HSS (Bifurkation) oder HSS und SyS 23 bis 32	↑	↑
HSS SyS ≥ 33	↑↑	Nicht empfohlen

Abbildung 1: Empfehlung Bypassoperation versus PCI abgewandelt (Stand 2019)<sup>1</sup>  
 Legende: RIVA = Ramus interventricularis anterior, GE = Gefäßerkrankung, SyS = Syntax-Score, HSS = Hauptstammstenose

### 1.1.3 Klassische aortokoronare Bypassoperation

Die klassische und am häufigsten angewandte Operationsmethode für einen aortokoronaren Bypass bleibt bis zum heutigen Tage die Myokardrevaskularisation mit Einsatz der HLM. In Deutschland werden etwa 78% aller Bypassoperationen unter Verwendung der HLM durchgeführt (Stand 2020).<sup>3</sup> Dabei wird am stillgelegten Herzen gearbeitet. Zunächst wird bei diesem Operationsverfahren über eine mediane Sternotomie der Brustkorb geöffnet. Nach Eröffnung des Perikards erfolgen zunächst die Gabe von Heparin und dann die Anlage einer Herz-Lungen-Maschine, indem sowohl der rechte Vorhof als auch der thorakale Teil der Aorta kanüliert wird. Dieser extrakorporale Kreislauf übernimmt für die Zeit des operativen Eingriffs die Funktion des Herzens, erhält den Blutfluss aufrecht und oxygeniert das Blut. Nach der Anlage der Kanülen erfolgt die Stilllegung des Herzens durch den Einsatz einer kardioplegischen Lösung, welche in die Koronararterien appliziert wird. Nach Induktion der Asystolie erfolgt die Anlage des Bypassgefäßes mittels autologem Graft. Präferiert werden körpereigene Arterien wie die Arteria thoracica interna, welche in situ belassen werden kann, oder die Arteria radialis aufgrund der längeren Offenheitsrate.<sup>8</sup> Vor Entnahme der Arteria radialis ist mittels Allen-Test zu überprüfen, ob der Arcus palmaris offen ist, zur Sicherstellung der Perfusion der Hand. Sollten keine brauchbaren Arterien zur Verfügung stehen, wird auf Beinvenen, wie die Vena saphena magna oder die Vena saphena parva zurückgegriffen. Neue Daten, die sich aus dem Zehn-Jahres-Arterial-Revascularization-Trial ergaben, zeigen, dass zwar die Offenheitsrate der arteriellen Grafts besser ist, das Langzeitüberleben jedoch vergleichbar zwischen venösen und arteriellen Grafts ist.<sup>15</sup> Der Graft wird distal der Stenose auf die Koronararterie genäht und am anderen Ende mit der Aorta anastomosiert. Nach Überprüfung des Durchflusses durch den neuen Bypass wird das Herz von der Herz-Lungen-Maschine abgekoppelt.<sup>16</sup> Viele Studien befassten sich bereits mit den Vor- und Nachteilen einer Operation mit bzw. ohne HLM. Seit langer Zeit sind die Komplikationen einer Bypassoperation an der HLM bekannt. Zu den bedeutendsten Risiken gehört eine kognitive Einschränkung durch thromboembolische Mikroinfarkte im Gehirn, die akute postoperative Niereninsuffizienz sowie die verlängerte postoperative Beatmungspflicht.<sup>17</sup> Weitere Komplikationen umfassen Probleme bei der Kanülierung, die postoperative Inflammation durch den Kontakt des Blutes mit der Oberfläche der HLM und die Immunsuppression.<sup>12</sup> Folglich wird heutzutage nach alternativen Operationsverfahren gesucht, welche diese Risikofaktoren minimieren.

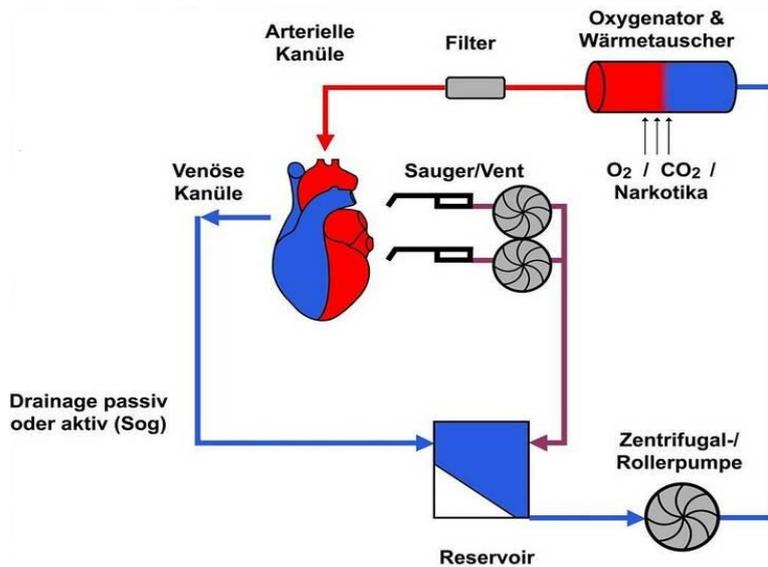


Abbildung 2: Herz-Lungen-Maschine  
 Quelle: [https://www.ukm.de/index.php?id=herzchirurgie\\_hlm](https://www.ukm.de/index.php?id=herzchirurgie_hlm)

#### 1.1.4 Alternativen zur klassischen aortokoronaren Bypassoperation

Mini-HLM (MECC: Minimized Extrakorporale Zirkulation):

Das Verfahren, welches der klassischen aortokoronaren Bypassoperation an der HLM am nächsten kommt, ist die Operation an der Mini-HLM. Diese minimalisierte HLM ist ein komplett mit Heparin beschichtetes und über eine Zentrifugalpumpe betriebenes System mit einem geringen Füllvolumen von circa 600 ml (eine konventionelle HLM fasst circa 2 l). Durch dieses kleinere Volumen ergibt sich eine geringere Hämodilution im Vergleich zur konventionellen Herz-Lungen-Maschine und der Kontakt des Blutes mit der Oberfläche des Fremdmaterials wird reduziert. Mit der Schicht aus Heparin soll zusätzlich eine Reduktion der notwendigen Antikoagulation erreicht werden. Um den Blut-Luft-Kontakt zu vermeiden, wird ein Cell-Saver eingesetzt.<sup>16</sup> Dabei handelt es sich um ein Gerät zur Rückführung des patienteneigenen Blutes während der Operation. Hierzu wird das Blut aus dem Operationsgebiet mittels Sauger entnommen und im Cell-Saver durch Zentrifugation und eine Waschung von Zelltrümmern sowie unerwünschten Nebenprodukten befreit, bis nur noch die Erythrozyten zur Rücktransfusion bereitstehen. Durch diese Veränderungen werden die Risiken einer konventionellen HLM zwar verringert, da die Operation jedoch immer noch unter Verwendung einer HLM stattfindet, können die Risiken jedoch nicht gänzlich umgangen werden. Eine komplette Revaskularisation bleibt beim Einsatz der Mini-HLM jedoch gesichert.

Koronararterien-Bypass-Operation ohne Herzlungenmaschine (Off-Pump-Coronary-Artery-Bypass):

Das OPCAB Verfahren läuft ohne Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine am schlagenden Herzen ab. Damit werden alle durch die Herz-Lungen-Maschine entstehenden Risikofaktoren, beispielsweise die postoperative Inflammation durch den Kontakt des Blutes mit der Oberfläche

der HLM, eliminiert. Auch beim OPCAB-Verfahren erfolgt zunächst die Eröffnung des Brustkorbs mittels medianer Sternotomie. Nach der Öffnung des Perikards werden die Bypassgefäße dargestellt. Vor der Anfertigung der Koronaranastomose erhält der Patient auch beim OPCAB Verfahren Heparin. Die Anfertigung der Anastomosen gestaltet sich am schlagenden Herzen um ein Vielfaches schwieriger als am stillgelegten Herzen mit blutleerem Operationsfeld, wie man es bei einem Eingriff mit HLM vorfindet. Um eine lokale Ruhigstellung zu erreichen, wird die Region, in der die Anastomose erfolgt, mittels Stempel oder Saugnäpfen fixiert. Während der Eröffnung der Koronargefäße zum Annähen des Bypassgefäßes wird die Versorgung des Myokards unterbrochen und kann nur noch über Kollateralen erfolgen. Daher kann in diesem Schritt abhängig vom Stenosegrad ein Shuntröhrchen in das Koronargefäß eingelegt werden, um die Perfusion weiterhin zu gewährleisten. Um an die Hinterwand des Herzens zu gelangen, wird ein Saugnapf an der Herzspitze angebracht und das Herz in eine vertikale Position gebracht, damit die Anastomose mit den hinteren Koronargefäßen gelegt werden kann.<sup>16</sup> Seit Einführung des OPCAB-Verfahrens in den 1990er-Jahren wurden immer mehr Operationen ohne Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Weltweit erreichte diese Operationstechnik im Jahr 2002 ihren Höhepunkt. In diesem Jahr wurde bei 23% aller koronararteriellen Bypassoperationen das OPCAB-Verfahren angewendet. Im Jahr 2008 gab es einen zweiten Höhepunkt, wobei 21% aller koronararteriellen Bypassoperationen mithilfe des OPCAB-Verfahrens durchgeführt wurden.<sup>18</sup> Heute sind es nur noch etwa 17% aller Bypassoperationen (Stand 2018, USA).<sup>19</sup> Der Vorteil des OPCAB-Verfahrens ist das Vermeiden einer HLM. So schlägt das Herz während der kompletten Operation und gewährleistet somit einen kontinuierlichen pulsatilen Blutfluss. Vor allem multimorbide Patienten mit vorbestehenden Organdysfunktionen, beispielsweise einer zerebrovaskulären Insuffizienz oder einer vorhandenen Niereninsuffizienz, sowie diejenigen, die der Dialysepflicht unterliegen, können davon profitieren. Bis heute zeigen die großen randomisierten Studien jedoch noch keinen objektivierbaren Vorteil. Der Nachteil bei dem Verzicht auf eine Herz-Lungen-Maschine ist, dass die Option einer Hypothermie des Patienten während der Operation wegfällt. Auch wurde Kritik bezüglich der Qualität der Anastomosennähte geäußert, da diese in einem verhältnismäßig unruhigen Umfeld angelegt werden.<sup>12</sup> In der großen randomisierten CORONARY-Studie von 2016 mit insgesamt 4.752 Patienten konnte in einem Zeitraum von dreißig Tagen beziehungsweise einem Jahr bei der OPCAB-Operation im Vergleich zur Myokardrevaskularisation an der HLM kein Nachteil bezüglich der Endpunkte Reoperation, Mortalität, Nierenversagen, Myokardinfarkt und Apoplex festgestellt werden.<sup>20</sup> Weiterhin zeigten Diegler et al. in einer groß angelegten deutschen Studie mit 2.539 Patienten keinen Unterschied in Hinblick auf die Mortalität, den Myokardinfarkt und den Erfolg der Revaskularisation.<sup>21</sup>

Minimal-invasive koronararterielle Bypass-Operation (MIDCAB):

Die MIDCAB-Methode kommt wie das OPCAB-Verfahren ohne den Einsatz einer HLM aus. Eine MIDCAB-Operation beginnt mit einem 5 bis 7 cm langem Schnitt zwischen den Rippen unterhalb der linken Mamille, wobei das Sternum intakt gelassen wird.<sup>18</sup> Die weitere Vorgehensweise ähnelt dem OPCAB-Verfahren. Der Nachteil dieser Operationstechnik ist, dass nur die Koronargefäße der Vorder- und der Seitenwand des Herzens erreicht werden können. Patienten mit einer Drei-Gefäß-KHK oder einer isolierten Stenose an der Hinterwand können daher nicht mittels MIDCAB-Verfahren operiert werden.<sup>12</sup> Der Vorteil des Operationsverfahrens ist einerseits, ähnlich wie beim OPCAB-Verfahren, der Verzicht auf eine HLM, andererseits die Unversehrtheit des Sternums, welche eine geringere Rate an Wundheilungsstörungen, eine schnelle Mobilisation und ein ästhetisch ansprechenderes Ergebnis mit sich bringt.<sup>22</sup>

#### 1.1.5 Komplikationen einer aortokoronaren Bypassoperation

Die aortokoronare Bypassoperation hat sich im Laufe der Jahre als relativ sichere Möglichkeit einer Koronarrevaskularisation herausgestellt. So liegt die Mortalitätsrate bei den operierten Patienten bei 1 bis 6%.<sup>23</sup> Dennoch sind schwerwiegende Komplikationen zu verzeichnen. Eine häufige Folge aortokoronarer Bypassoperationen ist der akute postoperative Nierenschaden, der mit einer Häufigkeit von 2 bis 30% auftritt.<sup>4</sup> Dieser ist auf eine mangelnde Durchblutung und eine bestehende Hypotonie der Niere während der Operation zurückzuführen. Insgesamt benötigen 1 bis 2% dieser Patienten nach dem Eingriff eine dauerhafte Nierenersatztherapie.<sup>24, 25</sup> Ungefähr 4% der Patienten werden postoperativ dauerhaft dialysepflichtig.<sup>26</sup> Neurologische Komplikationen werden in zwei Klassen eingeteilt. Typ 1 umfasst Schäden des Gehirns, welche durch Embolien oder intrazerebrale Blutungen entstehen, wohingegen Typ 2 kognitive Einschränkungen beschreibt. Eine der häufigsten Komplikationen ist ein intra- oder postoperativer Apoplex. Das Risiko, einen Apoplex zu erleiden, beträgt etwa 2%. Ein besonders großes Risiko besteht für Patienten mit hohem Lebensalter, Diabetes mellitus oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK).<sup>27</sup> Postoperative Wundheilungsstörungen, insbesondere in Zusammenhang mit der Sternotomiewunde, liegen bei 0,4 bis 5%<sup>28</sup> der Patienten vor. Studien zeigten weiterhin, dass bis zu 5% der Patienten, die mittels konventioneller HLM operiert wurden, eine Revisionsoperation mit Resternotomie benötigten.<sup>29</sup> Patienten, die mittels HLM operiert wurden, brauchen durchschnittlich mehr Bluttransfusionen als diejenigen, die mittels alternativen aortokoronaren Bypassverfahren behandelt wurden.<sup>30</sup>

#### 1.1.6 Euroscore

Der Euroscore (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) ist ein Evaluationssystem, welches die Mortalität nach kardiochirurgischen Operationen vorhersagen soll. Der Euroscore wurde 1999 erstmals publiziert und 2011 erneut überarbeitet. Heute wird er global genutzt und gilt als guter Vorhersagescore. Der aktuelle Score enthält folgende Parameter: Alter, Geschlecht,

COPD, pulmonale Hypertonie, pAVK, eingeschränkte Mobilität, akute Endokarditis, instabile Angina pectoris, linksventrikuläre Dysfunktion, frischer Myokardinfarkt (< 90 Tage), insulinpflichtiger Diabetes mellitus, Serumkreatinin > 200 µmol/l präoperativ, präoperativer Intensivpatient, Zustand nach Perikarderöffnung, Notfallindikation, Kombinationseingriff (kein isolierter aortokoronarer Bypasseingriff) sowie Operation an der thorakalen Aorta.<sup>31</sup> Für jedes erfüllte Kriterium wird ein Punkt vergeben. Unterschieden wird anschließend zwischen einem niedrigen (< 3), einem moderaten (3–5) und einem hohen (6+) Sterberisiko.<sup>32</sup>

## 1.2 Akute Niereninsuffizienz

### 1.2.1 Definition

Bei der Niereninsuffizienz wird zwischen dem akuten Nierenversagen engl. *Acute Kidney-Injury (AKI)* – und der chronischen Niereninsuffizienz unterschieden. Die beiden Formen unterscheiden sich sowohl in Bezug auf die Klinik als auch hinsichtlich der Therapie. Die AKI ist durch eine schnelle Abnahme der Nierenfunktion gekennzeichnet, die zur Folge hat, dass harnpflichtige Substanzen, wie beispielsweise Kreatinin, Harnsäure oder Harnstoff, nicht ausgeschieden werden können. Zudem kommt es zu einer Störung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts im Körper.<sup>33</sup> Heutzutage wird das akute Nierenversagen anhand der KDIGO Kriterien (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) definiert. Bei einem akuten Nierenschaden trifft eines der folgenden Kriterien zu: ein Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 0,3 mg/dl innerhalb von 48 h, ein Anstieg des Serumkreatinins auf mindestens das 1,5-Fache eines bekannten oder angenommenen Ausgangswerts innerhalb von 7 Tagen oder ein Abfall der Urinausscheidung auf weniger als 0,5 ml pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde für mindestens sechs Stunden.<sup>34</sup> Des Weiteren wird der Schweregrad der Niereninsuffizienz in drei Stufen eingeteilt (vgl. Abbildung 7).

### 1.2.2 Ätiologie und Epidemiologie

Mit einer Inzidenz von 5% bei Intensivpatienten ist das akute Nierenversagen eine vergleichsweise häufige Erkrankung.<sup>33</sup> Die Ursachen eines akuten Nierenversagens lassen sich in drei Untergruppen einteilen. Unterschieden werden das prärenale Nierenversagen, das mit einem Anteil von 60% am häufigsten auftritt, das intrarenale Nierenversagen, das 35% der akuten Nierenschäden ausmacht, und das postrenale Nierenversagen, das mit einer Wahrscheinlichkeit von 5% am seltensten auftritt.

#### Prärenales Nierenversagen:

Die zugrundeliegende Ursache eines prärenal Nierenversagens ist eine verminderte Perfusion der Niere, was konsekutiv zu einem Funktionsverlust dieses Organs führt. Die Gründe hierfür sind vielfältig und umfassen die Abnahme des Blutvolumens, den Abfall des Herz-Zeit-Volumens, die systemische Vasodilatation und die renale Vasokonstriktion.<sup>33</sup>

Intrarenales Nierenversagen:

Die Auslöser für ein intrarenales Nierenversagen umfassen eine Reihe von Erkrankungen, welche direkt die Niere betreffen. Häufig kommt es aufgrund von ischämischen oder toxischen Ereignissen zu einer akuten Tubulusnekrose. Ursachen hierfür sind oft Medikamente, eine Kontrastmittelgabe oder eine tubuläre Verstopfung im Rahmen einer Sepsis. Einen weiteren Grund für ein intrarenales Nierenversagen stellen mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen dar. Letztere umfassen Erkrankungen aus dem Kreis der Vaskulitiden und der Thromboembolien. Zu den mikrovaskulären Erkrankungen gehören vor allem die Rapid-progressive Glomerulonephritis und die IgA-Nephritis. Die letzte Gruppe von Erkrankungen, die zum akuten intrarenalen Nierenversagen führen kann, ist die der interstitiellen Nephritiden.<sup>33</sup>

Postrenales Nierenversagen:

Zum postrenalen Nierenversagen kommt es aufgrund eines Abflusshindernisses hinter der Niere. Die Ursachen hierfür sind vielfältig und umfassen urologische Erkrankungen (beispielsweise Nierensteine, angeborene Fehlbildungen des Harntrakts oder verstopfte Blasenkatheeter), maligne Tumore, die den Harnleiter verlegen, sowie medikamentös induzierte Abflussstörungen (zum Beispiel Neuroleptika oder Anticholinergika). Das postrenale Nierenversagen ist die seltenste Form des akuten Nierenversagens und verhältnismäßig gut zu beheben.<sup>33</sup>

### 1.2.3 Symptomatik

Das akute Nierenversagen verläuft vergleichsweise symptomarm. Es kann zu einer Oligurie, das heißt einer verminderten Urinausscheidung von < 500 ml/Tag kommen. Dieses Symptom kann jedoch auch fehlen. In der Klinik wird die AKI in drei Stadien eingeteilt, die jedoch nicht immer ausgeprägt sind. Das erste Stadium ist die asymptomatische Initialphase. Im zweiten Stadium, in der Phase des manifesten Nierenversagens, nimmt die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) stetig ab und die harnpflichtigen Substanzen können nicht mehr aus dem Körper eliminiert werden. Das letzte Stadium ist die polyurische Phase, in der es oftmals zu einem starken Wasser- und Elektrolytverlust kommt.<sup>33</sup>

### 1.2.4 Therapie

Es gibt keine evidenzbasierte Leitlinie zur Behandlung eines akuten Nierenversagens, jedoch eine von der KDIGO vorgeschlagene Empfehlung (vgl. Abbildung 3). Laut dieser sollten in jedem Stadium des AKI nephrotoxische Substanzen vermieden werden. Es sollte ein hämodynamisches Monitoring erfolgen und die Urinausscheidung sowie die Retentionsparameter im Blut sollten engmaschig kontrolliert werden. Hyperglykämien sollten vermieden und der Volumenstatus sollte optimiert werden. Falls die Erhöhung des Volumens nötig sein sollte, ist die Gabe von isotonen kristalloiden Lösungen zu empfehlen. Der Einsatz von kolloidalen Lösungen sollte vermieden werden. In allen Stadien sollte die Gabe von Kontrastmitteln umgangen werden. In den KDIGO-

Stadien 2 und 3 sollten eine Aufnahme auf die Intensivstation und der Beginn einer Dialyse erwogen werden.<sup>35</sup> Weiss et al. beschreiben, dass die an neue Biomarker angelehnte Umsetzung der KDIGO-Therapieleitlinien (KDIGO-Bündel) im Vergleich zur Standardtherapie eine signifikante Reduktion der Wahrscheinlichkeit für eine postoperative Niereninsuffizienz nach herzchirurgischen Eingriffen mit sich bringt.<sup>36</sup>

Hohes Risiko	AKI-Stadium 1	AKI-Stadium 2	AKI-Stadium 3
Nephrotoxische Substanzen meiden			
Perfusionsdruck und Volumenstatus optimieren			
Hämodynamisches Monitoring			
S-Kreatinin und Urinausscheidung überwachen			
Hyperglykämie vermeiden			
Kontrastmittelgabe möglichst meiden			
Nichtinvasive Diagnostik			
Gegebenenfalls Invasive Diagnostik			
Medikamentendosierung überprüfen			
Nierenersatz in Betracht ziehen			
Aufnahme auf Intensivstation erwägen			
Subclavia-Katheter meiden			

Abbildung 3: Allgemeine Handlungsempfehlungen nach KDIGO bei einem akuten Nierenversagen<sup>35</sup>

Nierenersatzbehandlung:

Das Ziel einer Nierenersatzbehandlung ist primär die Elimination von Wasser und harnpflichtigen Substanzen aus dem Blut. Des Weiteren werden Elektrolytstörungen und Beeinträchtigungen des Säure-Basen-Haushalts korrigiert. Die vier verschiedenen Dialyseverfahren umfassen die Hämodialyse, die Hämofiltration, die Hämodiafiltration und die Peritonealdialyse. Bei einem akuten Nierenversagen wird jedoch lediglich die Hämodialyse oder die kontinuierliche venovenöse Hämofiltration genutzt.<sup>33</sup> Der Zeitpunkt, an dem eine Dialysetherapie begonnen werden sollte, ist umstritten. Es gibt keine klaren Grenzen, die auf der Höhe der Retentionsparameter basieren. Die KDIGO schlägt jedoch vor, dass „bei Vorliegen lebensbedrohlicher Veränderungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts notfallmäßig eine Nierenersatztherapie eingeleitet werden sollte“<sup>34</sup>.

