

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. Dötsch

# **Einflussparameter für die Dialysetherapie, -bedarf und -dauer bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern nach kardiochirurgischen Eingriffen**

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

vorgelegt von  
Asem Al-Hamad  
aus Magdeburg

promoviert am 18. Juni 2024

**Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
Druckjahr 2024**

**Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink**

**1. Gutachter: Professor Dr. med. M. C. Liebau**

**2. Gutachter: Professor Dr. G: B. W. Bennik**

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

- Herrn Prof. Dr. Max Liebau (Leiter Translationale Pädiatrische Nephrologie & Sozialpädiatrisches Zentrum)
- Frau Prof. Dr. Kathrin Burgmaier (Fachärztin für Kinderheilkunde, Zusatzbezeichnung Kinderneurologie)
- Frau Dr. Christina Taylan (Fachärztin für Kinderheilkunde, Zusatzbezeichnung Kinderneurologie)
- Herrn Univ.-Prof. Dr. K. Brockmaier (Direktor der Klinik für Kinderkardiologie)
- Herrn Dr. Uwe Trieschmann (Oberarzt für Kinderintensivmedizin/Kinderanästhesie)
- Herr Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Koh (Beisitzer in der Prüfungskommission)

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt.

Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden von mir selbst unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Max Liebau und Frau Prof. Dr. Kathrin Burgmaier in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin und der Klinik für Kinderkardiologie im Universitätsklinikum Köln erhoben, akquiriert und ausgewertet. Die statistischen Analysen und Auswertungen wurden mit einem SPSS Software Programm in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik (IMSB) der Universität zu Köln durchgeführt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

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

Köln, den 21.12.2023

**X** A.Hamad

---

Asem Al-Hamad

Signiert von: trust\_7d792d90-18b0-47f1-be72-89affdada8fa

## **Danksagung**

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Max Liebau, der es mir ermöglichte, die vorliegende Dissertation zu erstellen. Für seine Geduld und sein stetes Engagement danke ich ihm von ganzem Herzen.

Zudem möchte ich mich auch bei Frau Prof. Dr. Kathrin Burgmaier bedanken. Ich bin sehr glücklich, dass ich eine derartige professionelle und nette Betreuung hatte.

Der größte Dank gilt meiner Mutter, welche mir immer moralisch zur Seite stand.

Ein besonderer Dank gilt an meinem Vater Dr. med. Omar Al-Hamad und meinen Bruder Dr. med. Omran Al-Hamad, die mich immer unterstützen, wo sie nur konnten.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Schwestern Ulla und Lara Al-Hamad bedanken.

Meiner Familie in Liebe gewidmet

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>1. Zusammenfassung</b>	<b>9</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>10</b>
2.1 Definition, Klinik und Diagnostik eines akuten Nierenversagens	10
2.2 Ätiologie	10
2.3 Epidemiologie des ANV bei pädiatrischen Patienten	11
2.4 Das ANV auf der pädiatrischen Intensivstation	12
2.5 Das ANV bei reifen Neugeborenen	13
2.6 Das ANV bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern	14
2.7 Behandlung eines ANV bei Kindern nach herzchirurgischen Eingriffen	19
2.8 Generelle Auswirkungen eines akuten Nierenversagens bei Kindern	19
2.9 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	20
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>21</b>
3.1 Ethikvotum	21
3.2 Studiendesign und Patientenkohorte	21
3.3 Erhebung klinischer und laborchemischer Daten und Definitionen klinischer Marker und Scores	21
3.4 Statistische Aufarbeitung	23
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>26</b>
4.1 Deskriptive Statistik	26
4.2 Vergleich der Studienparameter in Abhängigkeit von der Mortalität	27
4.3 Vergleich der Studienparameter in Abhängigkeit von der Dialyse-Notwendigkeit	28
4.4 Evaluation prädiktiver Variablen zur Vorhersage eines Dialysebedarfs	34
<b>5. Diskussion</b>	<b>38</b>
5.1 Zusammenfassung	38
5.2 Diskussion der Ergebnisse	39
5.3 Diskussion der Methodik und Limitationen	44
5.4 Klinische Relevanz und Schlussfolgerung	46
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>48</b>
<b>7. Anhang</b>	<b>58</b>
7.1 Tabellenverzeichnis	58
7.2 Abbildungsverzeichnis	59
7.3 Lebenslauf	60

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren
AHF	Angeborene Herzfehler
AKI	Acute Kidney Injury (akute Nierenschädigung)
ANV	Akutes Nierenversagen/akute Niereninsuffizienz
AUC	Area Under Curve (Fläche unter der Kurve)
ASD	Vorhofseptumdefekt
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
Bsp.	Beispiel
bzw.	beziehungsweise
ca.	ungefähr
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung)
95% KI	95 Prozent Konfidenzintervall
CVVHF/HD	Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration/Hämodialyse
CAVHD	Kontinuierliche arteriovenöse Hämodialyse
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
eGFR	estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EPD	elektronische komputergespeicherte Patienten Daten
et al.	et alia (und andere)
FGF-23	Serum-Fibroblasten-Wachstumsfaktor-23
h	Stunde
Hb	Hämoglobinkonzentration im Serum
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HKT	Hämatokrit
HSZT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
kg	Kilogramm
ICCON	International Cardiac Collaborative on Neurodevelopment Investigators
ICU	Intensiv Care Unit (Intensivstation)
IMC	Intermediate Care (Überwachungsstation)
IL-18	Interleukin-18
IPC	ischämische Präkonditionierung
i.R	im Rahmen
Lj.	Lebensjahr
min	Minuten
mg	Milligramm
ml/kg/h	Millimeter/Kilogramm/Stunde
n	Anzahl der Studienteilnehmer
NEK	nekrotisierende Enterokolitis

o.g.	oben genannte
OR	Odds Ratio
PD	Peritonealdialyse
postop.	postoperativ
präop.	präoperativ
RACHS	Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery
ROC	Receiver-Operating-Curve
SCysC	Serum Cystatin C
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
St.	Stadium
SUCRA	surface under the cumulative ranking Curve
sNGAL	serum-Neutrophil-Gelatinase-Associated-Lipocalin
uNGAL	urine-Neutrophil-Gelatinase-Associated-Lipocalin
u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem
VIS	Vasoactive-Inotropic Score
VSD	Ventrikelseptumdefekt
z.B.	zum Beispiel
ZVK	zentralvenöser Katheter

## 1. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ANV) ist bei Kindern mit einem komplizierten Krankenhausverlauf, einer höheren Mortalität und einem höheren Infektionsrisiko verbunden. Eine Risikosituation für das Auftreten einer akuten Nierenschädigung (AKI) bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern ist die operative Versorgung von angeborenen Herzfehlern (AHF). Die klinischen sowie biochemischen Risikomarker für das Auftreten einer AKI nach kardiochirurgischen Eingriffen, sind in der Kindermedizin unzureichend untersucht. Die frühe Identifizierung von Risikogruppen bzw. Kindern mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie nach einer Herzoperation könnte den klinischen Verlauf positiv beeinflussen.

**Material und Methoden:** Ein retrospektives monozentrisches Studiendesign wurde im Rahmen dieser Studie angewendet. Fünfundvierzig pädiatrische kardiochirurgische Patienten wurden eingeschlossen. Relevante prä- und perioperative sowie demographische klinische Standardparameter wurden ausgewertet. Eine paarweise vergleichende Statistik wurde zwischen 20 dialysierten Kindern und 25 nicht-dialysierten Patienten durchgeführt. Die signifikanten Parameter aus der univariaten Analyse wurden als Prädiktoren für ein logistisches Regressionsmodell verwendet. Bei einzelnen relevanten Studienvariablen wurden ROC-Analysen (Receiver-Operating-Characteristic) durchgeführt.

**Ergebnisse:** Basierend aus der prädiktiven Datenanalyse, konnten wir einige prä- und postoperative Risikoparameter als Kandidaten identifizieren. Ein Vorhersagemodell, das anhand von den relevanten Studienparametern die postoperative Dialyse-Notwendigkeit vorhersagen kann, wurde erstellt. Mit den Variablen Serumalbumin-präoperativ (g/dl), Diurese am ersten postoperativen Tag (ml/kg/h), Serumkreatinin-präoperativ (mg/dl) sowie Serummagnesium-postoperativ (mmol/l) betrug die Gesamtsensitivität 80 % und Spezifität 75 %. Die „Receiver Operating Characteristic Curve (ROC)“-Analysen zeigten bei den genannten Variablen eine grenzwertige diagnostische Genauigkeit für die postoperative Dialyse-Notwendigkeit.

**Schlussfolgerung:** Zur Prädiktion der Dialysenotwendigkeit nach Herzoperationen bei Kindern konnten wir bedeutsame Patientendaten zusammenfassen und erste interessante Vorhersagemodelle erstellen. Für eine adäquate, präzise Diagnostik und Prädiktion einer Dialysebehandlung bei Kindern nach Herzoperationen, die im klinischen Alltag angewendet werden kann, sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen, einheitliche Definitionen von untersuchten Zeiträumen und ANV-Kriterien, sowie externe Validierungen notwendig.