#### 1.2.5 Niereninsuffizienz und koronararterielle Bypassoperation

Die AKI ist eine seit langem bekannte Komplikation nach Bypassoperationen, insbesondere wenn diese an der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt wird. Dabei geht das postoperative Nierenversagen nicht nur mit einem komplizierteren Verlauf und einem längerem

Krankenhausaufenthalt einher, sondern auch mit einer erhöhten Mortalität.<sup>25</sup> Es wurden bereits Risikofaktoren für die Entstehung einer postoperativen akuten Niereninsuffizienz identifiziert. Diese können in präoperative, intraoperative und postoperative Risikofaktoren eingeteilt werden (vgl. Tabelle 1).<sup>24</sup>

Präoperativ	Intraoperativ	Postoperativ
Diabetes mellitus	renale Hypoperfusion	Systemic-Inflammatory-Response-Syndrome (SIRS)
Niereninsuffizienz	kardiogener Schock	Sepsis
Hauptstammstenose	nicht pulsatiler Blutfluss	Vasokonstriktoren
Anämie	Hyperkalzämie	nephrotoxische Medikamente
Entzündung	Vasokonstriktoren	renale Hypoperfusion
Angiotensin-Converting-Enzym(ACE)-Inhibitoren	Hämodilution	Hypotonie
kardiale Dysfunktion	Cardiopulmonary-Bypass(CPB)-Time	
kardiogener Schock	Aortenklemmzeit	
absolute Arrhythmie	freies Eisen	
COPD	Bluttransfusionen	
hohes Alter		

Tabelle 1: Risikofaktoren bezüglich der Entstehung einer Niereninsuffizienz<sup>24</sup>

Seit Einführung des OPCAB- und des MIDCAB-Verfahrens sowie der Mini-HLM als Alternativen zur konventionellen Bypassoperation, beschäftigt sich die Forschung mit den Vor- und Nachteilen dieser Methoden, auch hinsichtlich der Entstehung eines postoperativen Nierenversagens. Eine postoperative Niereninsuffizienz nach einer Bypassoperation entsteht aufgrund einer renalen Minderperfusion, einer Aktivierung von proinflammatorischen Zytokinen und einer direkten Nephrotoxizität beziehungsweise einer Kombination dieser Ursachen.<sup>37</sup> Die HLM trägt dazu durch eine systemische Entzündungsreaktion, einen veränderten Blutfluss und Mikroembolien der kleinen Gefäße aus Luft, Fett oder Zelldebris bei.<sup>38</sup>

In Bezug auf den Vorteil, den das OPCAB-Verfahren mit sich bringt, ist die Studienlage bis heute nicht eindeutig. So zeigen einige Studien ein besseres Ergebnis bei einer OPCAB-Operation im Vergleich zu einem Eingriff an der konventionellen HLM.<sup>39</sup> Vom Wegfall der HLM und der daraus resultierenden geringeren Hämolyse sowie der erhaltenen Pumpfunktion des Herzens profitieren vor allem multimorbide Patienten und diejenigen mit vorbestehenden zentralvenösen Schäden oder einer bereits vorhandenen Funktionseinschränkung der Niere.<sup>34</sup> Durch die Operation mittels konventioneller HLM ist es möglich, eine Hypothermie zu erreichen, die das Herz vor hypoxischen Schäden schützt. Diese Hypothermie verringert jedoch die Durchblutung der Niere. Auch der pulsatile Blutfluss in der Niere ist beim Einsatz der HLM nicht gewährleistet. Die daraus resultierende Minderperfusion der Niere hat zur Folge, dass es zu einer Reduktion der GFR um 25 bis 75% und somit zu einem akuten Nierenschaden kommt.<sup>34</sup> In anderen Studien wurde kein

signifikanter Unterschied zwischen den beiden Operationsverfahren nachgewiesen. Eine Publikation im *New England Journal of Medicine* aus dem Jahr 2016 zeigt in Zusammenhang mit dem OPCAB-Verfahren bezüglich des Ergebnisses aufseiten des Patienten, des Überlebens und der Kosten keine langfristigen Vorteile des OPCAB Verfahrens gegenüber einer konventionellen HLM-Operation.<sup>40</sup> Xu et al. beschäftigten sich mit dem Vergleich der MIDCAB- mit der OPCAB-Operation. Diese Studie zeigt, dass Patienten, die mittels MIDCAB-Verfahren operiert wurden, eine kürzere Operationszeit, einen geringeren Blutverlust und dadurch weniger Bluttransfusionen, eine kürzere Beatmungsdauer sowie eine kürzere Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus aufwiesen als Patienten, die mittels OPCAB-Verfahren behandelt wurden. Aufgrund der Einsparung von Bluttransfusionen können Schäden an Organen wie dem Herz, dem Gehirn und der Niere minimiert werden. Ein deutlicher Nachteil der MIDCAB-Operation ist jedoch, dass sie nur bei Eingriffen an der Vorder- und der Seitenwand des Herzens erfolgen kann und somit nicht für alle Patientengruppen infrage kommt.<sup>41</sup> Eine weitere Operationsmethode zur Einsparung von Bluttransfusionen ist die Operation mittels Mini-HLM. Lisy et al. untersuchten die Vor- und Nachteile der Mini-HLM gegenüber der konventionellen HLM. Es zeigte sich, dass Patienten, die mittels konventioneller HLM operiert wurden, bis zu achtmal mehr Blutprodukte transfundiert bekommen mussten als diejenigen, die mittels Mini-HLM behandelt wurden. Das lag unter anderem an der verstärkten Hämolyse des Patientenbluts beim Kontakt mit Sauerstoff, der durch die Verwendung der konventionellen HLM entstand. Weitere Vorteile der Mini-HLM waren ein kürzerer Aufenthalt auf der Intensivstation, eine kürzere Beatmungsdauer, eine deutlich geringere Inzidenz in Bezug auf ein postoperatives Delir und eine geringere Reoperationsrate. Zudem traten seltener Wundheilungsstörungen, bronchopulmonale Infekte und AKI auf.<sup>30</sup> In Bezug auf die postoperative Mortalität konnte jedoch kein Unterschied zwischen den beiden Operationsverfahren gefunden werden.

Studien zeigten, dass sowohl die intra- als auch die postoperative Transfusion von Blutprodukten, insbesondere von Erythrozytenkonzentraten (EK), einen Risikofaktor in Zusammenhang mit der Entwicklung eines akuten Nierenschadens nach Bypassoperationen darstellt.<sup>42</sup> Dies könnte verschiedene Ursachen haben. Zum einen beinhalten transfundierte EK zu wenig 2,3-Diphosphoglycerat, was zu einer schlechteren Sauerstoffaufnahme und -abgabe führt. Des Weiteren sind transfundierte EK, die länger gelagert wurden, weniger formbar und verstopfen kleine Kapillaren, was zu einer Organischämie beitragen kann. Auch haben die transfundierten Erythrozyten eine kürzere Lebensdauer als die vom Körper produzierten. Dies könnte dazu führen, dass bei der Hämolyse dieser Erythrozyten zu viel Eisen freigesetzt wird, was den Organen schadet.<sup>43</sup> Die Transfusion von Blutprodukten schädigt nicht nur die Niere, sondern ist auch mit weiteren postoperativen Komplikationen verbunden, beispielsweise mit einer transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz (TRALI), einem verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation und einer höheren SIRS-Inzidenz.<sup>44</sup> Eng verbunden mit der Transfusion von EK

während einer koronararteriellen Bypassoperation ist die präoperative Anämie. In Studien wurde herausgefunden, dass die präoperative Anämie ein Risiko für einen postoperativen Nierenschaden und eine Ursache für vermehrte Bluttransfusionen (intra- und postoperativ) darstellt. Die Niere ist eines der empfindlichsten Organe in Bezug auf die Hypoxie. Da Patienten mit einer präoperativen Anämie intraoperativ eine deutlich schwerere Anämie entwickeln als Patienten mit einem präoperativ normalen Hämoglobingehalt, kommt es im ersten Fall zu einer gravierenderen Hypoxie im Bereich der Niere und folglich häufiger zu einem postoperativen Nierenversagen. Zudem haben Patienten mit einer Anämie einen veränderten Eisenmetabolismus, was ihnen die Kompensation des zusätzlichen Eisens aus EK-Transfusionen erschwert.<sup>45</sup>

### **1.3 Chronische koronare Herzkrankheit**

#### 1.3.1 Definition

Die chronische koronare Herzkrankheit ist eine Manifestation der Arteriosklerose an den Koronargefäßen. Sie ist eine häufige Erkrankung in Deutschland und ereignet sich eher im höheren Lebensalter. Durch den chronischen Verschluss der Herzkranzgefäße kommt es zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -nachfrage am Myokard und somit langfristig zu ischämischen Arealen.<sup>1</sup>

#### 1.3.2 Ätiologie und Epidemiologie

Die chronische KHK bildet zusammen mit dem akuten Myokardinfarkt die häufigste Todesursache in Deutschland. Im Jahr 2013 verstarben 8,2% an einer chronischen KHK und 5,8% erlagen einem Myokardinfarkt.<sup>1</sup> Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens eine KHK zu erleiden, beträgt in Deutschland bei Männern 30% und bei Frauen 15%, wobei die Inzidenz mit dem Lebensalter steigt.<sup>33</sup> Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren in Zusammenhang mit der Entwicklung einer KHK gehören vor allem die arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und die Erhöhung der Cholesterinspiegel. Zu den unbeeinflussbaren Risikofaktoren zählen das männliche Geschlecht (m : w = 2 : 1), höheres Lebensalter und die familiäre Disposition.<sup>33</sup>

#### 1.3.3 Einteilung

Die Einteilung der koronaren Herzkrankheit erfolgt mittels *Canadian Cardiovascular Society-Score* (CCS) anhand der klinischen Beschwerdesymptomatik. Es werden vier Stadien unterschieden, wobei das erste Stadium die schwächste Ausprägung und das vierte Stadium die schwerwiegendste Ausprägung hat. In Stadium CCS 1 hat der Patient keine Angina pectoris, in Stadium CCS 2 kommt es zum Auftreten einer Angina pectoris bei starker Anstrengung, in Stadium CCS 3 hat der Betroffene bereits bei leichter körperlicher Anstrengung eine Angina pectoris und in Stadium CCS 4 kommt es zu Beschwerden in Ruhe.<sup>1</sup> Des Weiteren unterscheidet man bei der Manifestation einer Angina pectoris zwischen der stabilen und der instabilen Form. Die stabile Angina pectoris tritt bei körperlicher Belastung auf und spricht gut auf Nitrate an. Von

einer instabilen Angina pectoris wird sowohl beim Erstauftreten einer solchen als auch bei zunehmender Intensität, Dauer oder Häufigkeit gesprochen.<sup>33</sup>



Abbildung 4: Einteilung der KHK anhand des CCS<sup>1</sup>

### 1.3.4 Symptomatik

Das Leitsymptom der KHK ist die Angina pectoris, welche sich am häufigsten als retrosternaler Schmerz manifestiert. Oftmals strahlen diese Schmerzen in den linken Arm, in den Unterkiefer, in die Schulter oder in den Hals aus. Seltene Symptome sind Schwindel, Übelkeit, Atemnot oder epigastrische Schmerzen, die meist bei Patienten mit Diabetes mellitus beziehungsweise Niereninsuffizienz oder bei Frauen über 75 Jahren auftreten.<sup>33</sup> In manchen Fällen kommt es bei der chronischen KHK zu einer stummen Verlaufsform (stumme Myokardischämie).<sup>1</sup>

### 1.3.5 Diagnostik und Therapie

Bei Verdacht auf eine KHK sollte mit der Anamnese und der körperlichen Untersuchung des Patienten begonnen werden. Hierbei sind insbesondere die Risikofaktoren und die typische

Alter* (Jahre)	typische Angina pectoris		atypische Angina pectoris		nicht-anginöse Brustschmerzen	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
30-39	59%	28%	29%	10%	18%	5%
40-49	69%	37%	38%	14%	25%	8%
50-59	77%	47%	49%	20%	34%	12%
60-69	84%	58%	59%	28%	44%	17%
70-79	89%	68%	69%	37%	54%	24%
> 80	93%	76%	78%	47%	65%	32%

\* Ermittelte Wahrscheinlichkeiten für die Altersgruppen stellen die jeweiligen Schätzwerte für Patienten im Alter von 35, 45, 55, 65, 75 bzw. 85 Jahren dar.

Abbildung 5: Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK bei Patienten mit stabiler Brustschmerzsymptomatik<sup>1</sup>

Symptomatik zu erfragen. Sollte sich bei der Anamnese der Verdacht auf eine KHK verstärken, ist laut nationaler Versorgungsleitlinie die Basisdiagnostik durchzuführen. Zu dieser zählen ein Zwölf-Kanal-Ruhe-EKG und die Anfertigung einer transthorakalen Echokardiographie (TTE). Bei der TTE wird besonders auf regionale Wandbewegungsstörungen, die linksventrikuläre Funktion sowie Klappenvitien geachtet. Als nächstes sollte die Vortestwahrscheinlichkeit bestimmt werden, um das weitere Vorgehen planen zu können (vgl. Abbildung 5).<sup>1</sup> Hierfür werden die Patienten in Altersgruppen eingeteilt und die Wahrscheinlichkeit wird anhand der Symptomatik (atypische Angina pectoris, typische Angina pectoris, nicht-anginöse Brustschmerzen) und des Geschlechtes ermittelt.

Liegt die Vorhersagewahrscheinlichkeit unter 15%, sollten andere Ursachen in Betracht gezogen werden. Bei Werten zwischen 15 und 85% kann zwischen morphologischen Verfahren (beispielsweise CT-Koronarangiographie) und funktionellen Verfahren (zum Beispiel Belastungs-EKG, Stress-Echokardiographie, Myokard-Perfusions-SPECT, Myokard-Perfusions-PET, Dobutamin-Stress-MRT und Stress-Perfusions-MRT) gewählt werden. Bei höherer Wahrscheinlichkeit sollten tendenziell funktionelle Verfahren verwendet werden. Liegt die Wahrscheinlichkeit über 85%, sollte direkt eine Therapieplanung erfolgen. Hier ist es möglich, ein rein konservatives Verfahren anzustreben, beispielsweise eine Lifestyleänderung, medikamentöse Ansätze oder eine Revaskularisationstherapie mittels Herzkatheter, PTCA oder Operation (vgl. Abbildung 6).<sup>1</sup>

#### Lifestyle Change (kausale Therapie):

Die Lifestyleänderung ist eine bedeutende Therapieform und sollte, wenn möglich, zuerst in Betracht gezogen werden. Zu dieser Therapie gehören die Gewichtsnormalisierung, die Rauchentwöhnung und die Umstellung der Ernährung auf mediterrane Kost. Auch ein leichtes körperliches Training ist als sinnvoll zu erachten. Die Ziele dieser Therapieform umfassen einen Blutdruck < 140/90 mmHg, einen Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterinspiegel < 70 mg/dl, eine Triglyceridkonzentration < 150 mg/dl im nüchternen Zustand und die optimale Einstellung des Diabetes mellitus.<sup>33</sup>

#### Medikamentöse Therapie:

Die medikamentöse Therapie der KHK gliedert sich in die Basistherapie, die einen Myokardinfarkt verhindern soll und die Mortalität senkt, und die symptomatische Therapie. Jeder Patient sollte als Bestandteil seiner Basistherapie Acetylsalicylsäure (ASS) in einer Konzentration von 100 mg/d erhalten. Des Weiteren wird ein Statin zur Plaquestabilisierung empfohlen, ebenso ein Betablocker. Falls der Patient zusätzlich an einer Herzinsuffizienz, einem Diabetes mellitus oder einer arteriellen Hypertonie leidet, sollte zusätzlich ein ACE-Hemmer verordnet werden. Als Mittel der Wahl für eine antianginöse Therapie haben sich Nitrate etabliert. Diese senken durch Vasodilatation die Vor-

und Nachlast des Herzens und sorgen somit für eine verminderte Herzarbeit und einen geringeren Sauerstoffverbrauch.<sup>33</sup>

Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA):

Im Zuge einer Herzkatheteruntersuchung kann eine erkannte Stenose der Koronararterien direkt mittels PTCA beseitigt werden. Die PTCA erfolgt meist mittels Ballondilatation der betreffenden Stenose und die nachfolgende Einlage eines Stents. Hier besteht die Wahl zwischen unbeschichteten Stents (Bare-Metal Stents) und Stents, die von einer antiproliferativen Substanz umgeben sind (Drug-eluting Stents). Eine seltene Alternative zu den Stents bieten resorbierbare koronare Gefäßgerüste (Scaffolds). Die Einbringung der Stents dient der Beseitigung von Akutverschlüssen, der Verbesserung von Gefäßdurchgängen und der Verminderung von Restenosen. Die Erfolgsquote einer PTCA liegt bei 95%. Als häufigste Komplikation einer PTCA gilt die Restenosierung. Die Häufigkeit beträgt 40% nach alleiniger Ballondilatation, 30% bei zusätzlicher Implantation eines unbeschichteten Stents und < 10% nach Einbringung eines beschichteten Stents. Weitere Komplikationen sind die Dissektion einer Koronararterie mit akutem Koronarverschluss und die In-Stent-Thrombose.<sup>33</sup>

Operative Therapie:

Siehe Kapitel 1.1 Aortokoronare Bypassoperation

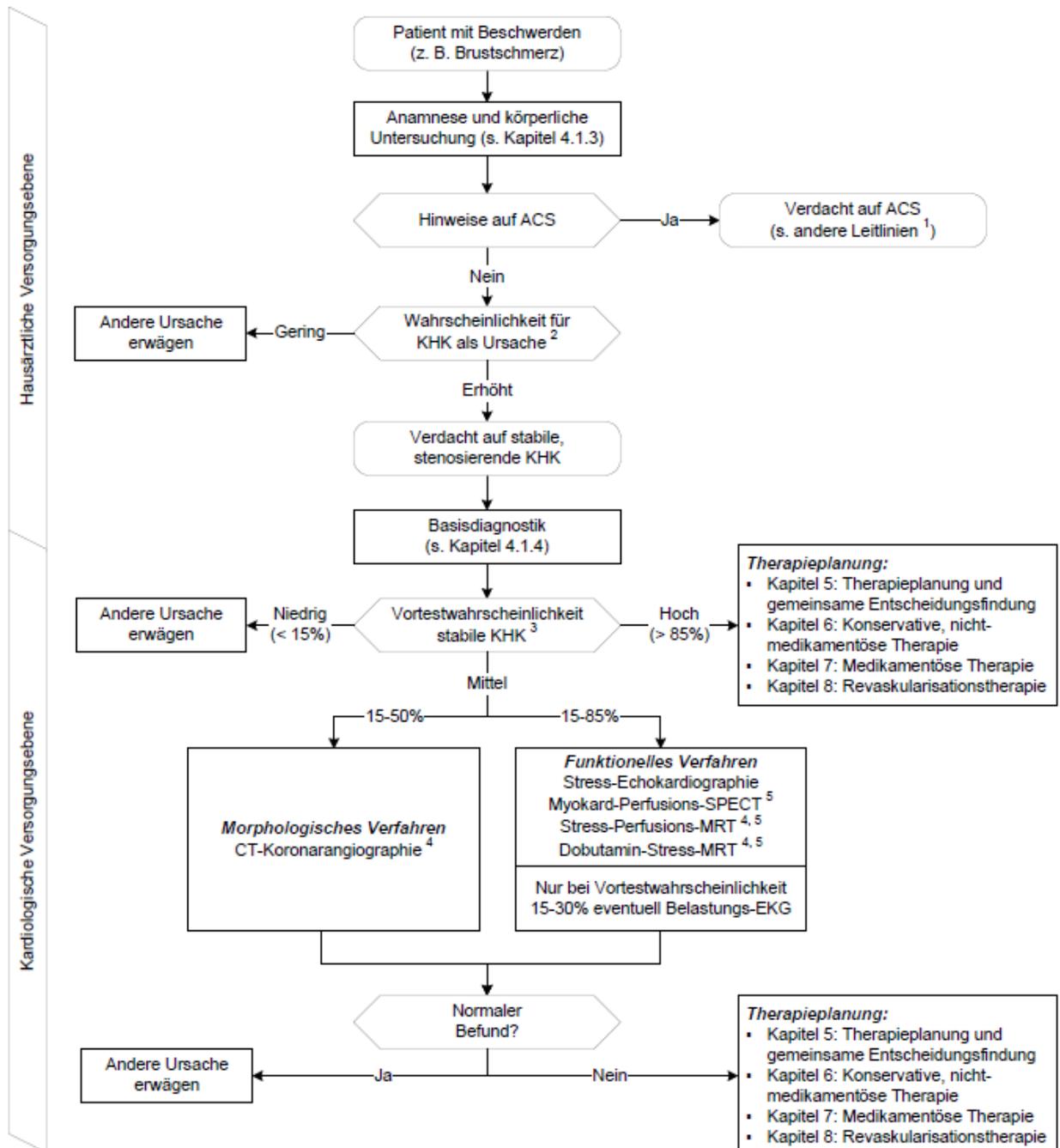


Abbildung 6: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine KHK<sup>1</sup>