## 2. Einleitung

### 2.1 Definition, Klinik und Diagnostik eines akuten Nierenversagens

Das akute Nierenversagen (ANV) ist ein klinischer Symptomenkomplex, der sich als plötzliche Beeinträchtigung der Nierenfunktion manifestiert. Charakterisiert wird es durch den Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR), eine potenziell reversible Erhöhung der Retentionswerte im Serum (Kreatinin und Harnstoff) und/oder die Unfähigkeit zur Regulation der Flüssigkeits- und Elektrolyt-Homöostase. Die akute Nierenschädigung („Acute Kidney Injury“; AKI) zählt zu den komplexesten Komorbiditäten in der Kinderherzchirurgie (1). Die am weitesten verbreiteten Diagnosekriterien für ein ANV stützen sich auf das Serumkreatinin und die Diurese/Urinausscheidung als Hauptparameter für die Diagnose (2). Gemäß der modifizierten Leitlinie von der KDIGO-Arbeitsgruppe (standardisiert für die pädiatrische Population im Jahr 2012 (3) (4)), wird das ANV wie folgt definiert: „ein Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 0,3 mg/dl innerhalb von 48 Stunden; oder ein Anstieg des Serumkreatinins auf mindestens das Anderthalbfache (1,5-Fache) eines Ausgangswerts innerhalb von 7 Tagen und/oder eine Diurese von unter 0,5 ml/kg/h für mindestens sechs Stunden bei Kindern nach dem ersten Lebensmonat bzw. weniger als 1 ml/kg/h bei Neugeborene“ (KDIGO-Leitlinie zum ANV) (5). Limitationen bei der Definition betreffen unter anderem die Sensitivität des Serumkreatinins als Marker für eine Nierenschädigung. Der Blutplasmaspiegel von Serumkreatinin steigt erst dann relevant an, wenn ungefähr 50 % der Nierenfunktion bereits verloren gegangen ist und kann daher nicht als Frühindikator für eine eingeschränkte Nierenfunktion angesehen werden (6). Der Anstieg des Serum-Kreatinins erfolgt zum Beispiel normalerweise etwa 24 bis 48 Stunden nach der Herzoperation (7). Folglich kann wertvolle Zeit vergehen, bevor eine Intervention vorgeschlagen wird.

### 2.2 Ätiologie

Die klassische Einteilung bzw. Untergliederung der Ätiologie des ANV erfolgt nach der Genese. Diese klassifizieren sich in prärenale, renale und post-renale Ursachen. Abhängig von den betrachteten pädiatrischen Studien, der Altersgruppe sowie der Region variieren die Häufigkeitsverteilungen erheblich. Bei den meisten Studien werden renale und prärenale Ursachen für über 70 % der AKI-Fälle verantwortlich gemacht. Die potenziellen Ursachen eines ANV sind multifaktoriell und gehen mit komplexen pathophysiologischen Prozessen, einschließlich einer maladapten Entzündungsreaktion, Nierenischämie, direkter Reperfusionverletzung vom Gewebe, oxidativem Stress, Veränderung des Tubulus-Zellstoffwechsels und einer Endothelschädigung einher (8) (9). Hinsichtlich der Pathophysiologie führt ein niedriger Blutdruck und ein vermindertes Herzzeitvolumen zur Hypoperfusion der Niere. Dies begünstigt eine Nierenfunktionsstörung (10). Die renale

Perfusion beträgt normalerweise ca. 20 % des Herzzeitvolumen, es besteht eine hohe Verletzbarkeit bei einer Minderdurchblutung bzw. Ischämie (11). Viele kleine, monozentrische Studien bei Neugeborenen mit verschiedenen primären Komorbiditäten zeigen, dass das ANV bei hypoxisch-ischämischen Einflüssen, Säuglingen mit niedrigem Geburtsgewicht und angeborenen Herzfehlern häufig vorkommt. Kardiale Operationen, Sepsis und die Gabe von nephrotoxischen Arzneimitteln sind ebenfalls häufig mit schweren Verläufen des ANV assoziiert (12). Nephrotoxische Arzneimittel (z.B. einige Antibiotika oder nicht-steroidale Antiphlogistika) können z.B. die Durchblutung der Nieren beeinträchtigen und eine Nierenfunktionseinschränkung auslösen (13), (10). Möglicherweise können auch metabolische Veränderungen im Rahmen einer Mangelernährung oder ein niedriges Geburtsgewicht das Auftreten eines ANV begünstigen. Wichtig ist ferner die Regulierung und Aufrechterhaltung der Körperkerntemperatur, da eine Unterkühlung bei Säuglingen zu einer Gefäßverengung mit Verminderung der glomerulären Filtrationsrate führt (14). Zudem besteht die Möglichkeit, dass bestimmte genetische Varianten, z.B. mit längeren GT-Wiederholungssequenzen in dem HMOX1 Gen-Promoter, mit einem erhöhten ANV-Risiko nach Herzoperationen verbunden sind (15).

### **2.3 Epidemiologie des ANV bei pädiatrischen Patienten**

Das akute Nierenversagen tritt bei hospitalisierten pädiatrischen Patienten häufig auf, wobei die Gesamt-Inzidenz in den verschiedenen Studien bei den reifen Neugeborenen variabel von 0,39 % bis zu 3,5 % reichen (1). Andreoli berichtete im Jahr 2019, dass die Gesamtinzidenz eines ANV für Neugeborene auf der Überwachungs- (Intermediate Care/IMC bzw. ICU-Unit-1) als auch auf der Intensivstation (Intensiv Care Unit-2 and -3 bzw. ICU-2/-3) 8 - 24 % beträgt (16). Die Gesamt-Inzidenz bei schwer erkrankten Neugeborenen auf der pädiatrischen Intensivstation (ICU-2/-3, AKI-Stadium 1-3) beträgt 30 % (1), (17), (4). Nach den neuen KDIGO-Richtlinien haben 11,6 % aller kritisch kranken Kindern auf der Intensivstation ein Nierenversagen im Stadium 2 oder 3 (18), (19) (20).

Eine Studie aus Saudi-Arabien von Shalaby et al (2018) berichtete eine Inzidenz des ANV für Neugeborene auf der Intensivstation von 56 % (AKI-St. 1-3 nach den modifizierten KDIGO-Kriterien, ausschließlich für schwer erkrankte Neugeborene, auf den Stationen ICU-2 und -3, Anzahl n=214) (21). Insbesondere in warmen Ländern, spielt zusätzlich zu den Infektionen vermutlich die Dehydratation eine wichtige Rolle für die hohen Inzidenzzahlen (22), (23).

Pedersen et al. haben von 1975 bis 2011 mehrere pädiatrische Studien aus verschiedenen Ländern zusammengefasst und berichteten, dass die Häufigkeit eines dialysepflichtigen Nierenversagens nach kardiochirurgischen Eingriffen (von 0 % bis 33 %) sehr variabel ist (25).

Laut Alten sowie Gist et al. im Jahr 2019, ist die Inzidenz bei Neugeborenen auf der kardialen Intensivstation 54 % (n=2240; AKI-Stadium 1: 31 %, Stadium 2: 13 %, Stadium 3: 9 %) (53) (siehe Abschnitt: ``ANV bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern``). Eine einheitliche Inzidenz ist durch die Anwendung variierender AKI-Definitionen und Indikationsstellungen für eine Dialysetherapie nur schwer abschätzbar.

Die Häufigkeit eines akuten Nierenversagens hat sich laut Khilnani et al. (Stand: 2019) bei hospitalisierten Kindern über die Jahre verzwanzigfacht. Dieser Anstieg wurde wahrscheinlich durch die Etablierung systematischer Definitionen sowie das zunehmende Bewusstsein für die Entwicklung eines ANV als häufige Komplikation in der pädiatrischen Intensivmedizin beeinflusst. Zudem wurde auch argumentiert, dass der vermehrte Einsatz von nephrotoxischen Medikamenten, die zunehmenden fortschrittlichen interventionellen Ansätze zur Unterstützung kritisch erkrankter Kinder (wie kardiopulmonale Bypass-Operationen) und die steigende Anzahl an aufwendigen Therapieverfahren, wie z.B. Stammzelltransplantationen zur erhöhten Inzidenz beiträgt (26).

## **2.4 Das ANV auf der pädiatrischen Intensivstation**

In den letzten Jahren wurden immer mehr Forschungsgruppen gegründet, um das akute Nierenversagen bei Kindern besser zu verstehen. Im Jahr 2014 wurde die „Neonatal Kidney Collaborative“ Arbeitsgruppe mit dem Ziel gegründet, Antworten auf kritische Fragen für das ANV bei Neugeborenen und Kindern zu finden und die Behandlungsergebnisse in dieser gefährdeten Bevölkerungsgruppe zu verbessern (27).