#### 1.4 Aktueller Stand der Wissenschaft

Da die Bypassoperation einer der häufigsten Eingriffe ist und das Patientenklintel immer älter und kränker wird, beschäftigt sich die Wissenschaft mit der steten Verbesserung des Operationsverfahrens und mit der Identifikation von prädiktiven Faktoren bezüglich des Ergebnisses. Risikofaktoren in Zusammenhang mit einem postoperativen akuten Nierenversagen bestätigten sich in zahlreichen Studien und wurden durch diese untermauert. Anerkannte Risikofaktoren, die eine AKI begünstigen können, umfassen unter anderem das Alter, das weibliche Geschlecht, einen vorbestehenden Diabetes mellitus, eine präoperative Anämie und eine bereits vorhandene COPD.<sup>46, 47</sup> Intraoperativ sind als prägnante Risikofaktoren vor allem die

Verwendung einer HLM, die CPB-Time und die Transfusion von EK zu nennen.<sup>48-50</sup> Vor allem der Diabetes mellitus zeigt sich in den neuesten Studien immer häufiger als ein schwerwiegender Grund für ein schlechtes Ergebnis bezüglich der Revaskularisationsqualität, der Mortalität und der postoperativen Niereninsuffizienz.<sup>51-53</sup>

Neueste Studien beschäftigen sich vor allem mit Biomarkern, die die Wahrscheinlichkeit eines postoperativen Nierenversagens voraussagen sollen. Biomarker wie Urinary Liver-type Fatty Acid-binding Protein (uL-FABP), Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL), Serum L-FABP, Heart-type FABP, Kidney-Injury-Molecule-1 (KIM-1) und Interleukin-18 (IL-18) wurden bereits identifiziert und zeigen sich in deutlich erhöhter Konzentration bei Patienten mit postoperativ akutem Nierenversagen im Vergleich zu denjenigen ohne AKI.<sup>24</sup> Zuletzt publiziert wurden Studien über Insulin-like Growth-Factor-binding Protein-7 (IGFBP7) und Tissue-Inhibitor of Metalloproteinases-2 (TIMP-2) (Stand 2020).<sup>54</sup>

Eine eindeutige Überlegenheit bezüglich einer der Operationstechniken konnte noch nicht gezeigt werden. Jedes Verfahren hat Stärken und Limitationen und nicht jede Technik ist bei allen Patienten anwendbar.

#### 1.4.1 Serumkreatinin

Auch das in dieser Dissertation untersuchte Serumkreatinin kann als Biomarker herangezogen werden. Es ist leicht sowie kostengünstig zu bestimmen und wird aus diesem Grund in Kliniken als prä- und postoperativer Marker verwendet. Das Serumkreatinin bildet den Grundstein jeder Klassifikation einer Niereninsuffizienz, beispielsweise der RIFLE-Klassifikation (Risk of Renal Failure, Injury to the Kidney, Failure of Kidney-Function, Loss of Kidney-Function und End-Stage Renal Failure), der Klassifikation des Acute Kidney Injury Network (AKIN) und der KDIGO-Klassifikation.<sup>55</sup> Kumar et al. (2011) beschreiben das präoperativ erhöhte Serumkreatinin als negativ prognostischen Marker in Hinblick auf eine postoperative Niereninsuffizienz und eine neue Dialysepflicht. Die Konzentration des Serumkreatinins ist jedoch von mehreren Faktoren abhängig – vom Alter, vom Geschlecht und von der Muskelmasse. Auch zeigt dieser Parameter den entstandenen Nierenschaden erst einige Stunden nach Abfall der GFR auf.<sup>38</sup> Der langsame und späte Anstieg des Serumkreatinins lässt sich unter anderem dadurch erklären, dass die GFR zunächst um mehr als 50% reduziert sein muss.<sup>56</sup> Aus diesem Grund ist das Serumkreatinin präoperativ als guter Prognoseparameter zu werten; es spielt jedoch bei der postoperativen Kontrolle nur eine untergeordnete Rolle. Mit dem Ziel, früher einen Nierenschaden aufzuzeigen, wurden weitere Biomarker untersucht.

#### 1.4.2 L-FABP (Liver-type Fatty Acid-binding Protein)

Das Protein L-FABP wird in der Leber, im Darm und im Epithel des proximalen Tubulus der Niere gebildet und kann postoperativ im Urin und im Serum bestimmt werden. Die L-FABP-

Konzentration ist vor allem bei hypoxischen Schäden erhöht. Es wurde gezeigt, dass L-FABP eine AKI mit einer Sensitivität von 74% und einer Spezifität von 77% detektieren kann.<sup>57</sup>

#### 1.4.3 KIM-1 (Kidney injury molecule-1)

Das Transmembranprotein und der weitere Biomarker KIM-1 lässt sich postoperativ im Urin nachweisen. Ähnlich wie NGAL ist KIM-1 bei gesunden Patienten nicht im Urin identifizierbar. Bei einer ischämischen Schädigung der Niere wird KIM-1 vermehrt im proximalen Tubulus ausgeschüttet und die Werte des KIM-1 im Urin sind erhöht.<sup>38</sup> Der Anstieg des KIM-1 ist nach circa zwölf Stunden zu verzeichnen – deutlich später als beim NGAL.<sup>57</sup>

#### 1.4.4 Interleukin-18

Interleukin-18 wird in verschiedenen Geweben synthetisiert, unter anderem in Makrophagen und Monozyten sowie im Epithel des proximalen Tubulus der Niere. Kommt es zu einem ischämischen Schaden der Niere oder zu einem SIRS wird vermehrt aktiviertes Interleukin-18 gebildet.<sup>56</sup> Dieses lässt sich deutlich besser nachweisen als Serumkreatinin. Parikh et al. bezeichnen Interleukin-18 als sensitivsten Marker für eine Niereninsuffizienz nach einer Bypassoperation.<sup>58</sup> Dies wurde 2008 von Haase et al. infrage gestellt, da sie in ihrer Studie keinen Unterschied in Bezug auf die Höhe des Interleukin-18 im Urin bei Patienten mit postoperativer AKI und Betroffenen ohne postoperative AKI feststellen konnten.<sup>24</sup>

#### 1.4.5 NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)

Das Glykoprotein NGAL ist an eine Gelatinase gebunden. Es wird von Zellen des proximalen und distalen Nierentubulus gebildet und sezerniert. Bei Patienten mit einer gesunden Niere lässt sich NGAL kaum nachweisen.<sup>56</sup> Es handelt sich um den in den letzten Jahren am häufigsten untersuchten Biomarker in Bezug auf eine Niereninsuffizienz nach einer Bypassoperation und er kann sowohl im Blutplasma als auch im Urin nachgewiesen werden. Eine postoperative Erhöhung des NGAL zeigt mit einer Sensitivität von 84% und einer Spezifität von 94% eine Niereninsuffizienz an und korreliert mit der Dauer und dem Schweregrad des Nierenschadens. Das NGAL findet in der Pädiatrie bereits Anwendung mit sicheren und reproduzierbaren Ergebnissen. Bei Erwachsenen Patienten ist der Marker jedoch unzuverlässig.<sup>56</sup> Im Serum lässt sich NGAL bereits drei Stunden nach einem entstandenen Nierenschaden nachweisen und nach sechs Stunden wird der Peak erreicht; es handelt sich somit um den Marker, der am frühesten positiv ist.<sup>57</sup>

In diesem Zusammenhang ist der Therapieansatz mit Dexmedetomidin, einem  $\alpha$ -2-Agonist, zu erwähnen. Dieser scheint den Anstieg von NGAL zu verringern und zeigt in ersten Studien in der Herzchirurgie eine Reduktion der postoperativen AKI bei Patienten mit präoperativ normaler Nierenfunktion.<sup>36</sup>

## 2. Herleitung der Aufgabenstellung

### 2.1 Projektbeschreibung

Die hier angefertigte Dissertationsschrift ist Teil eines dreistufigen Großprojekts mit dem Ziel, den Einfluss einer Mini-HLM auf die AKI sowie die neue postoperative Dialysepflicht aufzuzeigen. Sie ist eine Komponente der ersten Stufe des Projekts, die sich auf die retrospektive Analyse der Inzidenz des neu aufgetretenen postoperativen akuten Nierenversagens, der postoperativen Mortalität und der neu entstandenen Dialysepflicht nach einer koronararteriellen Bypassoperation bezieht. Es wurden in Subgruppenanalysen verschiedene Einflussfaktoren von der Arbeitsgruppe untersucht. Der Fokus lag hierbei auf der präoperativen Einnahme von Statinen, dem Geschlecht, dem vorbestehenden Diabetes mellitus und der Herzinsuffizienz als Risikofaktoren, den unterschiedlichen HLM-Parametern sowie den Operationen mittels der Mini-HLM und des OPCAB-Verfahrens.

Die zweite Stufe des Projekts umfasst eine prospektive Pilotstudie, in der der Einfluss der Mini-Herzlungenmaschine auf die Inzidenz der oben beschriebenen drei Endpunkte untersucht wird. Für die Studie wurde ein Zeitraum von circa 18 Monaten veranschlagt und es sollen etwa 200 Patienten einbezogen werden. In Zusammenhang mit der letzten Stufe des Projekts soll eine prospektiv randomisierte, kontrollierte Studie durchgeführt werden.

### 2.2 Ziele der Arbeit

Zielsetzung der Arbeit ist es, signifikante Risikofaktoren und signifikante protektive Faktoren in Hinblick auf die akute Niereninsuffizienz, eine neue Dialysepflicht und die Mortalität nach einer koronararteriellen Bypassoperation zu identifizieren und zusammenzufassen. Die Ergebnisse sollen im Vergleich zur aktuellen Literatur diskutiert werden. Es sollen die unbeeinflussbaren Risikofaktoren eruiert werden, beispielsweise das hohe Patientenalter, das Geschlecht, der BMI, der Diabetes mellitus, die COPD und die vorbestehende chronische Niereninsuffizienz. Außerdem sollen die beeinflussbaren Risikofaktoren aufgezeigt werden – die Anämie und die Medikation sowie die intra- und die postoperative Gabe von Blutprodukten. Insbesondere soll die vorliegende Arbeit aufführen, welche der oben genannten Risikofaktoren, gegebenenfalls auch in Kombination, den stärksten Einfluss auf die Funktionsfähigkeit der Patientenniere, die Notwendigkeit einer neuen Dialysepflicht und das Überleben haben.

Vor dem Hintergrund, dass das kardiovaskuläre Risikoprofil der herzchirurgischen Patienten kontinuierlich ausgeweitet wird, soll für diese sensible Gruppe eine sinnvolle präventive Strategie entwickelt werden, um die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Dialysepflicht sowie die Mortalitätsrate zu senken.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Patientenkollektiv

Das gesamte Patientenkollektiv dieser retrospektiven Studie bestand aus 2.674 volljährigen Patienten, die sich am Institut der Herz-Thorax-Chirurgie der Universität zu Köln aufgrund einer Ein- bis Drei-Gefäß-KHK im Zeitraum von 2009 bis 2016 einer elektiven, isolierten und erstmaligen Bypassoperation unterzogen. Seit 2015 wurden insgesamt 2.674 Patienten in das Projekt aufgenommen und analysiert. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 1.765 Patienten in die finale Analyse eingeschlossen. Das Kollektiv bestand aus 385 weiblichen und 1.380 männlichen Patienten, die zum Zeitpunkt ihrer Operation zwischen 25 und 90 Jahre alt waren.

#### 3.2 Erfasste Parameter

Zunächst wurden die demografischen Daten der Patienten erfasst – das Alter, das Geschlecht, die Größe und das Gewicht. Zusätzlich wurden bedeutende vorbestehende Erkrankungen erhoben. Zu diesen zählte ein vorbestehender Diabetes mellitus, wobei der insulinabhängige Diabetes mellitus (engl. *Insulin-dependent Diabetes mellitus, IDDM*) und der nicht insulinabhängige Diabetes mellitus (engl. *Non-Insulin-dependent Diabetes mellitus, NIDDM*) unterschieden wurden. Des Weiteren wurde erfasst, ob der Patient bereits einen Apoplex oder einen Myokardinfarkt erlitten hatte. Dieses Ereignis musste jedoch zum Zeitpunkt der Operation mehr als dreißig Tage zurückliegen, andernfalls wurde der Patient von der finalen Analyse ausgeschlossen. Weiterhin wurden Krankheiten wie die arterielle Hypertonie, die chronisch obstruktive pulmonale Dysfunktion (COPD), sowie eine peripher arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) erfasst. Es wurde auch darauf geachtet, ob die Patienten eine Hauptstammstenose hatten, und wie der Zustand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) war. Dabei wurde unterschieden zwischen *severely impaired* (< 35%), *moderately impaired* (35 bis 55%) und *good* (> 55%).

Es wurde insbesondere auf die vorbestehende Medikation geachtet, vor allem auf die Einnahme von ACE-Hemmern, Angiotensin-1-Hemmern, Statinen, nicht steroidal Antirheumatika (NSAR), Beta-Blockern, Diuretika und Kalzium-Kanal-Inhibitoren. Diese Substanzen waren bedeutend für die Analyse, da sie die Niere in großem Maße beeinflussen konnten.

Anschließend wurde sowohl der präoperative Kreatininwert als auch der Kreatininwert in den folgenden fünf Tagen nach der Operation bestimmt. Zudem wurde die präoperative glomeruläre Filtrationsrate (engl. *Estimated Glomerular Filtration-Rate, eGFR*) errechnet.

Die Laborparameter Harnstoff, Harnsäure, Hämoglobin und Leukozyten wurden präoperativ, sowie in den ersten fünf Tagen nach der Operation bestimmt.

Intraoperativ wurden folgende Parameter erhoben: die Dringlichkeit der Operation, wobei zwischen *elektiv*, *dringlich* und *Notfall* differenziert wurde, die Operationsdauer, die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine und die aortale Klemmzeit.

Es wurden drei Arten von Bypassoperationen unterschieden – die OPCAB-Operation, die MIDCAB-Operation und das konventionelle Vorgehen mithilfe der HLM (On-Pump-Operation). Im letzten Fall wurde nochmals zwischen der normalen HLM und der Mini-HLM differenziert. Zuletzt wurde bestimmt, ob die Patienten kurz vor der Operation ein Hyperfibrinolyseinhibitor (z.B. Trasylol) ein Aprotinin, welches zur Reduktion von Blutungsneigungen eingesetzt wird, erhalten hatten.

Weitere Parameter, die bestimmt wurden, waren erhaltene Blutprodukte, die sowohl intraoperativ als auch in den ersten 24 Stunden nach der Operation verabreicht wurden. Sie wurden unterteilt in EK, frisch gefrorenes Plasma (FFP), Thrombozytenkonzentrate (TK), Fibrinogen und Prothrombinkomplex-Konzentrate (PPSB). Auch die Diurese in den ersten 24 Stunden nach der Operation wurde bestimmt, da diese in Hinblick auf einen entstehenden Nierenschaden relevant war.

Zuletzt wurde sowohl die Zeit notiert, die der Patient auf der Intensivstation verbracht hat, als auch die gesamte Anzahl der postoperativen Tage im Krankenhaus bis zur Entlassung. Des Weiteren wurde ermittelt, ob eine neue Dialysepflicht oder eine erneute Operation notwendig war.

#### **3.3 Definition Endpunkte**

Im Rahmen der retrospektiven Analyse des Patientenkollektivs wurden alle oben genannten Parameter in Hinblick auf drei Endpunkte untersucht. Als erster Endpunkt wurde das Auftreten eines postoperativen akuten Nierenschadens definiert. Die Einteilung des akuten Nierenschadens erfolgte anhand der KDIGO-Kriterien (vgl. Kapitel 1.2.1). Der zweite Endpunkt beschrieb das Auftreten einer neuen, postoperativen Dialysepflicht. Als dritter Endpunkt wurde die postoperative Mortalität definiert.

#### **3.4 Ein- und Ausschlusskriterien**

Um ein möglichst homogenes und aussagekräftiges Patientenkollektiv zu erreichen, wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Nicht mit in die finale Analyse eingeschlossen wurden Patienten mit akutem STEMI oder NSTEMI, mit einer instabilen Angina pectoris, die weniger als dreißig Tage vor der Operation vorlag, oder mit einer kardialen Dekompensation. Denn diese Kriterien konnten die Therapie, die Operation und die Nierenfunktion beeinflussen. Patienten, die nach der aortokoronaren Bypassoperation eine Reoperation benötigten, wurden nicht mit einbezogen, da dies zur Verfälschung der für die Analyse nötigen Laborparameter geführt hätte. Des Weiteren wurden Patienten, deren Operation als Notfall oder als dringlich eingestuft wurde, ebenfalls von der Analyse ausgeschlossen. Auch Patienten mit von vornherein eingeschränkter Nierenfunktion, beispielsweise durch ein Nierenzellkarzinom oder eine laufende Chemotherapie, wurden nicht in die Studie mit einbezogen. Patienten, die vor der Operation bereits dialysepflichtig gewesen waren, wurden ebenfalls von der endgültigen Analyse ausgeschlossen. Falls Patienten im Jahr 2009

operiert worden waren und das Medikament Trasyolol erhalten hatten, wurden diese nicht in der finalen Analyse berücksichtigt. Nach 2009 wurde das Medikament vom Markt genommen.

Zu den weiteren Ausschlusskriterien zählten ein unvollständiger Datensatz (beispielsweise im Falle eines fehlenden Intensiv- oder Diureseprotokolls), die Kombination der aortokoronaren Bypassoperation mit Klappenrekonstruktion oder das Vorliegen seltener Syndrome (zum Beispiel Morbus Osler oder myelodysplastische Syndrome).

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien, verblieben 1.765 Patienten, die in die finale Analyse eingeschlossen wurden. Insgesamt wurden 909 Patienten ausgeschlossen.

#### 3.5 Software

Die Patientendaten wurden postoperativ in das interne Softwareprogramm des Universitätsklinikums Köln (Orbis) eingespeist. Dort konnten Informationen zu den Vorerkrankungen des Patienten sowie zum Operationsverlauf und das Narkoseprotokoll eingesehen werden. Weiterhin wurden hier der Zugriff auf Arztbriefe und das Intensivprotokoll inklusive der Diurese in den ersten 24 Stunden sowie die Sichtung von Laborwerten ermöglicht. Fehlende Daten wurden entweder mithilfe von in Word archivierten Arzt- und Entlassungsbriefen oder dem Programm QIMS vervollständigt.

Die Informationen wurden zunächst auf die Ein- und Ausschlusskriterien hin geprüft und dann in die Onlineplattform Research Electronic Data Capture (REDCap) eingespeist (REDCap 7.2.1 – © 2017, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA). Hier wurden die Daten der Arbeitsgruppe gesammelt und weiter selektiert. Vor der statistischen Analyse wurden sie vom Promotionsleiter vollständig anonymisiert, indem sowohl der Name als auch die Fallnummer der Patienten gelöscht wurde. Somit war es nicht möglich, nach der statistischen Auswertung Rückschlüsse auf die Identität der Patienten zu ziehen. Für die statistische Analyse und die Auswertung wurde das Programm IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 23 (IBM, Armonk, NY, USA) verwendet.