Die Studie von Kaddourah et al. gehört zu den umfassendsten veröffentlichten Studien zur Epidemiologie des ANV bei kritisch erkrankten Kindern, unabhängig von den zugrunde liegenden Ursachen für die Aufnahme auf der Intensivstation. An der internationalen Beobachtungsstudie waren 32 pädiatrische Intensivstationen aus der ganzen Welt beteiligt (18). Mehr als 4,500 schwerkranke Patienten im Alter von drei Monaten bis 25 Jahren nahmen an der Studie teil. Die Studie schloss Nierentransplantationspatienten und Dialysepatienten mit chronischer Nierenerkrankung aus (18). AKI-Stadien II und -III wurden mit anderen sekundären Outcomes wie verlängerter mechanischer Beatmung, erhöhter Inanspruchnahme von Nierenersatztherapien und verlängerte Verweildauer auf der Intensivstation in Verbindung gebracht. Die Autoren der Studie schlussfolgerten, dass es wichtig ist, nach der initialen Analyse der Anamnese und klinischen Befunde, sowohl Serum-Kreatinin als auch Urinausscheidungskriterien zu verwenden, um das akute Nierenversagen zu identifizieren (18). Die Autoren führten ebenso aus, dass die isolierte Verwendung von Kreatinin-Kriterien fast ein Drittel der Fälle von akuten Nierenverletzungen verfehlen würde. Dies war von Bedeutung, da

insbesondere die Kreatininwerte die Definition eines ANV entsprechend der Empfehlungen der KDIGO vorgeben. Interessanterweise war die 28-Tage-Mortalität bei denjenigen Patienten, die dem Stadium II oder III nur anhand der Serumkreatinin-Kriterien zugewiesen wurden, mit einem Prozentsatz von 6,7 % ähnlich hoch wie bei den Patienten, die dem Stadium II oder III nur anhand der Urinausscheidungskriterien zugewiesen wurden. Darüber hinaus war die Mortalitätsrate bei den Patienten, die beide Kriterien erfüllten, mit 38 % weitaus höher (18).

Ein akutes Nierenversagen ist typischerweise auf Dauer zu erfassen. Dies erfordert eine genaue Auswertung der Diurese/Urinausscheidung über verschiedene Zeiträume und eine adäquate Dokumentation, z.B. durch Anlage eines Blasenkatheters. In der Mehrzahl der Studien zum akuten Nierenversagen im Kindesalter wurden die Urinausscheidungskriterien nicht verwendet. Dies könnte darauf zurückgeführt werden, dass bei vielen schwerkranken Kinder keine standardmäßige und präzise Dokumentation der Urinausscheidung erfolgte.

## **2.5 Das ANV bei reifen Neugeborenen**

Das akute Nierenversagen hat eine multifaktorielle Ätiologie. Es wurden bislang mehrere Risikofaktoren identifiziert, die den Verlauf auf der Intensivstation bei Neugeborenen erschweren. Neben der Entwicklung eines ANV aufgrund von Risikofaktoren, die mit dem Aufenthalt auf der Intensivstation zusammenhängen, können Risikofaktoren auch perinatal vorhanden sein. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines ANV zählen beispielsweise ein niedriges Geburtsgewicht sowie die Exposition gegenüber nephrotoxischen Medikamenten bei der Behandlung der Mutter, wie z.B. Vancomycin oder einem Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor (ACE-Hemmer) (18) (28).

Beim gesunden reifen Neugeborenen liegt die postnatale Urinausscheidung rasch zwischen 1-3 ml/kg/h. Kreatinin ist plazentagängig, sodass der Kreatininwert beim gesunden Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt demjenigen der Mutter entspricht (29). Im ersten Lebensjahr befinden sich die Nieren noch in einem Reifungsprozess, die physiologische GFR steigt bis zum zwölften postnatalen Monat progressiv an (30). Beim Neugeborenen führen die fortgesetzten physiologischen Entwicklungsprozesse zu einer laborchemischen Abweichung bzw. Variabilität der Parameter im Blut und Urin. Die renale Funktionsdiagnostik ist beim Säugling erschwert, die üblichen Formeln zur Abschätzung der Nierenfunktion im Kindesalter können durch die physiologisch eingeschränkte GFR beim Säugling nicht direkt angewendet werden.

Die Bewertung der weltweiten epidemiologischen Daten des ANV in der Neonatologie (Assessment of Worldwide AKI in Neonates, AWAKEN Database) wurde durchgeführt, um die Auswirkungen des ANV bei kritisch erkrankten Neugeborenen zu bewerten. Die Studie schloss

Säuglinge aus, die innerhalb der ersten Woche aufgrund eines AHF nach einer kardiovaskulären Operation verstorben sind, sowie Säuglinge, die innerhalb von 48 Stunden nach der Aufnahme starben und die im Alter von über zwei Wochen auf die neonatale Intensivstation aufgenommen wurden. Die Analyse zeigte, dass das Stadium 3 des ANV mit einer höheren Mortalitätsrate als Stadium 2 oder 1 (nach den KDIGO-Richtlinien) assoziiert war und dass Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter 29 Wochen die höchste Inzidenzrate des ANV aufwiesen (31).

## **2.6 Das ANV bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern**

Angeborene Herzfehler (AHF) zeigen sich in ca. 1 % aller Geburten (32). Diese sind im Kindesalter und insbesondere im ersten Lebensjahr, eine häufige Todesursache in der Pädiatrie (33). Im Schulalter wird bei geschätzte 0,9 % - 4 % der Kinder ein AHF gefunden (34), (35). Die angeborenen Herzfehler können in primär azyanotische und zyanotische Herzfehler eingeteilt werden. Zu den azyanotischen Herzfehlern gehören zum Beispiel der Vorhofseptumdefekt (ASD), der Ventrikelseptumdefekt (VSD), der kombinierte Septumdefekt (AVSD), die Aorten-, Pulmonalklappen- und Aortenisthmusstenosen. Zu den zyanotischen Krankheitsbildern zählen die Fallot'sche-Tetralogie, Pulmonal- und Trikuspidalatresie, Transposition der großen Gefäße, Truncus arteriosus communis, Doppeleinstromventrikel, Totale Lungenfehlmündung und das hypoplastische Linksherzsyndrom. Bei Erkrankungen wie den Septumdefekten, der Aortenisthmusstenose, Pulmonalklappenstenose sowie die Fallot-Tetralogie ist die Operationsindikation von der Defektgröße bzw. Ausprägungsgrad der Obstruktion abhängig. Unbehandelt können diese Erkrankungen zu einer Herzklappeninsuffizienz, Herzrhythmusstörung und/oder einer progredienten pulmonalen Hypertonie bzw. sekundären Zyanose mit Verschlechterung der Lebenserwartung führen. Die schweren komplexen primären zyanotischen Herzfehler bringen bereits unmittelbar nach der Geburt eine lebensbedrohliche Situation mit sich und führen unbehandelt zu einer sehr hohen Letalität im Neugeborenenalter. Erkrankungen wie die Transposition der großen Gefäße, totale Lungenvenenfehlmündung sowie hypoplastische Herzsyndrome sind häufig operationsbedürftig. Durch den medizinischen Fortschritt der letzten Jahrzehnte, deutlich bessere Behandlungsmöglichkeiten und operative Maßnahmen konnte die Letalität von schweren komplexen Herzfehlern kontinuierlich reduziert werden (36).

Selbst wenn die epidemiologischen Daten zwischen den Studien variieren, ist es wichtig zu beachten, dass ein besorgniserregender Prozentsatz der pädiatrischen Patienten nach ihren Herzoperationen ein akutes Nierenversagen erleiden (37) (38). Es ist berichtet worden, dass zwischen 30 und 50 % der Kinder (< 3 Lj.) nach Herzoperationen ein ANV entwickeln (24).