#### 3.6 Statistik

Bei der statistischen Analyse wurde SPSS 23 für Windows 10 (IBM SPSS 23 Inc. Chicago III, USA) genutzt. Zur Erfassung von Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren wie das Maximum, das Minimum, der Mittelwert und der Median verwendet. So konnten das Auftreten eines akuten Nierenschadens, die verschiedenen Stadien nach KDIGO und demografische Daten wie Alter und Geschlecht beschrieben werden. Normalverteilte Daten wurden mittels T-Test für unabhängige Stichproben untersucht. Die Cut-off-Werte von Kreatinin und Hämoglobin, die auf einen Nierenschaden hinweisen konnten, wurden mittels ROC-Kurven-Analyse berechnet. Nicht normalverteilte Variablen wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson und des Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde genutzt, um die verschiedenen Risikofaktoren, wie beispielsweise Diabetes mellitus oder eine peripher arterielle

Verschlusskrankheit, in Hinblick auf die Entstehungswahrscheinlichkeit eines akuten Nierenschadens oder einer neuen Dialysepflicht und das Überleben zu untersuchen. Um die prägnantesten Risikofaktoren bezüglich der Entwicklung eines akuten Nierenschadens zu eruieren, wurde eine binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden Balken- und Punktdiagramme erstellt. Um den Zusammenhang zwischen Risikofaktor und akutem Nierenschaden zu veranschaulichen, wurde das Odds Ratio (OR) bestimmt. Ein p-Wert von  $\leq 0,05$  (zweiseitig) wurde als signifikant angesehen.

### 3.7 Definition AKI

Zur Definition eines akuten Nierenversagens wurde die KDIGO-Klassifikation aus dem Jahr 2012 herangezogen, wobei die akute Niereninsuffizienz in drei Grade eingeteilt wurde (vgl. Abbildung 7). Diese Einteilung erfolgte anhand des Kreatininanstiegs, der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) und der Urinmenge. Die glomeruläre Filtrationsrate wurde anhand der Cockcroft-Gault-Formel bestimmt:  $GFR = ((140 - \text{Alter [Jahre]}) / \text{Serumkreatinin [mg/dl]}) * (\text{Körpergewicht [kg]} / 72)$ .

AKI-Stadium	S-Kreatinin	Urin-Ausscheidung
1	1,5- bis 1,9-facher Anstieg innerhalb von sieben Tagen oder Anstieg $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden	< 0,5 ml/kg/h über mehr als sechs Stunden
2	2,0- bis 2,9-facher Kreatininanstieg	< 0,5 ml/kg/h über mehr als zwölf Stunden
3	$\geq 3$ -facher Kreatininanstieg oder Serum-Kreatinin $\geq 4$ mg/dl mit einem akuten Anstieg $\geq 0,5$ mg/dl	< 0,3 ml/kg/h über mehr als 24 Stunden oder fehlende Urinausscheidung (Anurie) für $\geq$ zwölf Stunden

Abbildung 7: Einteilung der AKI-Stadien nach KDIGO<sup>59</sup>

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

Von den 1.765 Patienten, welche in die finale Analyse eingeschlossen wurden, waren 1.380 (78,2%) männlich und 385 (21,8%) weiblich. Das Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug zwischen 25 und 90 Jahren, wobei das mittlere Alter bei 69,4 Jahren lag.

Geschlecht	w	m	Total
Anzahl N	385 (21,8%)	1380 (78,2%)	1765
Alter	Min. 25,7	Min. 25,7	
	Max. 90,4	Max. 90,4	
	Mean 67,7	Mean 67,7	

Tabelle 2: Patientencharakteristika Alter und Geschlecht

KDIGO	N	%
kein Nierenversagen	1201	68,0
Stadium 1	412	23,9
Stadium 2	83	4,7
Stadium 3	60	3,4

Tabelle 3: Stadien der Niereninsuffizienz nach KDIGO

Von diesen 1.765 Patienten erlitten 564 (32%) einen akuten Nierenschaden. Davon befanden sich 421 (23,9%) in Stadium 1 nach KDIGO, 83 (4,7%) in Stadium 2 nach KDIGO und 60 (3,4%) in Stadium 3 nach KDIGO (vgl. Tabelle 3). Eine neue Dialysepflicht war bei 13 (0,7%) der operierten Patienten zu verzeichnen und 11 Patienten (0,6%) verstarben.

Das untersuchte Patientenkollektiv wies eine Reihe von Vorerkrankungen auf (vgl. Abbildung 8). Am häufigsten war die arterielle Hypertonie vertreten (Inzidenz von 95,8%). Die zweithäufigste Vorerkrankung war der Diabetes mellitus, der bei 34,8% der Patienten vorlag. Dabei wiesen 13,1% der Betroffenen einen IDDM und 21,7% einen NIDDM auf. Weitere häufige Vorerkrankungen waren die Adipositas (29,7%), eine pAVK (14,1%) und die COPD (24,5%). Zum Zeitpunkt der Operation hatten 7,5% der Patienten bereits einen Schlaganfall und 23,1% einen Herzinfarkt erlitten. Eine präoperative Anämie war bei 10,2% der Untersuchten zu verzeichnen.

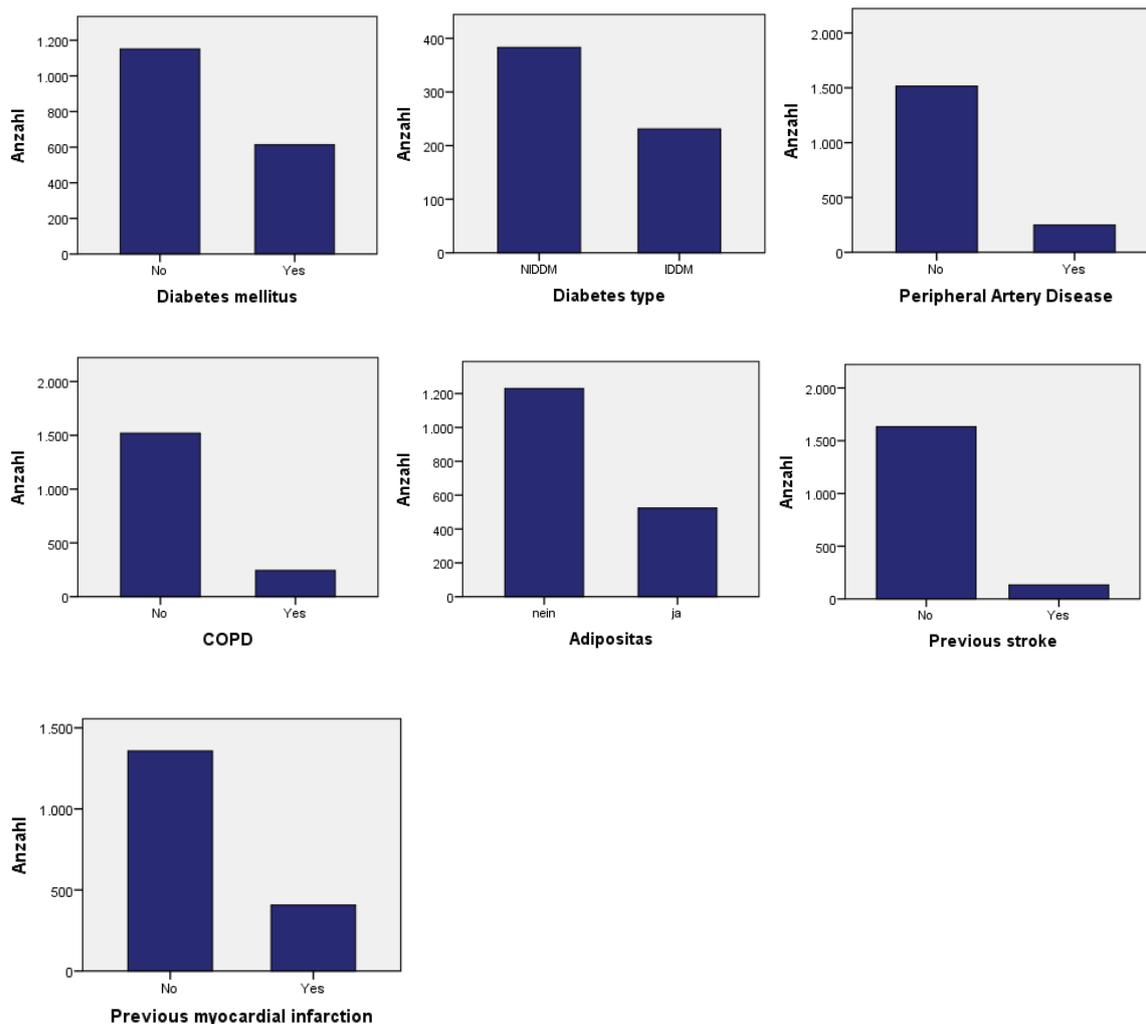


Abbildung 8: Vorerkrankungen des Patientenkollektivs

In Zusammenhang mit der LVEF ergab sich folgendes Bild: Insgesamt 71,3% der Patienten hatten eine gute LVEF (> 55%), 23,5% wiesen eine leicht eingeschränkte LVEF (35 bis 55%) auf und 5,2% der Patienten litten unter einer stark eingeschränkten LVEF (< 35%) (vgl. Tabelle 4).

LVEF	Häufigkeit	Prozent
stark eingeschränkt (< 35%)	92	5,2
leicht eingeschränkt (35 bis 55%)	414	23,5
normal (> 55%)	1259	71,3
gesamt	1765	100,0

Tabelle 4: LVEF des Patientenkollektivs

Im Rahmen der präoperativen Dauermedikation wurden mit einer Häufigkeit von 85,2% NSAR eingenommen. Am zweithäufigsten (77,4%) wurden Betablocker und am dritthäufigsten (75,4%) Statine verabreicht. Weiterhin bekamen 59,7% der Patienten ACE-Inhibitoren, 37,5% ein Diuretikum und 18,6% einen Kalzium-Kanal-Inhibitor. Am seltensten (16,4%) wurden Angiotensin-1-Inhibitoren eingenommen. Insgesamt bekamen 76,1% der Patienten Renin-

Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)-Inhibitoren (ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-1-Inhibitoren).

#### 4.2 Operative Variablen

Es wurden 1.551 (87,9%) Patienten mithilfe einer HLM operiert, davon 1.508 (85,4%) mit einer konventionellen HLM und 43 (2,4%) mit einer Mini-HLM. Das OPCAB-Verfahren wurde bei 140 Patienten (7,9%) angewendet und die MIDCAB-Methode bei 74 Patienten (4,2%).

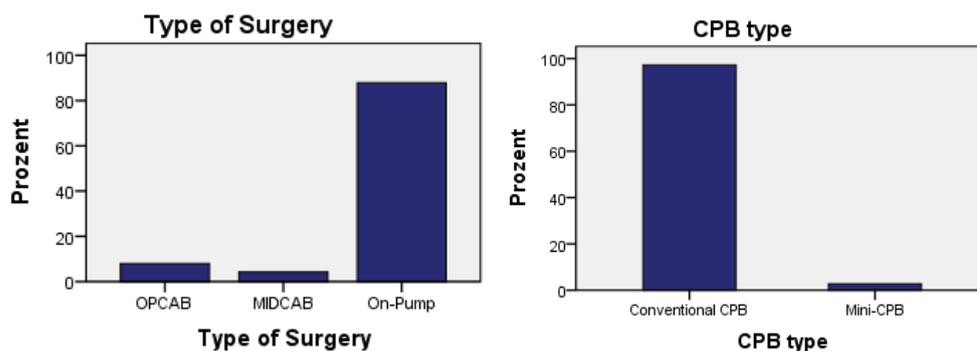


Abbildung 9: Art der Bypassoperation

Bezüglich der definierten Endpunkte verteilen sich die Operationstechniken wie folgt:

Verfahren (N)	Verstorben	Neue Dialysepflicht	AKI
<b>On-Pump (N = 1551)</b>	<b>10 (0,6%)</b>	<b>12 (0,8%)</b>	<b>512 (33,0%)</b>
konventionell (N = 1508)	10 (0,7%)	12 (0,8%)	496 (32,9%)
Mini-HLM (N = 43)	0	0	16 (37,2%)
MIDCAB (N = 74)	0	0	16 (21,6%)
OPCAB (N = 140)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	36 (25,7%)

Tabelle 5: Operationsverfahren verglichen mit Endpunkten

Im Hinblick auf die Vorerkrankungen und das mittlere Alter waren die Mitglieder der MIDCAB-Gruppe mit durchschnittlich 64,1 Jahren jünger als die der restlichen Gruppen und es traten weniger Vorerkrankungen auf. Die OPCAB- und die On-Pump-Gruppe wiesen bezüglich der Vorerkrankungen, des Alters und des Risikoprofils eine ähnliche Merkmalverteilung auf.

	Mini-HLM N (43)	Konventionelle HLM N (1508)	OPCAB N (140)	MIDCAB N (74)
Diabetes mellitus	11 (25,6%)	545 (36,1%)	47 (33,6%)	11 (14,9%)
arterielle Hypertonie	42 (97,7%)	1450 (96,2%)	132 (94,3%)	67 (90,5%)
Zustand nach Apoplex	1 (2,3%)	120 (8,0%)	11 (7,9%)	1 (1,4%)
Zustand nach Myokardinfarkt	15 (34,9%)	350 (23,2%)	30 (21,4%)	12 (16,2%)
pAVK	4 (9,3%)	216 (14,3%)	21 (15%)	8 (10,8%)
COPD	5 (11,6%)	210 (13,9%)	21 (15%)	9 (12,2%)
Adipositas	10 (23,3%)	452 (30,0%)	51 (36,4%)	11 (14,9%)
Alter	65,1	68,1	67,1	64,1
Anämie präoperativ	3 (7,0%)	150 (9,9%)	20 (14,4%)	7 (9,5%)
Anämie postoperativ	42 (97,7%)	1481 (98,2%)	134 (95,7%)	50 (67,6%)
Blutprodukte intraoperativ	11 (25,6%)	552 (36,6%)	21 (15%)	5 (6,8%)
Blutprodukte postoperativ	18 (41,9%)	446 (29,6%)	26 (18,6%)	7 (9,5%)

Tabelle 6: Vergleich der Operationsarten in Zusammenhang mit dem Alter, Vorerkrankungen und dem Outcome

Vergleicht man die unterschiedlichen Operationsmethoden in Hinblick auf den Schweregrad der AKI nach KDIGO, lässt sich zusammenfassen, dass sich 24,4% der Patienten nach der On-Pump-Operation in Stadium 1 befanden, 4,8% in Stadium 2 und 3,7% in Stadium 3. Infolge des MIDCAB-Verfahrens befanden sich 17,6% der Behandelten in Stadium 1 und 4,1% in Stadium 2; ein höheres Stadium wurde nicht erreicht. In Zusammenhang mit dem OPCAB-Verfahren konnten 20,7% der Betroffenen Stadium 1 zugeordnet werden, 3,6% Stadium 2 und 1,4% Stadium 3 (vgl. Tabelle 7).

Verfahren (N)	Kein Nierenversagen	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
<b>On-Pump (N = 1551)</b>	1039 (67%)	379 (24,4%)	75 (4,8%)	58 (3,7%)
konventionell (N = 1508)	1012 (67,1%)	367 (24,3%)	73 (4,8%)	56 (3,7%)
Mini-HLM (N = 43)	27 (62,8%)	12 (27,9%)	2 (4,6%)	2 (4,6%)
MIDCAB (N = 74)	58 (78,4%)	13 (17,6%)	5 (4,1%)	0
OPCAB (N = 140)	104 (74,3%)	29 (20,7%)	5 (3,6%)	2 (1,4%)

Tabelle 7: Schweregrad der AKI nach KDIGO in Abhängigkeit vom Operationsverfahren

Intraoperativ wurden die kardiopulmonale Bypasszeit (CBP-time), das heißt die Zeit, welche der Patient an der Herz-Lungen-Maschine angeschlossen war und somit das gesamte Herz-Zeit-Volumen übernommen wurde, untersucht. Diese Zeit betrug im Mittel 79,7 Minuten, mit einem Minimum von 7 Minuten und einem Maximum von 222 Minuten. Des Weiteren wurde die

Ischämiezeit (Aortic-X-Clamp) untersucht, in welcher das Myokard durch die Abklemmung der Aorta nicht perfundiert wird. Die mittlere Zeit betrug hier 44 Minuten, mit einem Minimum von 0 Minuten (am ehesten beruht der Wert von 0 Minuten auf einer Operation mit HLM am schlagenden Herzen, also ohne Ischämiezeit) und einem Maximum von 109 Minuten. Die durchschnittliche Zeit der gesamten Bypassoperation lag bei 177,4 Minuten, wobei die kürzeste Operationsdauer 54 Minuten und die längste 403 Minuten betrug (vgl. Tabelle 8).

	Bypasszeit (min)	Ischämiezeit (min)	Gesamte Bypasszeit (min)
N	1551	1551	1765
Mittelwert	79	44	177
Median	78	42	177
Minimum	7	0	54
Maximum	222	109	403

Tabelle 8: Intraoperative Zeiten

Präoperativ war bei 180 Patienten (10,2%) eine Anämie zu verzeichnen. Intraoperativ benötigten 33,4% der Patienten eine Transfusion von Blutprodukten. Bei 75 Patienten (4,2%) bestand im postoperativen Verlauf die Notwendigkeit eines Zweiteingriffs. Die Ursachen für die Reoperation umfassten unter anderem die Anlage eines Vakuumsystems bei einer Wundheilungsstörung, die allgemeine Wundrevision, die Sternum-Neuverdrahtung bei einer Sternuminstabilität, die Rethorakotomie mit Blutstillung bei einer Anastomoseninsuffizienz oder die DDD-Schrittmacherimplantation. Durchschnittlich verbrachten die frisch operierten Patienten 3,6 Tage auf der Intensivstation. Der kürzeste Intensivaufenthalt betrug einen Tag und der längste 52 Tage. In den ersten 24 Stunden nach der Operation benötigten 28,2% der Patienten eine oder mehrere Transfusionen. Außerdem litten 1.707 Patienten (96,7%) an einer postoperativen Anämie.

#### 4.2.1 Anämie und Transfusion

Die Notwendigkeit einer intra- oder postoperativen Transfusion unterschied sich je nach Operationsart (vgl. Tabellen 9 bis 12). So waren die meisten intraoperativen Transfusionen bei Operationen an der Herz-Lungen-Maschine nötig (36,3%), gefolgt von Operationen mittels OPCAB-Verfahren (15,0%). Die wenigsten Transfusionen waren bei Operationen mittels MIDCAB-Methode (6,8%) erforderlich ( $p < 0,001$ ). Auch postoperative Transfusionen von Blutprodukten fanden am häufigsten bei Operationen an der HLM statt (29,9%) und am zweithäufigsten bei OPCAB-Operationen (18,6%). Wie bei den intraoperativen Transfusionen stand das MIDCAB-Verfahren auch hier an letzter Stelle (9,5%;  $p < 0,001$ ).

			Operationsart		
			OPCAB	MIDCAB	HLM
Blutprodukte postoperativ	No	Anzahl	114	67	1087
		Anteil	81,4%	90,5%	70,1%
	Yes	Anzahl	26	7	464
		Anteil	18,6%	9,5%	29,9%

Tabelle 9: Postoperative Transfusion, Vergleich verschiedener Operationsarten

			HLM-Art	
			Konventionelle HLM	Mini-HLM
Blutprodukte postoperativ	No	Anzahl	1062	25
		Anteil	70,4%	58,1%
	Yes	Anzahl	446	18
		Anteil	29,6%	41,9%

Tabelle 10: Postoperative Transfusion, Vergleich konventionelle HLM und Mini-HLM

			Operationsart		
			OPCAB	MIDCAB	HLM
Blutprodukte Intra-OP	No	Anzahl	119	69	988
		Anteil	85,0%	93,2%	63,7%
	Yes	Anzahl	21	5	563
		Anteil	15,0%	6,8%	36,3%

Tabelle 11: Intraoperative Transfusion, Vergleich verschiedener Operationsarten

			CPB Art	
			Konventionelle HLM	Mini-HLM
Blutprodukte Intra-OP	No	Anzahl	956	32
		Anteil	63,4%	74,4%
	Yes	Anzahl	552	11
		Anteil	36,6%	25,6%

Tabelle 12: Intraoperative Transfusion, Vergleich konventionelle HLM und Mini HLM

Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der Operationsdauer und der Notwendigkeit von Bluttransfusionen. War eine intraoperative Transfusion notwendig, betrug die Operationsdauer im Durchschnitt 187,6 Minuten. War keine Transfusion notwendig, lag die Dauer durchschnittlich bei 172,2 Minuten ( $p < 0,001$ ). Ähnlich verhielt es sich mit postoperativen Transfusionen. Patienten, die eine Transfusion erhielten, wurden durchschnittlich 191,2 Minuten lang operiert, während die Operationsdauer bei denjenigen, die keine Transfusion von Blutprodukten brauchten, 171,9 Minuten betrug ( $p < 0,001$ ) (vgl. Tabelle 13).

	Blutprodukte intraoperativ	N	Mittelwert
Operationsdauer	No	1176	172
	Yes	589	187
	Blutprodukte postoperativ	N	Mittelwert
Operationsdauer	No	1268	171
	Yes	497	191

Tabelle 13: Transfusion und Operationsdauer

Eine präoperative Anämie führte häufiger zu einer intraoperativen (78,9% versus 28,1%;  $p < 0,001$ ) und einer postoperativen (45,6% versus 26,1%) Transfusion von Blutprodukten. Bei einer postoperativen Anämie war eine vermehrte Transfusion von Blutprodukten in den ersten 24 Stunden nach der Operation zu verzeichnen (28,5% versus 14,3%;  $p = 0,022$ ).

### 4.3 Übersicht Protektive Faktoren und Risikofaktoren verglichen mit Endpunkten

Die wichtigsten Endpunkte der Dissertation wurden mit allen potenziellen Risikofaktoren und Patientencharakteristika verglichen. Als für die definierten Endpunkte signifikante Risikofaktoren und signifikante protektive Faktoren konnten die in Tabelle 14 aufgeführten Variablen identifiziert werden. Aufgelistet wurden nur die Zusammenhänge, die sich als signifikant ( $p < 0,05$ ) erwiesen. So galten als signifikante Risikofaktoren für den Endpunkt *postoperative AKI* ein hohes Alter und ein hoher BMI, ein vorbestehender Diabetes mellitus, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, eine vorbestehende chronisch obstruktive Lungenerkrankung, eine prä- und eine postoperative Anämie, intra- und postoperativ verabreichte Blutprodukte, ein präoperativer Kreatininwert von  $> 1,13$  mg/dl, die Einnahme von Angiotensin-1-Inhibitoren, Kalzium-Kanal-Inhibitoren oder Diuretika, eine erneute Operation sowie eine lange Operationsdauer.

Als für eine postoperative AKI signifikant protektive Faktoren konnten die Einnahme von Statinen und die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) identifiziert werden.

Signifikante Risikofaktoren in Zusammenhang mit dem Endpunkt *neue Dialysepflicht* waren ein hohes Patientenalter und ein hoher BMI. Weitere Risikofaktoren umfassten auch hier einen vorbestehenden Diabetes mellitus, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung, sowie eine präoperative Anämie. Die Gabe von Blutprodukten intra- und postoperativ konnte ebenfalls als Risikofaktor identifiziert werden. Auch die Verabreichung von Diuretika sowie eine lange Operationsdauer und ein präoperativer Kreatininwert von  $> 1,13$  mg/dl waren Risikofaktoren. Protektive Faktoren konnten in Zusammenhang mit einer neuen Dialysepflicht nicht identifiziert werden.

Signifikante Risikofaktoren in Verbindung mit dem Endpunkt *Mortalität* waren lediglich ein hohes Patientenalter, eine hohe eGFR und ein hoher präoperativer Kreatininwert.

Variable	AKI	Neue Dialysepflicht	Verstorben
hohes Alter	RF	RF	RF
Diabetes mellitus	RF	RF	–
pAVK	RF	RF	–
COPD	RF	RF	–
Anämie präoperativ	RF	RF	–
Anämie postoperativ	RF	–	–
Blutprodukte intraoperativ	RF	RF	–
Blutprodukte postoperativ	RF	RF	–
Angiotensin-1-Inhibitoren	RF	–	–
Statine	protektiv	–	–
NSAR	protektiv	–	–
Kalzium-Inhibitoren	RF	–	–
Diuretika	RF	RF	–
Reoperation	RF	–	–
hoher BMI	RF	RF	–
Länge der Operation	RF	RF	–
Kreatinin > 1,13 präoperativ	RF	RF	RF
Adipositas	RF	–	–

Tabelle 14: Signifikante Risikofaktoren und signifikante protektive Faktoren im Vergleich zu den definierten Endpunkten

Legende: RF: identifizierter Risikofaktor; – : keine signifikante Aussage möglich

#### 4.4 Identifizierte Risikofaktoren

##### 4.4.1 Risikofaktoren für das Auftreten einer postoperativen Niereninsuffizienz

Mithilfe statistischer Tests, vor allem anhand des t-Tests und des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson, sowie der binär logistischen Regressionsanalyse wurden signifikante Risikofaktoren eruiert. Es zeigte sich, dass Patienten, die postoperativ eine Niereninsuffizienz erlitten, ein höheres Alter (66,5 versus 70,5 Jahre,  $p < 0,001$ ), einen höheren BMI (28,0 versus 28,8,  $p < 0,001$ ) und eine erniedrigte LVEF (59,9 versus 55,1,  $p < 0,001$ ) aufwiesen als Behandelte ohne eine postoperative Niereninsuffizienz (vgl. Tabelle 11). Zudem stellte sich heraus, dass sich Vorerkrankungen, speziell der Diabetes mellitus (42,9% versus 31,0%,  $p < 0,001$ ), chronisch obstruktive pulmonale Dysfunktion (12,1% vs. 17,7%,  $p = 0,002$ ) und eine peripher arterielle Verschlusskrankheit (13,0% versus 16,5%,  $p = 0,05$ ) negativ auf die Entwicklung einer postoperativen Niereninsuffizienz nach einer Bypassoperation auswirkten. Auch eine vorbestehende Adipositas führte häufiger zu einer Niereninsuffizienz nach Bypassoperation (27,4% versus 35,2%,  $p < 0,001$ ). Eine Adipositas wurde entsprechend der WHO-Leitlinien mit einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> definiert. Eine Anämie war sowohl präoperativ (7,1% versus 16,9%,  $p < 0,001$ ) als auch postoperativ (96,2% versus 98,2%,  $p = 0,02$ ) negativ prognostisch, ebenso die intraoperative (29,8% versus 41,0%,  $p < 0,001$ ) und die postoperative (25,7% versus 33,3%,  $p < 0,001$ ) Gabe von Blutprodukten. Eine Anämie lag bei einem Hämoglobinwert  $< 12$  mg/dl vor. Intraoperativ zeigte sich, dass Patienten mit einer längeren Operationszeit (184,7 Minuten) tendenziell häufiger eine Niereninsuffizienz erlitten als diejenigen,

die kürzer (173,9 Minuten) operiert wurden ( $p < 0,001$ ). Des Weiteren wurde deutlich, dass sich eine längere Bypasszeit ungünstig auf die Nierenfunktion auswirkte. So betrug die Bypasszeit bei Patienten mit einer postoperativen Niereninsuffizienz durchschnittlich 82,8 Minuten, während sie bei Patienten ohne Niereninsuffizienz im Mittel bei 78,1 Minuten lag. Dies sollte jedoch kritisch diskutiert werden, da es sich lediglich um eine 5 Minuten Diskrepanz handelt. Ähnlich verhält es sich beim BMI. Patienten, die präoperativ Angiotensin-1-Inhibitoren, Diuretika und Kalzium-Kanal-Inhibitoren einnahmen, hatten häufiger eine postoperative AKI. Diejenigen, die eine erneute Operation durchlaufen mussten, erlitten ebenfalls häufiger einen akuten Nierenschaden als Patienten ohne Reoperation (3,0% versus 6,9%,  $p < 0,001$ ). Ein hoher präoperativer Kreatininwert zeigte sich ebenfalls negativ prognostisch. So konnte man bei Patienten, die einen postoperativen Nierenschaden erlitten, einen durchschnittlichen Kreatininwert von 1,13 mg/dl nachweisen, während bei Patienten ohne postoperativen Nierenschaden ein Wert von 0,92 mg/dl zu verzeichnen war ( $p < 0,001$ ). Nahm man 1,13 mg/dl als Cut-off-Wert für eine Niereninsuffizienz an, zeigte sich, dass 57,4% der Patienten eine Niereninsuffizienz erlitten, während dies bei 25,5% der Behandelten nicht der Fall war. Mittels ROC-Kurvenanalyse konnte ein Kreatinin-Cut-off-Wert von 1,25 mg/dl in Zusammenhang mit einer postoperativen Niereninsuffizienz ermittelt werden.

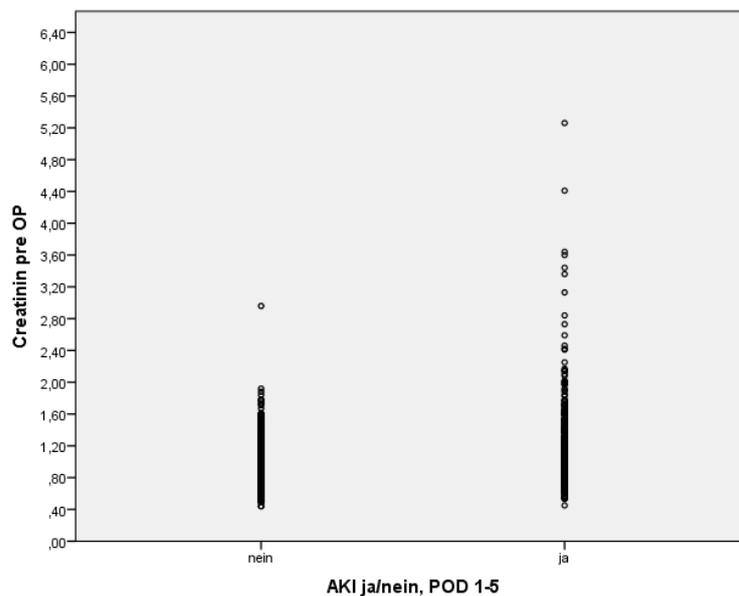


Abbildung 10: Präoperativer Kreatininwert und AKI

Variable	Keine AKI	AKI (N = 564)	p-Wert	OR
<b>Präoperativ</b>				
Alter	66,5	70,5	< 0,001	
Diabetes mellitus	372 (31,0%)	242 (42,9%)	< 0,001	1,7
COPD	145 (12,1%)	100 (17,7%)	0,002	1,6
pAVK	156 (13,0%)	93(16,5%)	0,05	1,3
Kreatinin präoperativ	0,92	1,13	< 0,001	
Kreatinin > 1,13 präoperativ	206 (57,4%)	358 (25,5%)	< 0,001	3,9
Anämie präoperativ	85 (7,1%)	95 (16,9%)	< 0,001	2,7
Angiotensin-1-Inhibitor-Einnahme	181 (15,1%)	109 (19,3%)	0,03	1,4
Diuretika	398 (33,1%)	263 (46,6%)	< 0,001	1,8
Kalzium-Kanal-Inhibitor-Einnahme	199 (16,6%)	129 (22,9%)	0,002	1,5
eGFR	81,2	68,7	< 0,001	
LVEF	59,9	55,1	< 0,001	
BMI	28,0	28,8	< 0,001	
Adipositas	327 (27,4%)	197 (35,2%)	0,001	1,4
<b>Intraoperativ</b>				
Blutprodukte intraoperativ	358 (29,8%)	231 (41,0%)	< 0,001	1,6
Länge der Operation	173,9 Minuten	184,7 Minuten	< 0,001	
Aortenklemmzeit	43,6 Minuten	44,7 Minuten	0,2	
Bypasszeit	78,1 Minuten	82,8 Minuten	< 0,001	
zusätzliche Operation	36 (3,0%)	39 (6,9%)	< 0,001	2,4
<b>Postoperativ</b>				
Anämie postoperativ	1153 (96,2%)	554 (98,2%)	0,02	2,2
Blutprodukte postoperativ	309 (25,7%)	188 (33,3%)	0,001	1,4

Tabelle 15: Identifizierte Risikofaktoren: Patientencharakteristika und postoperative Niereninsuffizienz

#### 4.4.2 Risikofaktoren für das Auftreten einer postoperativ neuen Dialysepflicht

In Zusammenhang mit einer postoperativen neuen Dialysepflicht konnten Risikofaktoren identifiziert werden. So hatten Patienten, die nach der Operation dialysepflichtig wurden, im Durchschnitt einen BMI von 30,8, während Behandelte, bei denen keine Dialyse nötig war, einen BMI von durchschnittlich 28,2 aufwiesen ( $p = 0,016$ ). Vorbestehende Erkrankungen wie Diabetes mellitus (34,4% versus 84,6%,  $p < 0,001$ ), eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (13,9% versus 38,5%,  $p = 0,03$ ) und eine COPD (13,7% versus 38,5%,  $p = 0,03$ ) führten zum häufigeren Auftreten einer neuen Dialysepflicht. Insbesondere das Vorhandensein eines IDDM wirkte sich negativ auf die Notwendigkeit einer postoperativen neuen Dialysepflicht aus (37,0% versus 72,7%,  $p = 0,02$ ). Des Weiteren machten eine präoperative Anämie (9,9% versus 61,5%,  $p < 0,001$ ), ein erhöhter präoperativer Kreatininwert (0,98 mg/dl versus 2,56 mg/dl,  $p < 0,001$ ) und eine niedrigere eGFR (77,5 versus 32,0,  $p < 0,001$ ) das Auftreten einer neuen postoperativen Dialysepflicht

wahrscheinlicher. Ähnlich wie bei der neu aufgetretenen postoperativen Niereninsuffizienz führten die intraoperative (33,0% versus 84,6%,  $p < 0,001$ ) und die postoperative (27,8% versus 76,9%,  $p < 0,001$ ) Gabe von Blutprodukten zum häufigeren Auftreten einer neuen Dialysepflicht.

Variable	Keine Dialysepflicht	neue Dialysepflicht (N = 13)	p-Wert	OR
<b>Präoperativ</b>				
Alter	67,8	69,1	0,6	
BMI	28,2	30,8	0,016	
Diabetes mellitus	603 (34,4%)	11 (84,6%)	< 0,001	10,5
IDDM	223 (37,0%)	8 (72,7%)	0,02	4,5
NIDDM	380 (63,0%)	3 (27,3%)	0,02	4,5
pAVK	244 (13,9%)	5 (38,5%)	0,03	3,9
COPD	240 (13,7%)	5 (38,5%)	0,03	3,9
Diuretika	650 (37,1%)	11 (84,6%)	0,001	9,3
Anämie präoperativ	172 (9,9%)	8 (61,5%)	< 0,001	14,6
Hämoglobin präoperativ	14,0 mg/dl	11,3 mg/dl	< 0,001	
Kreatinin präoperativ	0,98 mg/dl	2,56 mg/dl	< 0,001	
eGFR	77,5	32,0	< 0,001	
<b>Intraoperativ</b>				
Blutprodukte intraoperativ	578 (33,0%)	11 (84,6%)	< 0,001	11,2
<b>Postoperativ</b>				
Blutprodukte postoperativ	487 (27,8%)	10 (76,9%)	< 0,001	8,6

Tabelle 16: Identifizierte Risikofaktoren: Patientencharakteristika und postoperative neue Dialysepflicht

#### 4.4.3 Risikofaktor für postoperative Mortalität

In Verbindung mit der postoperativen Mortalität konnten als signifikante Risikofaktoren ein höheres Alter (67,7 versus 69,7 Jahre,  $p = 0,03$ ), ein erhöhter präoperativer Kreatininwert (0,99 mg/dl versus 1,25 mg/dl,  $p = 0,03$ ) sowie eine niedrigere eGFR (77,3 versus 62,1  $p = 0,008$ ) identifiziert werden (vgl. Tabelle 14).

Variable	Nicht verstorben	Verstorben (N = 11)	p-Wert	OR
Alter	67,7	69,7	0,03	
BMI	28,3	25,8	0,07	
neue Dialysepflicht	10 (0,6%)	1 (7,7%)	0,07	
Kreatinin präoperativ	0,99 mg/dl	1,25 mg/dl	0,03	
eGFR	77,3	62,1	0,008	

Tabelle 17: Identifizierte Risikofaktoren: Patientencharakteristika und postoperative Mortalität

#### 4.5 Identifizierte protektive Faktoren

Neben identifizierten Risikofaktoren konnten potenzielle protektive Faktoren eruiert werden. Hier ist insbesondere die präoperative Einnahme von Medikamenten zu nennen, vor allem von Statinen und nicht-steroidalen Antirheumatika. So erlitten Patienten, die vor der herzchirurgischen Bypassoperation ein Statin einnahmen, mit einer Wahrscheinlichkeit von 69,6% keinen akuten postoperativen Nierenschaden. Bei Patienten, die präoperativ ein NSAR im Rahmen ihrer Dauermedikation erhielten, sahen die Ergebnisse ähnlich aus. Hier zeigte sich, dass bei 69,5% der Patienten keine postoperative AKI festgestellt wurde.

Variable	Keine AKI	AKI	p-Wert	OR
<b>Präoperativ</b>				
Statin	927 (69,6%)	404 (30,4%)	0,01	0,7
NSAR	1044 (69,5%)	459 (30,5%)	0,003	0,7
<b>Postoperativ</b>				
EK postoperativ	278 (90,0%)	167 (88,8%)	0,8	0,9

Tabelle 18: Identifizierte protektive Faktoren

#### 4.6 Beispielhafte Kombination von Risikofaktoren

Bei der Zusammenschau von verschiedenen Risikofaktoren konnte festgestellt werden, dass die Mehrfachkombination von Vorerkrankungen einen signifikanten Einfluss auf das Risikoprofil der Patienten bezüglich der Entwicklung einer postoperativen Niereninsuffizienz, einer postoperativ neu aufgetretenen Dialysepflicht und der Mortalität hatte. In Zusammenhang mit der Kombination der Vorerkrankungen Diabetes mellitus, pAVK und COPD zeigte sich in Bezug auf eine postoperative Niereninsuffizienz folgendes Ergebnis ( $p < 0,001$ ):

			AKI	
			nein	ja
RF Kombi	keine	Anzahl	657	235
		Anteil innerhalb von RFKombi	73,7%	26,3%
		Anteil innerhalb von AKI ja/nein	54,7%	41,7%
	einer	Anzahl	426	239
		Anteil innerhalb von RFKombi	64,1%	35,9%
		Anteil innerhalb von AKI ja/nein	35,5%	42,4%
	zwei	Anzahl	107	74
		Anteil innerhalb von RFKombi	59,1%	40,9%
		Anteil innerhalb von AKI ja/nein	8,9%	13,1%
drei	Anzahl	11	16	
	Anteil innerhalb von RFKombi	40,7%	59,3%	
	Anteil innerhalb von AKI ja/nein	0,9%	2,8%	

Tabelle 19: Diabetes mellitus, COPD und pAVK in Kombination und AKI

Mit dem Vorliegen eines Risikofaktors stieg der Anteil der Patienten, die eine postoperative Niereninsuffizienz entwickelten, von 26,3% auf 35,9%. Kam ein weiterer Risikofaktor hinzu, stieg sie auf 40,9% und bei drei Risikofaktoren auf 59,3%.

#### 4.7 Regressionsanalysen

##### 4.7.1 Regressionsanalyse: Endpunkt postoperative akute Niereninsuffizienz

Die binär logistische Regressionsanalyse wurde für die Endpunkte *postoperative AKI*, *postoperativ neu aufgetretene Dialysepflicht* und *Mortalität* durchgeführt. Untersuchte Parameter umfassten das Geschlecht, den Diabetes mellitus, die arterielle Hypertonie, den stattgefundenen Schlaganfall, den erfolgten Myokardinfarkt, die pAVK, die Hauptstammstenose, die COPD, die intra- und die postoperative Gabe von Blutprodukten, die Reoperation, die prä- und die postoperative Anämie sowie die Adipositas. Die logistische Regressionsanalyse ergab, dass sowohl das Modell als Ganzes (Chi-Quadrat = 110,60,  $p < 0,001$ ) als auch einzelne Koeffizienten der Variablen signifikant waren. Die Ergebnisse zeigten in Hinblick auf die postoperative AKI erwartungsgemäß einen positiven Zusammenhang für das Geschlecht, den vorbestehenden Diabetes mellitus, die vorliegende COPD, die Adipositas, die intra- und die postoperative Gabe von Blutprodukten, die Reoperation sowie die prä- und die postoperative Anämie. Demnach war das Risiko, an einer AKI zu erkranken, für Patienten mit einem vorbestehenden Diabetes mellitus im Vergleich zu Behandelten ohne Vorerkrankungen um 51% höher (OR = 1,51, 95%-KI: 1,21–1,87). Für Patienten, die als Vorerkrankung eine COPD aufwiesen, war das Risiko, postoperativ eine AKI zu erleiden, um 43% höher als bei Patienten ohne Vorerkrankungen (OR = 1,43, 95%-KI: 1,07–1,92). Patienten,

die intraoperativ Blutprodukte erhielten, wiesen diesbezüglich ein um 47% erhöhtes Risiko auf (OR = 1,47, 95%-KI: 1,16–1,88) und Patienten, die postoperativ Blutprodukte erhielten, ein um 35% erhöhtes Risiko (OR = 1,35, 95%-KI: 1,07–1,71) eine postoperativ akute Niereninsuffizienz zu erleiden, als gesunde Patienten. Ein erneuter operativer Eingriff erhöhte das Risiko, eine AKI zu erleiden, um das 2-fache (OR = 2,013, 95%-KI: 1,23–3,27). Eine präoperative Anämie erhöhte das Risiko, eine postoperative AKI zu erleiden, um das 2,1-fache (OR = 2,09, 95%-KI: 1,48–2,95) und eine postoperative Anämie steigerte dieses Risiko um das 2-fache (OR = 2,01, 95%-KI: 0,93–4,35). Bei einer vorbestehenden Adipositas betrug das Risiko 49%. Das R-Quadrat nach Nagelkerke betrug 0,086, was nach Cohen ( $f = 0,31$ ) einem mittelstarken Effekt entspricht. Bei Betrachtung der Klassifizierungstabelle zeigt sich, dass das Modell mit einer Wahrscheinlichkeit von 68,0% korrekte Vorhersagen liefern kann.