Im Zusammenhang mit der fehlenden oder reduzierten Urinausscheidung sowie typischen laborchemischen Veränderungen sind die Überwässerung bis hin zum Lungenödem, arterielle Hypertonie oder eine sekundäre Herzinsuffizienz sowie Anfälligkeiten für lebensbedrohliche Infektionen mögliche klinische Konsequenzen eines akuten Nierenversagens. Neben der Erhöhung des Serumkreatinins als Marker der Nierenfunktion kann es zu einer Erhöhung des Harnstoffs, einer Hyperkaliämie, einer metabolischen Azidose, einer Hypo- oder Hypernatriämie sowie einer Hyperphosphatämie kommen. Alle sind Ausdruck der verminderten glomerulären Filtrationsrate und/oder einer Schädigung des Nierentubulus-Systems. Die ANV als ernstzunehmende Komplikation von Herzoperationen wird durch das Fehlen von kausalen Therapiemöglichkeiten eines bestehenden ANVs in der pädiatrischen Population weiter verschärft. Wie bereits von der Arbeitsgruppe Kwiatkowski et al. (im Jahr 2017) beschrieben, ist eine frühzeitige Diagnose der Schlüssel zu günstigen Ergebnissen. Ein spezifisches und effektives Präventionsvorgehen gibt es laut aktuellen wissenschaftlichen Berichten noch nicht. Die frühzeitige Behandlung des Krankheitsprozesses, sowie Präventionsmaßnahmen sind von herausragender Bedeutung (7). Laut aktuellen wissenschaftlichen Kenntnissen, ist ein spezifisches und effektives Präventionsvorgehen in Bezug auf das ANV allerdings noch nicht verfügbar. Laut Van den Eynde et al. 2021, zeigt die ischämische Präkonditionierung (IPC) und die Gabe von Dexmedetomidin einen begrenzten Nachweis für die Vorbeugung eines ANV nach einer pädiatrischen Herzoperation (40).

Die bisher berichteten epidemiologischen Daten in Bezug auf das Auftreten eines ANV bei Kindern nach Herzoperationen weichen aufgrund von unterschiedlichen Kriterienkatalogen stark voneinander ab (36). Obwohl die Inzidenz des ANV bei Kindern nach herzchirurgischen Eingriffen weiterhin hoch ist, gibt es aufgrund von verschiedenen Kriterienkatalogen, derzeit noch keine klinisch wirksame prädiktive Vorhersagemodelle (39). Um die Inzidenz bei dieser Patientengruppe zu reduzieren, sind wissenschaftliche pädiatrische Untersuchungen in größerem Umfang sowie internationale einheitliche Diagnosekriterien von wichtiger Bedeutung. Risikofaktoren, die in der Vergangenheit bei pädiatrischen Herzpatienten identifiziert wurden, sind meist nicht rechtzeitig modifizierbar. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, modifizierbare Risikofaktoren für die Dialysetherapie bei Kindern nach Herzoperationen zu kennen, spezifische Grenzwerte für die Frühdiagnostik zu etablieren und Interventionen in einer möglichst frühen Phase einzusetzen, um das Risiko eines ANV in der Zukunft effektiv verringern zu können (41) (42).

Um die Früherkennung eines ANV zu unterstützen, untersuchte die Arbeitsgruppe von Devarajan, renale Biomarker nach Herzoperationen (fünfundvierzig Kindern ohne AKI, fünfzehn Patienten mit AKI, bei einem mittleren Alter von 1,9 Jahren, n=365) (41). Die Konzentration der Urin-Biomarker wurde mittels Raman-Spektroskopie/SELDI-TOF-

Massenspektrometrie erfasst bzw. gemessen. Bei Patienten mit ANV, ließen sich deutliche Peaks für die unten genannten spezifischen Biomarker innerhalb von zwei postoperativen Stunden nachweisen (42). Nach sechs postoperativen Stunden waren die Area-Under-Curve (AUC) Werte für das Alpha-1-Mikroglobulin 0,84 (95% Konfidenzintervall, 0,79-0,89), saures Alpha-1-Glykoprotein 0,87 (95% KI, 0,83-0,91), und Albumin 0,76 (95% KI, 0,71-0,81) (42). Dies bedeutet, dass die o.g. messbaren Proteine im Urin eine frühzeitige, ausreichende und effektive Diskriminierung zwischen Patienten mit AKI und ohne AKI nachwiesen. Zusätzlich zeigten die drei Biomarker aussagekräftige Information für die Prognose, Dauer der Nierenschädigung und stationären Aufenthaltsdauer in der Form, dass es dem Serumkreatinin deutlich überlegen war (40). Auch wenn einige Biomarker im Labor zu vertretbaren Preisen erhältlich sind und ihre Genauigkeit zunimmt (41), ist es immer noch wichtig, weitere klinische und laborchemische Risikofaktoren für das postoperative ANV zu identifizieren, welche frühzeitig klinisch modifiziert werden können (44) (45).