	Regressions- koeffizient B	Signi- fikanz	EXP(B)	95%-KI für EXP(B)	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Geschlecht	-,495	,000	,609	,462	,803
Diabetes mellitus	,412	,000	1,510	1,216	1,876
COPD	,364	,014	1,439	1,075	1,926
Transfusion postoperativ	,306	,010	1,358	1,075	1,716
Reoperation	,699	,005	2,013	1,238	3,271
Transfusion intraoperativ	,390	,002	1,477	1,159	1,882
Anämie präoperativ	,739	,000	2,095	1,487	2,950
Anämie postoperativ	,698	,076	2,010	,929	4,351
Adipositas	,402	,001	1,495	1,189	1,879
Konstante	-1,510	,000	,221		

Tabelle 20: Binär logistische Regressionsanalyse, Endpunkt postoperative AKI

### Modellzusammenfassung

Schritt	-2-Log-Likelihood	Cox & Snells R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
6	2070,433 <sup>a</sup>	,062	,086

Tabelle 21: Modellzusammenfassung für Regressionsanalyse, Endpunkt postoperative AKI

#### 4.7.2 Regressionsanalyse: Endpunkt Neue Dialysepflicht

Die logistische Regressionsanalyse für den Endpunkt *neue Dialysepflicht* ergab, dass sowohl das Modell als Ganzes (Chi-Quadrat = 61,07,  $p < 0,001$ ) als auch einzelne Koeffizienten der Variablen signifikant waren. Dabei zeigten die Ergebnisse einen positiven Zusammenhang für das Geschlecht, einen vorbestehenden Diabetes mellitus, eine Adipositas, die intra- und die postoperative Gabe von Blutprodukten sowie eine präoperative Anämie. Bei Patienten mit einem vorbestehenden Diabetes mellitus war das Risiko, eine neue postoperative Dialysepflicht zu erleiden, um das 10,8-fache (OR = 10,8, 95%-KI: 2,26–51,47) erhöht. Leidet ein Patient an einer Adipositas, besteht im Vergleich

zu einem nicht adipösen Patienten ein 3,7-faches Risiko (OR = 3,7, 95%-KI: 0,99–13,86) in Bezug auf die Notwendigkeit einer postoperativen neuen Dialysepflicht. Bei der Gabe von Blutprodukten während der Operation besteht ein 7,3-faches Risiko (OR = 7,1, 95%-KI: 1,33–40,31) und bei der postoperativen Zufuhr von Blutprodukten ein 6-faches Risiko (OR = 6,0, 95%-KI: 1,50–24,32). Liegt präoperativ eine Anämie vor, steigt das Risiko um das 6,7-fache (OR = 6,7, 95%-KI: 1,85–24,41).

Das R-Quadrat nach Nagelkerke beträgt 0,41, was laut Cohen ( $f = 0,83$ ) einem starken Effekt entspricht. Bei Betrachtung der Klassifizierungstabelle zeigt sich, dass das Modell in 99,3% der Fälle korrekte Vorhersagen liefern kann.

	Regressions- koeffizient B	Signi- fikanz	EXP(B)	95%-KI für EXP(B)	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 9 <sup>a</sup> Geschlecht	-17,760	,992	,000	,000	.
Diabetes mellitus	2,380	,003	10,800	2,266	51,474
Tansfusion postoperativ	1,799	,011	6,045	1,503	24,319
Transfusion intraoperativ	1,990	,022	7,319	1,329	40,313
Anämie präoperativ	1,907	,004	6,731	1,856	24,415
Adipositas	1,312	,051	3,712	,994	13,859
Konstante	8,573	,996	5287,78		

Tabelle 22: Binär logistische Regression, Endpunkt neue Dialysepflicht

### Modellzusammenfassung

Schritt	-2-Log-Likelihood	Cox & Snells R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
9	92,130 <sup>a</sup>	,035	,409

Tabelle 23: Modellzusammenfassung für Regressionsanalyse, Endpunkt neue Dialysepflicht

#### 4.7.3 Regressionsanalyse: Endpunkt Mortalität

Bezüglich der Mortalität zeigte die binär logistische Regressionsanalyse keinen signifikanten Zusammenhang (Chi-Quadrat = 7,8,  $p < 0,001$ ). Das R-Quadrat nach Nagelkerke beträgt 0,61.

## 5. Diskussion

### 5.1 Limitation und Stärken

#### 5.1.1 Limitation

Die allgemeine Limitation der vorliegenden Dissertationsschrift ergibt sich aus dem retrospektiven Studiendesign. Bei der Erhebung der Daten hatte man keinen Einfluss auf die Qualität und die Vollständigkeit der Daten. Hier fielen bei der Eingabe der Patientendaten teilweise fehlende Laborwerte oder ein unzureichend ausgefülltes Diureseprotokoll auf. Unter anderem war aufgrund fehlender Angaben bezüglich einer vorbestehenden pulmonalen Hypertonie oder neurologischen Erkrankung keine Errechnung des Euroscore möglich. Dieser Wert hätte eine bessere Möglichkeit geboten, Vergleiche zu anderen Studien zu ziehen. Des Weiteren wurden keine neuen Biomarker bestimmt. Somit lässt sich die vorliegende Dissertation nicht mit den aktuellen Publikationen vergleichen. Die erhobenen Kreatininwerte wurden nicht an die Verdünnung durch die HLM angepasst. Beim späteren Zusammentragen der Daten hatte man keinen Einfluss auf die Qualität der eingegebenen Daten der restlichen Arbeitsgruppe. Eine weitere Limitation der Studie ergibt sich aus dem unizentrischen Design der Studie. Die Daten sollten im weiteren Verlauf im Rahmen einer größeren, multizentrischen Studie überprüft werden.

Darüber hinaus wurde keine Follow-up-Untersuchung angestrebt. So bietet die Studie einen Überblick über die akute postoperative Situation, zeigt jedoch keine Langzeitfolgen in Bezug auf eine Niereninsuffizienz, eine Dialysepflicht oder die Mortalität auf. Zuletzt gibt es ein Quellen-Bias, da aufgrund der Sprachbarriere nur Quellen in deutscher oder englischer Sprache herangezogen wurden.

#### 5.1.2 Stärken

Mit 2.674 ausgewählten und 1.765 final eingeschlossenen Personen bewegt sich die Studie im Bereich eines mittleren bis großen Patientenkollektivs. Der daraus entstehende Vergleich der Populationen ergibt ein mit anderen Studien vergleichbares Kollektiv. Darüber hinaus ist der Zeitraum der Datenerhebung mit sieben Jahren im Gegensatz zu anderen Studien lang.

Es wurde eine Vielzahl von Parametern beleuchtet. Durch strenge Ein- und Ausschlusskriterien wurde versucht, ein homogenes und aussagestarkes Patientenkollektiv zu schaffen. Aufgrund der Arbeitsgruppe war es möglich, Eckdaten der statistischen Ergebnisse zu vergleichen, um Fehler aufzudecken. Eine weitere Stärke der Arbeit ist, dass durch die Verwendung der KDIGO-Klassifikation die aktuelle Definition für einen akuten Nierenschaden herangezogen werden konnte. Quellen und Publikationen wurden bis 2021 einbezogen.

### 5.2 Protektive Faktoren, Statineinnahme

Die protektive Wirkung von Statinen wird in Zusammenhang mit der postoperativen AKI, der neuen Dialysepflicht und der Mortalität seit längerem kontrovers diskutiert. Diesbezüglich zeigt die

vorliegende Dissertation auf, dass Patienten, die vor einer Myokardrevaskularisation Statine einnahmen, im Vergleich zu Betroffenen ohne vorherige Statintherapie seltener eine AKI aufwiesen. Von den Patienten, die vor der herzchirurgischen Bypassoperation ein Statin einnahmen, erlitten ca. 40% weniger einen akuten postoperativen Nierenschaden (69,6% versus 30,4%). Bezüglich der protektiven Wirkung einer präoperativen Therapie mit Statinen sind die vorliegenden Ergebnisse vergleichbar mit vorherigen Publikationen wie Singh et al, die eine geringere Rate in Zusammenhang mit der postoperativen Niereninsuffizienz aufzeigten.<sup>37</sup> Einige Studien zeigten weiterhin eine Reduktion der Mortalität nach einer aortokoronaren Bypassoperation bei einer präoperativen Statin-Einnahme auf.<sup>60, 61</sup> Dies konnten die vorliegenden Ergebnisse nicht verifizieren. Auch eine Reduktion der neu aufgetretenen Dialysepflicht konnte nicht aufgezeigt werden.

Der protektive Effekt einer präoperativen Statin-Einnahme könnte auf den antiinflammatorischen und endothelstabilisierenden Effekt zurückzuführen sein.<sup>62</sup> Durch den antiinflammatorischen Effekt werden weniger proinflammatorische Zytokine ausgeschüttet, die unter anderem für eine SIRS verantwortlich sind und somit sekundär die Niere schädigen.<sup>63</sup> Andere Studien sehen den nephroprotektiven Effekt von Statinen in einer schnelleren Erholung der Niere nach der Operation. Presta et al. beschrieben in ihrer Studie vor allem bei alten Patienten eine schnellere Erholung der Nierenfunktion nach der Operation in Zusammenhang mit einer vorherigen Statin-Einnahme. Diesen Effekt schrieben sie der Inhibierung des Mevalonatwegs zu.<sup>64</sup>

Hoshi et al. verglichen die langjährige vorbestehende Therapie mit Statinen mit einer kurz vor einer Operation initiierten Therapie. Hier konnte keine protektive Wirkung in Verbindung mit einer Medikation mit Statinen kurz vor einer Operation gezeigt werden.<sup>63</sup>

### 5.3 Prä- und postoperative Kreatinin Erhöhung

Wie anfänglich bereits erwähnt, ist das Serumkreatinin ein Biomarker in Zusammenhang mit der postoperativen Niereninsuffizienz, wie sie auch nach einer kardiopulmonalen Bypassoperation auftritt. Serumkreatinin zeigt einen entstandenen Nierenschaden an, ist jedoch von verschiedenen Faktoren abhängig. So beeinflussen das Alter, das Geschlecht und die Muskelmasse die Höhe des präoperativen Kreatininwertes. Serumkreatinin zählt nicht zu den frühzeitig erhöhten Biomarkern. Ein entstandener Nierenschaden wird erst einige Stunden nach Abfall der GFR aufgezeigt.<sup>38</sup> Der langsame und späte Anstieg des Serumkreatinins lässt sich unter anderem dadurch erklären, dass die GFR erst um mehr als 50% reduziert sein muss, bevor es zu einer Erhöhung des Serumkreatinins kommt. Zu diesem Zeitpunkt ist die Nierenfunktion bereits um 50% reduziert, was mit einer schlechteren Langzeitprognose einhergeht.<sup>65</sup> Zudem wird das Kreatinin während einer Operation an der HLM stark verdünnt.<sup>66</sup>

In Studien wurde ein präoperativ erhöhter Kreatininspiegel als negativ prognostisch in Zusammenhang mit einem akuten Nierenschaden nach einer kardiopulmonalen Bypassoperation

beschrieben.<sup>38, 55</sup> Bekannt ist auch der Anstieg der postoperativen Mortalität bei Erhöhung des Kreatinins nach der Operation.<sup>67-69</sup>

Auch die hier erhobenen Daten zeigen, dass ein hoher präoperativer Kreatininwert negativ prognostisch ist; dies gilt für einen Nierenschaden, eine neue Dialysepflicht und die Mortalität nach der Operation. So konnte man bei Patienten, die einen *postoperativen Nierenschaden* erlitten, einen durchschnittlichen Kreatininwert von 1,13 mg/dl nachweisen, während bei Behandelten ohne postoperativen Nierenschaden ein Wert von 0,92 mg/dl zu verzeichnen war. Bei einem Kreatinin-Cut-off-Wert von 1,13 mg/dl zeigte sich, dass 57,4% der Patienten eine Niereninsuffizienz erlitten, was bei 25,5% der Behandelten nicht der Fall war. Diese Werte werden von weiteren Studien gestützt (vgl. Tabelle 24: Sickler: > 1,5 mg/dl; Kumar: 1,3 mg/dl; Freeland: 1,17 mg/dl; Grynberg 1,19 mg/dl).

Patienten, die postoperativ eine *Nierenersatztherapie* brauchten, zeigten einen durchschnittlichen präoperativen Kreatininwert von 2,56 mg/dl, während diejenigen ohne neue Dialysepflicht einen Kreatininwert von 0,98 mg/dl aufwiesen. In Zusammenhang mit der erhöhten *Mortalität* lag der Kreatininwert der Verstorbenen bei 1,25 mg/dl versus 0,99 mg/dl.

Brown et al. beschrieben 2006, dass Patienten mit einem Serumkreatininanstieg von 50% nach einer koronararteriellen Bypassoperation eine siebenmal höhere Neunzig-Tage-Mortalität aufwiesen als diejenigen mit geringem Anstieg.<sup>69</sup> Lassnigg et al. beschrieben eine 3-fache Erhöhung der Dreißig-Tage-Mortalität durch einen leichten Anstieg des Serumkreatinins (0–0,5 mg/dl) nach der Operation und eine 18-fache Erhöhung der Mortalität durch einen starken Anstieg des Serumkreatinins (> 0,5 mg/dl) mit einer.<sup>65</sup> Diese Daten lassen sich durch die vorliegende Dissertation nicht bestätigen, da keine Follow-up-Untersuchung erfolgte.

Eine präoperative Erhöhung des Serumkreatinins impliziert bereits einen vorbestehenden Nierenschaden, der durch die Operation an einer Herz-Lungen-Maschine aggraviert wird. Ursachen hierfür sind wie bereits erwähnt eine renale Minderperfusion, eine Aktivierung von proinflammatorischen Zytokinen und eine direkte Nephrotoxizität. Die Verminderung der Nierenfunktion zieht postoperativ systemische Effekte nach sich, unter anderem eine Volumenüberladung, eine Anämie, eine Urämie, eine Azidose und Elektrolytentgleisungen.<sup>67</sup> Aus diesem Grund ist es entscheidend, präoperativ die Nierenfunktion zu evaluieren und das individuelle Risiko für den einzelnen Patienten abzuschätzen. Serumkreatinin bietet hierfür eine vielerorts verfügbare und kostengünstige Option und wird bis zum heutigen Tag als häufigster Parameter bei einer postoperativen Niereninsuffizienz herangezogen. Gegebenenfalls sollten, um eine AKI schneller und sicherer diagnostizieren und dieser gezielter entgegenwirken zu können, einige der neuen Biomarker zusätzlich postoperativ bestimmt werden.

### 5.4 Bluttransfusionen und Anämie

Bezüglich des Endpunktes *postoperative Niereninsuffizienz* zeigte die vorliegende Studie, dass sowohl die intraoperative (29,8% versus 41,0%) als auch die postoperative (25,7% versus 33,3%) Gabe von Blutprodukten ein Risikofaktor für die Entstehung einer postoperativen AKI war. Ähnlich wie bei einer neu aufgetretenen postoperativen Niereninsuffizienz führte die intraoperative (33,0% versus 84,6%) und die postoperative (27,8% versus 76,9%) Transfusion von Blutprodukten zum gehäuften Auftreten einer neuen Dialysepflicht. Eine erhöhte Mortalität durch die Transfusion von Blutprodukten konnte in dieser Studie nicht aufgezeigt werden.

Die Daten zeigten einen Unterschied in Bezug auf die intra- und die postoperative Transfusion, der auf die Operationsart zurückzuführen war. Die meisten intraoperativen Transfusionen waren bei Operationen an der HLM nötig (36,3%), gefolgt von Eingriffen mittels OPCAB-Verfahren (15,0%) und Operationen mittels MIDCAB-Methode (6,8%). Auch postoperative Transfusionen von Blutprodukten fanden am häufigsten bei Operationen an der Herz-Lungen-Maschine statt (29,9%), gefolgt von OPCAB-Operationen (18,6%). Wie bei den intraoperativen Transfusionen stand das MIDCAB-Verfahren auch bei den postoperativen Transfusionen an letzter Stelle (9,5%). Eine präoperative Anämie führte sowohl zu einer deutlich vermehrten intraoperativen Transfusion von Blutprodukten (78,9% versus 28,1%) als auch zu einer häufigeren postoperativen Transfusion von Blutprodukten (45,6% versus 26,1%). Bei einer postoperativen Anämie war eine vermehrte Transfusion von Blutprodukten in den ersten 24 Stunden nach der Operation zu verzeichnen (28,5% versus 14,3%).

Die Schädlichkeit intraoperativer Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten ist seit längerem bekannt. Vellinga et al. beschrieben als möglichen Grund ein 2,3-Diphosphoglycerat-Defizit in Zusammenhang mit den transfundierten Erythrozyten. Diese Verbindung erschwert im Normalfall eine Bindung von Sauerstoff an Hämoglobin und erleichtert die Abgabe von an Hämoglobin gebundenem Sauerstoff (Rechtsverschiebung der Sauerstoff-Bindungskurve). Aufgrund dessen kommt es zu einer verminderten Abgabe des Sauerstoffs der transfundierten Erythrozyten an das Gewebe. Zudem sind die Erythrozyten schlechter verformbar; können kleine Kapillargefäße verstopfen und somit eine Ischämie begünstigen. Die Lebensdauer von transfundierten Erythrozyten ist kürzer als von körpereigenen. Bei der daraus resultierenden vermehrten Hämolyse kommt es zu einer größeren Menge an freiem Eisen.<sup>43</sup>

Als potenzielle Strategie zur Vermeidung vermehrter perioperativer Transfusionen entwickelten Leff et al. 2019 den sogenannten TRACK-Score entwickelt. Dieser zeigt anhand eines Punktesystems Patienten auf, bei denen es während und nach kardiopulmonalen Eingriffen zu vermehrten Transfusionen kommt.<sup>70</sup> Ist der TRACK-Score hoch, kann man die Operation postponieren oder eine Kombination aus der intravenösen Eisengabe und der Verabreichung von Erythropoetin, Vitamin B12 und Folsäure am Tag der Operation wählen. Dies erhöht die Erythrozyten- und die Retikulozytenzahl und reduziert somit die Notwendigkeit intra- und

postoperativer Transfusionen.<sup>71</sup> Eine Anämie stellt einen Risikofaktor für perioperative Bluttransfusionen und postoperatives akutes Nierenversagen dar. Die hier erhobenen Daten bestätigten die Studien von Karkouti et al., die in Bezug auf die Entwicklung einer AKI ein doppelt so hohes Risiko bei anämischen Patienten beschrieben wie bei nicht anämischen Behandelten.<sup>72</sup> Im vorliegenden Datensatz zeigte sich bei einer präoperativen Anämie eine postoperative AKI bei 16,9% der Patienten. Bei nicht anämischen Patienten waren es mit 7,1% nur etwa halb so viele. Eine mögliche Ursachen für eine erhöhte Vulnerabilität von Patienten mit einer präoperativen Anämie ist in diesem Zusammenhang, dass anämische Patienten häufig einen anderen Eisenmetabolismus (eine andere Hepcidin-Regulation) haben und somit das zusätzliche Eisen bei einer Erythrozyten-Transfusion nur schlecht verwerten können.<sup>73</sup> Dadurch kann es zu einer erhöhten Non-Transferrin-bound-Iron(NTBI)-Zirkulation und einer sukzessiven Ablagerung des Eisens in der Niere kommen. Der durch das Eisen entstehende oxidative Stress kann zu einer proinflammatorischen Reaktion und einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen.<sup>74</sup> Eine weitere Ursache des erhöhten Risikos, eine Niereninsuffizienz zu erleiden, ist bei Patienten mit Anämie, dass diese einen niedrigeren Hämoglobinwert aufweisen und somit weniger Sauerstoff transportieren können. Die Niere als Organ mit einer niedrigen Hypoxietoleranz nimmt somit intraoperativ bei zusätzlichem Blutverlust und generell schlechter Perfusion schneller Schaden.<sup>45</sup>

Tezcan et al. beschrieben eine deutliche Dilution des Blutes während einer Bypassoperation an der HLM. Aus diesem Grund kommt es, insbesondere bei Patienten mit grenzwertigem präoperativen Hämoglobinwert, intraoperativ zur vermehrten Transfusion von Erythrozyten. In ihrer Studie beschrieben Tezcan et al. bei Patienten mit grenzwertig niedrigem Hämoglobinwert in Zusammenhang mit der Transfusion eines EK keinen Vorteil für die Mikrozirkulation der Niere oder die Oxygenierung.<sup>75</sup> Ng et al. fanden wiederum keinen Zusammenhang zwischen intraoperativen Transfusionen und der Entstehung einer postoperativen AKI. In ihrer Studie erwies sich ein massiver Verdünnungseffekt während der Operation an der HLM als schädlicher für die Niere als die Gabe von EKs.<sup>76</sup> Haase et al. proklamierten, dass sowohl eine extreme intraoperative Anämie als auch eine Transfusion von EK bei einem Hämoglobinwert von  $> 8$  g/dl vermieden werden sollte.<sup>77</sup>

Angesichts der Überlegung, dass bei anämischen Patienten die perioperative Transfusion von EK als isolierter Risikofaktor für die Entstehung einer AKI angesehen werden kann und bei grenzwertig erniedrigtem Hämoglobin die Transfusion eines EK keinen Vorteil mit sich bringt, sollte in Erwägung gezogen werden, milde Anämien oder Verdünnungsanämien während einer aortokoronaren Bypassoperation an der HLM zu akzeptieren. Metha et al. erwähnten hierbei die höhere Toleranz der Niere von Frauen bezüglich eines niedrigen Hämoglobinwertes während der Operation als bei Männern. Daher sollten bei den unterschiedlichen Geschlechtern gegebenenfalls verschiedene Grenzwerten für eine Transfusion in Betracht gezogen werden.<sup>78</sup>

Alternativ sollte man bei manifesten Anämien frühzeitig die Ursache eruieren und diese beheben, da in verschiedenen Studien eine präoperative Anämie als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität identifiziert wurde.<sup>79</sup> Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten kann lebensrettend sein. Ein gänzlicher Verzicht bei Operationen an der HLM ist nicht möglich, sollte jedoch stets kritisch hinterfragt werden.

### 5.5 MIDCAB

In der vorliegenden Studie wurden 1.551 Patienten (87,9%) mithilfe einer HLM operiert, davon 1.508 (85,4%) mit einer konventionellen HLM und 43 (2,4%) mit einer Mini-HLM. Weiterhin wurden 140 Patienten (7,9%) mit dem sogenannten OPCAB-Verfahren operiert und 74 (4,2%) mittels MIDCAB-Methode.

Von den mittels konventioneller Herz-Lungen-Maschine operierten Patienten entwickelten 32,9% eine AKI, 0,8% wurden dialysepflichtig und 0,7% verstarben. Bei Patienten, die mittels Mini-HLM operiert wurden, entwickelten 37,2% eine akute Niereninsuffizienz, keiner verstarb und keiner benötigte eine Nierenersatztherapie. Am besten schnitt in diesem Vergleich das MIDCAB-Verfahren ab. Hier erlitten 21,6% eine AKI und kein Patient verstarb oder benötigte eine Dialyse. Vergleicht man den Schweregrad der Niereninsuffizienz in Zusammenhang mit dem MIDCAB- und den restlichen Operationsverfahren, fällt auf, dass nach MIDCAB-Operation der auftretende Nierenschaden milder ist. Bei der Operation mit HLM entwickelten 24,4% eine Niereninsuffizienz in Stadium 1; 4,8% befanden sich in Stadium 2 und 3,7% in Stadium 3. Weiterhin entwickelten beim MIDCAB-Verfahren 17,6% eine Niereninsuffizienz in Stadium 1; 4,1% befanden sich in Stadium 2 und keiner in einem höheren Stadium. Beim OPCAB-Verfahren waren 20,7% Stadium 1 zuzuordnen, 3,6% Stadium 2 und 1,4% Stadium 3.

Die Notwendigkeit einer intra- oder postoperativen Transfusion unterschied sich signifikant, je nach Operationsart. Die meisten intraoperativen Transfusionen waren bei Operationen an der Herz-Lungen-Maschine nötig (36,3%), gefolgt von Eingriffen mittels OPCAB-Verfahren (15,0%) und Operationen mittels MIDCAB-Methode (6,8%). Auch postoperative Transfusionen von Blutprodukten fanden am häufigsten bei Operationen an der HLM statt (29,9%), gefolgt von OPCAB-Operationen (18,6%). Wie bei den intraoperativen Transfusionen stand das MIDCAB-Verfahren auch bei den postoperativen Transfusionen an letzter Stelle (9,5%). Eine postoperative Anämie entwickelten 97,7% der Patienten, die mittels Mini-HLM operiert worden waren und 98,2% derjenigen, die mittels konventioneller HLM operiert worden waren. In Verbindung mit den OPCAB-Operationen wiesen 95,7% der Patienten eine postoperative Anämie auf. Bei den Patienten, die mittels MIDCAB-Verfahren operiert worden waren, waren es nur 67,6%.

Es muss erwähnt werden, dass das Patientenkollektiv, das mittels MIDCAB-Verfahren operiert worden war, durchschnittlich jünger war und weniger Vorerkrankungen aufwies als die Patienten, die mittels On-Pump- oder OPCAB-Verfahren operiert worden waren (vgl. Tabelle 6). Daher unterscheiden sich der Outcome und das Risikoprofil in dieser Gruppe erheblich.

Die beiden großen Vorteile einer MIDCAB-Operation sind zum einen der Verzicht auf eine mediane Sternotomie und zum anderen das Auskommen der Operation ohne HLM. Durch den Verzicht auf eine mediane Sternotomie kommt es zu einem geringeren postoperativen Schmerz und somit zu einer früheren Mobilisation der Patienten. Zum anderen ist der Blutverlust deutlich geringer. Vorteile der Operation am schlagenden Herzen sind der pulsatile Blutfluss mit ausreichender Perfusion und die Oxygenierung von kritischem Gewebe, beispielsweise der Niere und der Lunge. Der Verzicht auf eine HLM verhindert eine systemische Inflammation durch den fehlenden Kontakt des Patientenblutes zu einer fremden Oberfläche.<sup>80</sup> Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind vergleichbar mit anderen Quellen. So nannten auch Xu et al. in Verbindung mit der MIDCAB-Operation, den Vorteil der geringeren Notwendigkeit von Bluttransfusionen, unter anderem durch den kleineren operativen Zugangsweg, sowie eine geringere Mortalität im Vergleich zu anderen Operationstechniken.<sup>41</sup> Xu et al. und Cremer et al. beschrieben zudem eine gute Offenheitsrate der neuen Bypässe im Vergleich zur konventionellen Operation an der HLM.<sup>41, 80, 81</sup> Erwähnt werden muss jedoch, dass beim MIDCAB-Verfahren die Operationszeit kürzer ist, da nur ein Bypass gelegt wird. Sukzessiv sind diejenigen mit einer 1-Gefäß-KHK weniger vorerkrankt als die Patienten mit einer 3-Gefäß-KHK, die letztendlich unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine operiert werden. Somit lassen sich die beiden Operationsverfahren retrospektiv nur eingeschränkt vergleichen.

### 5.6 Mini-HLM

Von den in die finale Analyse eingeschlossenen Patienten wurden 43 (2,4%) mittels Mini-HLM operiert. Hiervon entwickelten 37,2% eine AKI, keiner verstarb und keiner benötigte eine Nierenersatztherapie. Die operierten Personen unterschieden sich in Bezug auf das Alter und die Vorerkrankungen nicht signifikant von den Patienten aus der Gruppe der mittels konventioneller HLM oder OPCAB-Verfahren Operierten. Somit war das Risikoprofil ähnlich. Es entwickelten ähnlich viele Patienten eine postoperative Anämie wie bei Operationen an der konventionellen HLM (97,7% versus 98,2%). Bei Operationen an der Mini-HLM waren intraoperativ weniger Transfusionen nötig als bei Operationen an der konventionellen HLM, jedoch deutlich mehr im Vergleich zum MIDCAB- oder OPCAB-Verfahren. Patienten, die mittels Mini-HLM operiert worden waren, benötigten postoperativ die meisten Bluttransfusionen (41,9%). Diesbezüglich zeigten Abdel Aal et al., Benedetto et al. und Anastasiadis et al. jeweils gegensätzliche Ergebnisse. In ihren Publikationen zeigten sie, dass sich Operationen an der Mini-HLM durch eine geringere Notwendigkeit von intra- und postoperativen Bluttransfusionen auszeichneten.<sup>82-84</sup>

Der Vorteil der Mini-HLM ist, dass sie eine mit der konventionellen HLM vergleichbare Sicherheit und Qualität der Revaskularisationsoperation bietet. Es können Patienten mit komplexen Läsionen operiert werden, was beim OPCAB- und beim MIDCAB-Verfahren nur eingeschränkt möglich ist. Zusätzlich wird durch das kleinere Reservoirvolumen der Mini-HLM im Vergleich zur konventionellen HLM der schädliche Oberflächenkontakt des Blutes zum Fremdmaterial reduziert.

Daraus resultiert eine geringere systemische Inflammation und ein weniger starker Verdünnungseffekt des Blutes während der Operation.<sup>82, 85</sup> Durch das mit Heparin beschichtete System kann die intraoperative Gabe dieses Wirkstoffs reduziert werden.

Asteriou et al. zeigten 2013, dass die Verwendung einer Mini-HLM die Inzidenz der postoperativen Myokardinfarkte, der postoperativen AKI, der Apoplexien und der Mortalität senkt. Sie proklamierten aus diesem Grund, dass die Mini-HLM vor allem bei schwer vorerkrankten Patienten, beispielsweise mit einer eingeschränkten LVEF ( $\leq 40\%$ ), einem Alter  $> 65$  Jahren und einem Euroscore  $> 5$ , eingesetzt werden sollte.<sup>6</sup>

Die Analyse des Patientenkollektivs zeigte bei Patienten, die mittels Mini-HLM operiert wurden, mit 37,2% das häufigste Auftreten einer postoperativen Niereninsuffizienz (konventionelle HLM: 32,9%, OPCAB: 25,7%, MIDCAB: 21,6%). Der Schweregrad war vergleichbar mit akuten Nierenschäden bei Operationen an der konventionellen HLM. Es muss beim Vergleich der Operationen an der Mini-HLM limitierend gesagt werden, dass das untersuchte Kollektiv mit 43 Patienten klein war und zur Überprüfung der Datenlage ein größeres Patientenkollektiv im Rahmen eines multizentrischen Studiendesigns überprüft werden sollte. Zudem wurden keine Daten bezüglich der Komplexität der Operation erhoben, beispielsweise dazu, wie viele neue Bypässe angelegt wurden. Bei Operationen an der Mini-HLM sind die Revaskularisationen gegebenenfalls komplexer als beim OPCAB- oder MIDCAB-Verfahren und dauern somit länger.

Shroyer et al. zeigten 2009 ein schlechteres Langzeitergebnis in Zusammenhang mit der bis dahin vielversprechenden OPCAB-Operation im Vergleich zu Operationen mit HLM bezüglich der Offenheitsrate der Bypässe.<sup>86</sup> Dies könnte an dem blutleeren Operationsfeld und dem stillgelegten Herzen liegen, was eine qualitativ hochwertigere Anlage der Bypässe ermöglichen könnte.<sup>83</sup>

### 5.7 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien

Um die vorliegenden Ergebnisse der Dissertationsschrift in den aktuellen Studienkontext einzuordnen, wurden sie mit ähnlichen Publikationen der letzten Jahre verglichen. Herangezogen wurden die Studien von Vellinga (2012), Sickler (2014), Kumar (2014), Freeland (2015) und Grynberg (2017). Verglichen wurden insbesondere die Inzidenz der AKI, Alter, BMI, COPD, pAVK, das Vorliegen eines Diabetes mellitus, die mittlere Bypasszeit und die Aortenklammzeit, sowie die postoperative Gabe von Blutprodukten. Zudem wurde der Kreatinin-Cut-off-Wert der vorliegenden Dissertationsschrift mit den o.g. Publikationen verglichen. Bezüglich des Alters und der Vorerkrankungen spiegeln die hier erhobenen Daten die Ergebnisse der letzten Jahre wider. Hinsichtlich des postoperativen Blutmanagements zeigten die Ergebnisse des AKIN Projekts das restriktiver gehandelt wurde. Die Mittelwerte für Bypass- und die Aortenklammzeit sind in den erhobenen Daten kürzer. Insbesondere beim Vergleich der Kreatinin-Cut-off-Werte konnten ähnliche Ergebnisse nachgewiesen werden. Die Inzidenz der postoperativen AKI bei Patienten, die sich einer Bypassoperation unterzogen hatten, lag mit 32% im Mittelfeld.

## 5. Diskussion

Variable	AKIN Projekt (N = 1.765)	Vellinga 2012 <sup>43</sup> (N = 565)	Sickler 2014 <sup>87</sup> (N = 3.963)	Kumar 2014 <sup>88</sup> (N = 376)	Freeland 2015 <sup>42</sup> (N = 241)	Grynberg 2017 <sup>68</sup> (N = 196)
AKI	32%	14,7%	36,6%	39%	8,3%	20,4%
Alter	70,5	69,9	65,3	64,6	61,8	75,2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,8	28,6	–	–	31,2	–
Diabetes mellitus	42,9%	19,3%	34,7%	42%	45%	30%
Bypasszeit (Minuten)	82,8	85,8	156,2	122	149,6	90,7
Aortenklemmzeit (Minuten)	44,7	34,1	93,4	–	100,9	75,6
Blutprodukte postoperativ	33,3%	42,2%	69,5%	–	60%	–
COPD	17,7%	–	13,6%	–	5%	30%
pAVK	16,5%	–	83,4%	16%	–	–
Kreatinin	1,13	–	> 1,5	1,3	1,17	1,19

Tabelle 24: Tabellarischer Vergleich von Quellen bezüglich der Risikofaktoren für eine AKI nach einer Bypassoperation

### 6. Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertationsschrift ist Teil eines dreistufigen Großprojektes und eine retrospektive Analyse des neu aufgetretenen postoperativen Nierenversagens, der postoperativen Mortalität und der neu aufgetretenen postoperativen Dialysepflicht nach einer aortokoronaren Bypassoperation. Ziel war es, den Einfluss des gewählten Operationsverfahrens und der Vorerkrankungen auf das akute postoperative Nierenversagen darzustellen. Es wurden vermeidbare Risikofaktoren eruiert.

Untersucht wurden unter anderem die demografischen Faktoren des Patientenkollektivs, Vorerkrankungen und vorbestehende Medikationen. Des Weiteren wurden intraoperative Faktoren eruiert, beispielsweise die Operationsdauer und der Verlauf, sowie die verschiedenen Operationsverfahren (OPCAB, MIDCAB, On-Pump). Ein Schwerpunkt wurde zudem auf die intra- und die postoperative Transfusion gelegt.

Analysiert wurden die Daten von 2.674 Patienten, die im Zeitraum von 2009 bis 2016 an der Universitätsklinik Köln eine isolierte Bypassoperation erhalten hatten. In die finale Analyse wurden nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien 1.765 Patienten eingeschlossen.

In Hinblick auf die definierten Endpunkte zeigten 32% der Patienten einen postoperativen akuten Nierenschaden laut KDIGO-Klassifikation (23,9% befanden sich in Stadium 1, 4,7% in Stadium 2 und 3,4% in Stadium 3). Weiterhin wurden 0,7% der Behandelten neu dialysepflichtig und 0,6% verstarben.

Bei der Analyse der Vorerkrankungen des gesamten Patientenkollektiv zeigte sich am häufigsten, mit einer Inzidenz von 95,8%, eine arterielle Hypertonie. Die zweithäufigste Vorerkrankung war der Diabetes mellitus mit 34,8%. Dabei wiesen 13,1% der Patienten einen IDDM und 21,7% einen NIDDM auf. Weitere häufige Vorerkrankungen waren die Adipositas (29,7%), die pAVK (14,1%) und die COPD (24,5%). Eine präoperative Anämie war bei 10,2% der Patienten zu verzeichnen.

Als präoperative Dauermedikation wurden am häufigsten NSAR mit einer Häufigkeit von 85,2% eingenommen. Am zweithäufigsten wurden Betablocker (77,4%) und am dritthäufigsten Statine (75,4%) präoperativ eingenommen.

Als signifikante Risikofaktoren für den Endpunkt *postoperative AKI* konnten ein hohes Alter und ein hoher BMI, ein vorbestehender Diabetes mellitus, eine pAVK, eine vorbestehende COPD, eine prä- und eine postoperative Anämie, intra- und postoperativ verabreichte Blutprodukte, ein präoperativer Kreatininwert von  $>1,13$  mg/dl, die Einnahme von Angiotensin-1-Inhibitoren, Kalzium-Kanal-Inhibitoren oder Diuretika, eine erneute Operation sowie eine lange Operationsdauer erfasst werden. Signifikante protektive Faktoren für eine postoperative AKI sind die Einnahme von Statinen und NSAR.

Als signifikante Risikofaktoren für eine *neue Dialysepflicht* konnten ein hohes Patientenalter und ein hoher BMI identifiziert werden. Weitere Risikofaktoren umfassten auch hier einen vorbestehenden Diabetes mellitus, eine pAVK, eine COPD sowie eine präoperative Anämie. Die Gabe von Blutprodukten intra- und postoperativ konnte ebenfalls als Risikofaktor identifiziert

werden. Weitere Risikofaktoren waren die Verabreichung von Diuretika sowie eine lange Operationsdauer und ein präoperativer Kreatininwert von  $> 1,13$  mg/dl. Protektive Faktoren konnten in Bezug auf eine neue Dialysepflicht nicht identifiziert werden.

Als signifikante Risikofaktoren für den Endpunkt *Mortalität* konnten ein hohes Patientenalter, eine hohe eGFR und ein hoher präoperativer Kreatininwert identifiziert werden.

Insgesamt konnte man bei Patienten, die einen postoperativen Nierenschaden erlitten, einen durchschnittlichen Kreatininwert von 1,13 mg/dl nachweisen, während bei Behandelten ohne postoperativen Nierenschaden ein Wert von 0,92 mg/dl zu verzeichnen war.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass als vermeidbare Risikofaktoren in Bezug auf die Entstehung einer postoperativen Niereninsuffizienz die intra- und eine postoperative Transfusion von EK, eine prä- und postoperative Anämie, ein hoher BMI sowie die Einnahme von Angiotensin-1-Inhibitoren und Kalzium-Kanal-Inhibitoren präoperativ zu verzeichnen sind. Eine präoperative Therapie mit Statinen sollte als protektive Maßnahme noch weitergehend untersucht und gegebenenfalls umgesetzt werden.

Ähnlich verhält es sich diesbezüglich mit der neu aufgetretenen Dialysepflicht. Hierbei zählen zu den vermeidbaren Risikofaktoren eine präoperative Anämie, ein hoher BMI sowie intra- und postoperativ transfundierte EKs.

Vermeidbare Risikofaktoren in Bezug auf die Mortalität konnten nicht eruiert werden.

Bezüglich der Häufigkeit eines akuten postoperativen Nierenversagens, einer neuen postoperativen Dialysepflicht und der Mortalität sind die Inzidenzen der vorliegenden Studie vergleichbar mit anderen Publikationen (vgl. Tabelle 24).

Um das Risiko einer AKI nach einer Bypassoperation zu vermindern, könnte die Operation bis zur Stabilisierung der hämodynamischen Situation und der Optimierung der Nierenfunktion verschoben werden, um präoperativ eine Anämie auszugleichen und somit gegebenenfalls unnötige Bluttransfusionen zu vermeiden. Des Weiteren sollte man schädliche Medikamente wie AT-1-Inhibitoren, Diuretika und Kalzium-Kanal-Inhibitoren präoperativ, wenn möglich, pausieren. Statine und NSAR sollten weitergegeben werden. Die Operation sollte unter Einhaltung einer möglichst kurzen Bypass- und Aortenklemmzeit und mittels MIDCAB- oder OPCAB-Verfahren durchgeführt werden. Ein deutlicher Vorteil bezüglich der Endpunkte durch eine Operation an einer Mini-HLM konnte nicht nachgewiesen werden.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Versorgungsleitlinie N (2019). Nvl chronische khk.
2. Specka M, Buchholz A, Kuhlmann T, Haasen C, Scherbaum N (2010). Outcome of inpatient opiate detoxification treatment in immigrants as compared to native Germans. *Eur Psychiatry*. 25:242-248
3. Dgthg-leistungsstatistik 2020. 2021
4. Brown JR, Kramer RS, Coca SG, Parikh CR (2010). Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 90:1142-1148
5. Brown JR, Hisey WM, Marshall EJ, Likosky DS, Nichols EL, Everett AD, Pasquali SK, Jacobs ML, Jacobs JP, Parikh CR (2016). Acute kidney injury severity and long-term readmission and mortality after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 102:1482-1489
6. Asteriou C, Antonitsis P, Argiriadou H, Deliopoulos A, Konstantinou D, Foroulis C, Papakonstantinou C, Anastasiadis K (2013). Minimal extracorporeal circulation reduces the incidence of postoperative major adverse events after elective coronary artery bypass grafting in high-risk patients. A single-institutional prospective randomized study. *Perfusion*. 28:350-356
7. Alamanni F, Dainese L, Naliato M, Gregu S, Agrifoglio M, Polvani GL, Biglioli P, Parolari A, Monzino OI (2008). On- and off-pump coronary surgery and perioperative myocardial infarction: An issue between incomplete and extensive revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg*. 34:118-126
8. Grondin CM, Campeau L, Lesperance J, Enjalbert M, Bourassa MG (1984). Comparison of late changes in internal mammary artery and saphenous vein grafts in two consecutive series of patients 10 years after operation. *Circulation*. 70:1208-212
9. Song SW, Sul SY, Lee HJ, Yoo KJ (2012). Comparison of the radial artery and saphenous vein as composite grafts in off-pump coronary artery bypass grafting in elderly patients: A randomized controlled trial. *Korean Circ J*. 42:107-112
10. Marx R, Jax TW, Kelm M, Schoebel FC, Strauer BE (2001). Vineberg graft: Flow reserve of bilateral implantation after 27 years. *Ann Thorac Surg*. 71:341-343
11. Deutsche Gesellschaft für Thorax- H-uG. Die geschichte der herzchirurgie.
12. Bakaeen FG, Shroyer AL, Gammie JS, Sabik JF, Cornwell LD, Coselli JS, Rosengart TK, O'Brien SM, Wallace A, Shahian DM, Grover FL, Puskas JD (2014). Trends in use of off-pump coronary artery bypass grafting: Results from the society of thoracic surgeons adult cardiac surgery database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 148:856-853, 864 e851; discussion 863-854
13. Moslemi F, Alijaniha F, Naseri M, Kazemnejad A, Charkhkar M, Heidari MR (2019). Citrus aurantium aroma for anxiety in patients with acute coronary syndrome: A double-blind placebo-controlled trial. *J Altern Complement Med*. 25:833-839
14. Russ M, Werdan K, Cremer J, Krian A, Meinertz T, Zerkowski HR (2009). Different treatment options in chronic coronary artery disease: When is it the time for medical treatment, percutaneous coronary intervention or aortocoronary bypass surgery? *Dtsch Arztebl Int*. 106:253-261
15. Lazar HL (2019). The arterial revascularization trial: It is what it is. *J Am Heart Assoc*. 8:e015046
16. German Society for Cardiovascular Engineering. Herz-lungen-maschine (hlm). 2019
17. Arefizadeh R, Hariri SY, Moghadam AJ (2017). Outcome of cardiac rehabilitation following off-pump versus on-pump coronary bypass surgery. *Open Access Maced J Med Sci*. 5:290-294
18. Deutsche Herzstiftung (2003). Herzreparatur mit kleinen schnitten.
19. iData Research. New study shows approximately 340,000 cabg procedures per year in the united states. 9.2018
20. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Straka Z, Piegas LS, Avezum A, Akar AR, Lanus Zanetti F, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Tao L, Olavegogeoascoechea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y,

- Gao P, Pettit S, Yusuf S, Investigators C (2016). Five-year outcomes after off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med.* 375:2359-2368
21. Diegeler A, Borgermann J, Kappert U, Hilker M, Doenst T, Boning A, Albert M, Farber G, Holzhey D, Conradi L, Riess FC, Veeckmann P, Minorics C, Zacher M, Reents W (2019). Five-year outcome after off-pump or on-pump coronary artery bypass grafting in elderly patients. *Circulation.* 139:1865-1871
  22. Doenst T, Diab M, Sponholz C, Bauer M, Färber G (2017). Möglichkeiten und grenzen der minimalinvasiven herzchirurgie. *Dtsch Arztebl International.* 114:777-784
  23. Matt P, Bernet F, Zerkowski H-R (2005). Herzchirurgie im fortgeschrittenen lebensalter. *Dtsch Arztebl International.* 102:1056-
  24. Yuan SM (2019). Acute kidney injury after cardiac surgery: Risk factors and novel biomarkers. *Braz J Cardiovasc Surg.* 34:352-360
  25. Khreba NA, Abdelsalam M, Wahab AM, Sanad M, Elhelaly R, Adel M, El-Kannishy G (2019). Kidney injury molecule 1 (kim-1) as an early predictor for acute kidney injury in post-cardiopulmonary bypass (cpb) in open heart surgery patients. *Int J Nephrol.* 2019:6265307
  26. Bucerius J, Gummert JF, Walther T, Schmitt DV, Doll N, Falk V, Mohr FW (2004). On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting: Impact on postoperative renal failure requiring renal replacement therapy. *Ann Thorac Surg.* 77:1250-1256
  27. Haider Z, Jalal A, Alamgir AR, Rasheed I (2018). Neurological complications are avoidable during cabg. *Pak J Med Sci.* 34:5-9
  28. Salehi Omran A, Karimi A, Ahmadi SH, Davoodi S, Marzban M, Movahedi N, Abbasi K, Boroumand MA, Davoodi S, Moshtaghi N (2007). Superficial and deep sternal wound infection after more than 9000 coronary artery bypass graft (cabg): Incidence, risk factors and mortality. *BMC Infect Dis.* 7:112
  29. Koivisto SP, Wistbacka JO, Rimpilainen R, Nissinen J, Loponen P, Teittinen K, Biancari F (2010). Miniaturized versus conventional cardiopulmonary bypass in high-risk patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Perfusion.* 25:65-70
  30. Lisy M, Schmid E, Kozok J, Rosenberger P, Stock UA, Kalender G (2016). Allogeneic blood product usage in coronary artery bypass grafting (cabg) with minimalized extracorporeal circulation system (mecc) versus standard on-pump coronary artery bypass grafting. *Open Cardiovasc Med J.* 10:148-157
  31. Musa AF, Cheong XP, Dillon J, Nordin RB (2018). Validation of euroscore ii in patients undergoing coronary artery bypass grafting (cabg) surgery at the national heart institute, kuala lumpur: A retrospective review. *F1000Res.* 7:534
  32. Cromhout PF, Thygesen LC, Moons P, Nashef S, Damgaard S, Christensen AV, Rasmussen TB, Borregaard B, Thysoe L, Thorup CB, Mols RE, Juel K, Berg SK (2020). Supplementing prediction by euroscore with social and patient-reported measures among patients undergoing cardiac surgery. *J Card Surg.*
  33. Herold G. *Herold, innere medizin.* 2015.
  34. Bienholz A, Kribben A (2013). Kdigo-leitlinien zum akuten nierenversagen. *Der Nephrologe.* 8:247-251
  35. *Ärzteblatt B* (2015). Kdigo-leitlinien zum akuten nierenversagen. *Bayrisches Ärzteblatt.*
  36. Weiss R, Meersch M, Pavenstädt H-J, Zarbock A (2019). Akute nierenschädigung. *Dtsch Arztebl International.* 116:833-842
  37. Singh I, Rajagopalan S, Srinivasan A, Achuthan S, Dhamija P, Hota D, Chakrabarti A (2013). Preoperative statin therapy is associated with lower requirement of renal replacement therapy in patients undergoing cardiac surgery: A meta-analysis of observational studies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 17:345-352
  38. <kumar-2011-cardiopulmonary bypa.Pdf>.
  39. Puskas JD, Kilgo PD, Lattouf OM, Thourani VH, Cooper WA, Vassiliades TA, Chen EP, Vega JD, Guyton RA (2008). Off-pump coronary bypass provides reduced mortality and morbidity and equivalent 10-year survival. *Ann Thorac Surg.* 86:1139-1146; discussion 1146
  40. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Straka Z, Piegas LS, Avezum A, Akar AR, Lanus Zanetti F, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes J-C,

- Novick RJ, Tao L, Olavegeascoechea PA, Airan B, Sulling T-A, Whitlock RP, Ou Y, Gao P, Pettit S, Yusuf S (2016). Five-year outcomes after off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting. *New England Journal of Medicine*. 375:2359-2368
41. Xu Y, Li Y, Bao W, Qiu S (2019). Midcab versus off-pump cabg: Comparative study. *Hellenic J Cardiol*.
  42. Freeland K, Hamidian Jahromi A, Duvall LM, Mancini MC (2015). Postoperative blood transfusion is an independent predictor of acute kidney injury in cardiac surgery patients. *J Nephrologist*. 4:121-126
  43. Vellinga S, Verbrugghe W, De Paep R, Verpooten GA, Janssen van Doorn K (2012). Identification of modifiable risk factors for acute kidney injury after cardiac surgery. *Neth J Med*. 70:450-454
  44. Karkouti K, Wijesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Chan CT, Wong PY, Beattie WS (2011). Influence of erythrocyte transfusion on the risk of acute kidney injury after cardiac surgery differs in anemic and nonanemic patients. *Anesthesiology*. 115:523-530
  45. Karkouti K, Grocott HP, Hall R, Jessen ME, Kruger C, Lerner AB, MacAdams C, Mazer CD, de Medicis E, Myles P, Ralley F, Rheault MR, Rochon A, Slaughter MS, Sternlicht A, Syed S, Waters T (2015). Interrelationship of preoperative anemia, intraoperative anemia, and red blood cell transfusion as potentially modifiable risk factors for acute kidney injury in cardiac surgery: A historical multicentre cohort study. *Can J Anaesth*. 62:377-384
  46. Amini S, Najafi MN, Karrari SP, Mashhadi ME, Mirzaei S, Tashnizi MA, Moeinipour AA, Hoseinikhah H, Aazami MH, Jafari M (2019). Risk factors and outcome of acute kidney injury after isolated cabg surgery: A prospective cohort study. *Braz J Cardiovasc Surg*. 34:70-75
  47. Socha M, Wronecki K, Sobiech KA (2017). Gender and age-dependent differences in body composition changes in response to cardiac rehabilitation exercise training in patients after coronary artery bypass grafting. *Ann Agric Environ Med*. 24:517-521
  48. Xu S, Liu J, Li L, Wu Z, Li J, Liu Y, Zhu J, Sun L, Guan X, Gong M, Zhang H (2019). Cardiopulmonary bypass time is an independent risk factor for acute kidney injury in emergent thoracic aortic surgery: A retrospective cohort study. *J Cardiothorac Surg*. 14:90
  49. Garg AX, Shehata N, McGuinness S, Whitlock R, Fergusson D, Wald R, Parikh C, Bagshaw SM, Khanykin B, Gregory A, Syed S, Hare GMT, Cuerden MS, Thorpe KE, Hall J, Verma S, Roshanov PS, Sontrop JM, Mazer CD (2018). Risk of acute kidney injury in patients randomized to a restrictive versus liberal approach to red blood cell transfusion in cardiac surgery: A substudy protocol of the transfusion requirements in cardiac surgery iii noninferiority trial. *Can J Kidney Health Dis*. 5:2054358117749532
  50. Kwon JT, Jung TE, Lee DH (2019). Predictive risk factors of acute kidney injury after on-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Transl Med*. 7:44
  51. Wang W, Wang Y, Piao H, Li B, Wang T, Li D, Zhu Z, Xu R, Liu K (2019). Early and medium outcomes of on-pump beating-heart versus off-pump cabg in patients with moderate left ventricular dysfunction. *Braz J Cardiovasc Surg*. 34:62-69
  52. Trasca SP, Goanta EV, Tarteia GC, Ciurea PL (2019). The impact of the risk factors in the evolution of the patients with left main coronary artery stenosis treated with pci or cabg. *Curr Health Sci J*. 45:19-27
  53. Jarvinen O, Hokkanen M, Huhtala H (2019). Diabetics have inferior long-term survival and quality of life after cabg. *Int J Angiol*. 28:50-56
  54. Tavakoli R, Lebreton G (2018). Biomarkers for early detection of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J Thorac Dis*. 10:S3914-S3918
  55. Najafi M (2014). Serum creatinine role in predicting outcome after cardiac surgery beyond acute kidney injury. *World J Cardiol*. 6:1006-1021
  56. McIlroy DR, Wagener G, Lee HT (2010). Biomarkers of acute kidney injury: An evolving domain. *Anesthesiology*. 112:998-1004
  57. Bhosale SJ, Kulkarni AP (2020). Biomarkers in acute kidney injury. *Indian J Crit Care Med*. 24:S90-S93
  58. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, Dent C, Devarajan P, Edelstein CL (2006). Urinary il-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. 70:199-203

59. INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY (August 2012). <kdigo-2012-anemia-guideline-english.Pdf>. *OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY*. 2
60. Huffmyer JL, Mauermann WJ, Thiele RH, Ma JZ, Nemergut EC (2009). Preoperative statin administration is associated with lower mortality and decreased need for postoperative hemodialysis in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 23:468-473
61. Clark LL, Ikonomidis JS, Crawford FA, Jr., Crumbley A, 3rd, Kratz JM, Stroud MR, Woolson RF, Bruce JJ, Nicholas JS, Lackland DT, Zile MR, Spinale FG (2006). Preoperative statin treatment is associated with reduced postoperative mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery: An 8-year retrospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 131:679-685
62. Layton JB, Kshirsagar AV, Simpson RJ, Jr., Pate V, Jonsson Funk M, Sturmer T, Brookhart MA (2013). Effect of statin use on acute kidney injury risk following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 111:823-828
63. Hoshi T, Sato A, Aonuma K (2016). No recommendation of routine perioperative statin use for prevention of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Dis*. 8:E618-620
64. Presta P, Rubino AS, Lucisano G, Serraino GF, Foti D, Gulletta E, Renzulli A, Fuiano G (2011). Preoperative statins improve recovery of renal function but not by an anti-inflammatory effect: Observational study in 69 elderly patients undergoing cardiac surgery. *Int Urol Nephrol*. 43:601-609
65. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M (2004). Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: A prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 15:1597-1605
66. Takaki S, Shehabi Y, Pickering JW, Endre Z, Miyashita T, Goto T (2015). Perioperative change in creatinine following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass is useful in predicting acute kidney injury: A single-centre retrospective cohort study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 21:465-469
67. Machado MN, Nakazone MA, Maia LN (2014). Acute kidney injury based on kdigo (kidney disease improving global outcomes) criteria in patients with elevated baseline serum creatinine undergoing cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 29:299-307
68. Grynberg K, Polkinghorne KR, Ford S, Stenning F, Lew TE, Barrett JA, Summers SA (2017). Early serum creatinine accurately predicts acute kidney injury post cardiac surgery. *BMC Nephrol*. 18:93
69. Brown JR, Cochran RP, Dacey LJ, Ross CS, Kunzelman KS, Dunton RF, Braxton JH, Charlesworth DC, Clough RA, Helm RE, Leavitt BJ, Mackenzie TA, O'Connor GT, Northern New England Cardiovascular Disease Study G (2006). Perioperative increases in serum creatinine are predictive of increased 90-day mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 114:1409-413
70. Vanneman MW, Dalia AA (2019). Tracking down perioperative transfusion in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*.
71. Spahn DR, Schoenrath F, Spahn GH, Seifert B, Stein P, Theusinger OM, Kaserer A, Hegemann I, Hofmann A, Maisano F, Falk V (2019). Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: A prospective randomised trial. *Lancet*. 393:2201-2212
72. <karkouti-2011-influence of erythro.Pdf>.
73. Lasocki S, Longrois D, Montravers P, Beaumont C (2011). Hepcidin and anemia of the critically ill patient: Bench to bedside. *Anesthesiology*. 114:688-694
74. Hod EA, Zhang N, Sokol SA, Wojczyk BS, Francis RO, Ansaldi D, Francis KP, Della-Latta P, Whittier S, Sheth S, Hendrickson JE, Zimring JC, Brittenham GM, Spitalnik SL (2010). Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation. *Blood*. 115:4284-4292
75. Tezcan B, Bolukbasi D, Saylan A, Turan S, Yakin SS, Kazanci D, Ozgok A, Yazicioglu H (2019). Effect of dilutional anemia that can be treated with only one unit of red blood cell

- transfusion on tissue oxygenation in cardiac surgery patients. *Turk J Med Sci.* 49:1102-1108
76. Ng RR, Chew ST, Liu W, Shen L, Ti LK (2014). Identification of modifiable risk factors for acute kidney injury after coronary artery bypass graft surgery in an asian population. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 147:1356-1361
  77. Haase M, Bellomo R, Story D, Letis A, Klemz K, Matalanis G, Seevanayagam S, Dragun D, Seeliger E, Mertens PR, Haase-Fielitz A (2012). Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 27:153-160
  78. Mehta RH, Castelvechio S, Ballotta A, Frigiola A, Bossone E, Ranucci M (2013). Association of gender and lowest hematocrit on cardiopulmonary bypass with acute kidney injury and operative mortality in patients undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 96:133-140
  79. Padmanabhan H, Brookes MJ, Nevill AM, Luckraz H (2019). Association between anemia and blood transfusion with long-term mortality after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.*
  80. Cremer J, Schoettler J, Thiem A, Grothusen C, Hoffmann G (2011). The midcab approach in its various dimensions. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 3:249-253
  81. Cremer J (2005). Stand der minimalinvasiven herzchirurgie. *Deutsches Ärzteblatt.* 16
  82. Abdel Aal M, ElNahal N, Bakir BM, Fouda M (2011). Mini-cardiopulmonary bypass impact on blood conservation strategy in coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 12:600-604
  83. Benedetto U, Ng C, Frati G, Biondi-Zoccai G, Vitulli P, Zeinah M, Raja SG, Cardiac Outcomes M-ag (2015). Miniaturized extracorporeal circulation versus off-pump coronary artery bypass grafting: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg.* 14:96-104
  84. Anastasiadis K, Asteriou C, Deliopoulos A, Argiriadou H, Karapanagiotidis G, Antonitsis P, Grosomanidis V, Misias G, Papakonstantinou C (2010). Haematological effects of minimized compared to conventional extracorporeal circulation after coronary revascularization procedures. *Perfusion.* 25:197-203
  85. Beghi C, Nicolini F, Agostinelli A, Borrello B, Budillon AM, Bacciottini F, Friggeri M, Costa A, Belli L, Battistelli L, Gherli T (2006). Mini-cardiopulmonary bypass system: Results of a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg.* 81:1396-1400
  86. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D, Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass Study G (2009). On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 361:1827-1837
  87. Sickeler R, Phillips-Bute B, Kertai MD, Schroder J, Mathew JP, Swaminathan M, Stafford-Smith M (2014). The risk of acute kidney injury with co-occurrence of anemia and hypotension during cardiopulmonary bypass relative to anemia alone. *Ann Thorac Surg.* 97:865-871
  88. Kumar AB, Bridget Zimmerman M, Suneja M (2014). Obesity and post-cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: A single-center retrospective analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 28:551-556

## 8. Anhang

### 8.1 Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Empfehlung Bypassoperation versus PCI abgewandelt (Stand 2019) <sup>1</sup> .....	10
Abbildung 2: Herz-Lungen-Maschine Quelle: <a href="https://www.ukm.de/index.php?id=herzchirurgie_hlm">https://www.ukm.de/index.php?id=herzchirurgie_hlm</a> .....	12
Abbildung 3:Allgemeine Handlungsempfehlungen nach KDIGO bei einem akuten Nierenversagen <sup>35</sup> .....	17
Abbildung 4:Einteilung der KHK anhand des CCS <sup>1</sup> .....	21
Abbildung 5:Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK bei Patienten mit stabiler Brustschmerzsymptomatik <sup>1</sup> .....	21
Abbildung 6: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine KHK <sup>1</sup> .....	24
Abbildung 7: Einteilung der AKI-Stadien nach KDIGO <sup>59</sup> .....	31
Abbildung 8: Vorerkrankungen des Patientenkollektivs.....	33
Abbildung 9: Art der Bypassoperation.....	34
Abbildung 10: Präoperativer Kreatininwert und AKI .....	40

### 8.2 Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1:Risikofaktoren bezüglich der Entstehung einer Niereninsuffizienz <sup>24</sup> .....	18
Tabelle 2: Patientencharakteristika Alter und Geschlecht.....	32
Tabelle 3: Stadien der Niereninsuffizienz nach KDIGO.....	32
Tabelle 4: LVEF des Patientenkollektivs .....	33
Tabelle 5: Operationsverfahren verglichen mit Endpunkten.....	34
Tabelle 6: Vergleich der Operationsarten in Zusammenhang mit dem Alter, Vorerkrankungen und dem Outcome .....	35
Tabelle 7: Schweregrad der AKI nach KDIGO in Abhängigkeit vom Operationsverfahren.....	35
Tabelle 8: Intraoperative Zeiten .....	36
Tabelle 9: Postoperative Transfusion, Vergleich verschiedener Operationsarten.....	37
Tabelle 10: Postoperative Transfusion, Vergleich konventionelle HLM und Mini-HLM.....	37
Tabelle 11: Intraoperative Transfusion, Vergleich verschiedener Operationsarten.....	37
Tabelle 12: Intraoperative Transfusion, Vergleich konventionelle HLM und Mini HLM .....	37
Tabelle 13: Transfusion und Operationsdauer .....	38
Tabelle 14: Signifikante Risikofaktoren und signifikante protektive Faktoren im Vergleich zu den definierten Endpunkten .....	39
Tabelle 15: Identifizierte Risikofaktoren: Patientencharakteristika und postoperative Niereninsuffizienz .....	41

Tabelle 16: Identifizierte Risikofaktoren: Patientencharakteristika und postoperative neue Dialysepflicht.....	42
Tabelle 17: Identifizierte Risikofaktoren: Patientencharakteristika und postoperative Mortalität...	43
Tabelle 18: Identifizierte protektive Faktoren.....	43
Tabelle 19: Diabetes mellitus, COPD und pAVK in Kombination und AKI .....	44
Tabelle 20: Binär logistische Regressionsanalyse, Endpunkt postoperative AKI .....	45
Tabelle 21: Modellzusammenfassung für Regressionsanalyse, Endpunkt postoperative AKI .....	45
Tabelle 22: Binär logistische Regression, Endpunkt neue Dialysepflicht .....	46
Tabelle 23: Modellzusammenfassung für Regressionsanalyse, Endpunkt neue Dialysepflicht .....	46
Tabelle 24: Tabellarischer Vergleich von Quellen bezüglich der Risikofaktoren für eine AKI nach einer Bypassoperation .....	55

## 9. Curriculum Vitae

---

### *Persönliche Daten:*

---

Name: Janet Cowles  
Geburtsdatum: 25.03.1993  
Geburtsort: Aachen  
Anschrift: Paulinenhof 2  
52134 Herzogenrath

---

### *Schulbildung:*

---

2003-2012: Goethe Gymnasium Stolberg  
2010: Auslandsjahr an der Theodor-Roosevelt Highschool (USA)  
29.06.2012: Abitur am Goethe Gymnasium Stolberg (Note:1,4)

---

### *Studium:*

---

2012-2013: Biologiestudium an der RWTH Aachen  
2013-2019: Medizinstudium an der Universität zu Köln  
Physikum: 11.03.2015 (Note: 2,5)  
M2-Examen: Frühjahr 2018 (Note: 2,0)  
M3-Examen: 21.05.2019 und 22.05.2019 (Note 1,0)

---

### *Werdegang:*

---

19.07.2019: Approbation als Ärztin  
01.10.2019: Ärztin im Common Trunk im Sankt Antonius Hospital Eschweiler  
01.10.2021: Weiterbildung in der Allgemein- und Viszeralchirurgie Sankt Antonius Hospital Eschweiler