Frühere Studien berichten zudem über den risikoadjustierten Schweregrad von angeborenen Herzfehlern, eine längere Anwendung von Vasopressoren, die Frühgeburt, selektive zerebrale Perfusion sowie Katheter-induzierte nosokomiale Infektionen als mögliche Risikofaktoren für schwere Verläufe des ANV und die daraus resultierende Notwendigkeit einer Dialyse (46) (41). Verschiedene Studien, wie zum Beispiel die im Jahr 2011 von Krawczeski oder Li et al., berichten bei Kindern nach Herzoperationen über bekannte Faktoren, die mit einer schlechteren Prognose verbunden sind (47). Zu den präoperativen Einflussparametern gehören ein jüngeres Alter zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs und eine höhere chirurgische Komplexität. Im Hinblick auf perioperative Faktoren zählen hypotensive Episoden, längere Bypass-Zeiten und die Dauer der Operation zu den bedeutendsten Faktoren (47). Postoperative Risikofaktoren können die Verabreichung nephrotoxischer Medikamente sowie systemische Infektionen sein (48).

SooHoo et al. weisen darauf hin, dass bei Neugeborenen die Diagnose eines ANV nach einer Herzoperation präziser sein kann, wenn der Serumkreatinin-Spiegel unter Berücksichtigung des erhöhten Körperwassergehalt neu berechnet wird. Durch den erhöhten Flüssigkeitsgehalt bei Neugeborenen kann der Serumkreatinin-Spiegel verdünnt werden, somit wird möglicherweise die Diagnose maskiert (48).

Hassinger et al. berichteten, dass das Serum-Cystatin-C (SCysC) ein Biomarker ist, welcher weitaus früher als Serum-Kreatinin zur Diagnose eines akutes Nierenversagen nach Herzoperationen bei Kindern eingesetzt werden kann. Die Autoren stellten fest, dass Serum Cystatin-C bei der frühen Diagnose eines ANV (bei 28 Patienten mit einer AKI) spezifischer und sensitiver ist als der Serumkreatininspiegel (49). Zheng et al. untersuchten SCysC als

diagnostischen Marker für das ANV in der pädiatrischen Population mit angeborenen Herzfehlern (n=43). Die Autoren berichteten, dass die Serum-Cystatin-C-Konzentration bei der Vorhersage des ANV nach einem kardiopulmonalen Bypass den klinischen Parametern und Risikofaktoren nicht signifikant überlegen war (50). In den letzten Jahrzehnten zeigt die Entdeckung von Biomarkern einen zunehmenden Fortschritt für die moderne zukünftige diagnostische Vorgehensweise (6). Die Studie von Volovelsky et al. untersuchte den Serum-Fibroblasten-Wachstumsfaktor-23 (FGF-23) als Biomarker bei 76 Kindern mit AHF vor und nach der Operation, um seine prädiktive Rolle beim ANV zu evaluieren. Die Autoren beschrieben, dass der FGF-23 Wert signifikant mit der Nierenfunktion vor und nach der Operation assoziiert war und dass diese Berücksichtigung das Management des ANV verbessern kann, ohne dass andere klinische Risikofaktoren weiter berücksichtigt werden. Die Ergebnisse zeigten erhöhte präoperative FGF-23 Werte bei Patienten, die postoperativ ein ANV entwickelten. Der FGF-23-Spiegel sei bereits 4 - 8 h postoperativ angestiegen und 12 - 24 h nach der Operation lag der Wert höher bei diejenigen, die ein akutes Nierenversagen entwickelten (51).

Es ist bekannt, dass Kinder, die sich einer offenen Herzoperation unterziehen, häufig ein ANV entwickeln können. Ein kardiopulmonaler Bypass ist mit einer beeinträchtigten der Nierenperfusion verbunden (50). Durch Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) ist der mechanische Stress, der auf die Blutbestandteile wirkt (und eine Hämolyse bewirkt), erhöht. Die nicht-pulsierende Perfusion, Nierenhypoxie, Hypotonie, Ischämie, die Freisetzung von Entzündungsmarkern, Reperfusionsschäden und Gewebeschäden entstehen u.a. als Folge von oxidativem Stress, diese tragen im Rahmen eines kardiopulmonalen Bypasses zur Entwicklung eines akuten Nierenversagens nach Herzoperationen bei (52). Viele Risikofaktoren, wie beispielsweise eine hohe Komplexität des Herzfehlers, ein geringes Gewicht (insbesondere beim Neugeborenen mit einem Körpergewicht unter 5 kg), vermindertes postoperatives Herzzeitvolumen, hoher präoperativer Serumkreatininspiegel, und hoher Bedarf an inotropen Medikamenten, erhöhen das Risiko für das Auftreten eines akuten Nierenversagens Herzoperationen (53).

Mehrere Studien haben gezeigt, dass ein potenzieller direkter Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines akuten Nierenversagens und verlängerten kardiopulmonalen Bypass-Zeiten besteht. Das Risiko ein ANV zu entwickeln, betrug in einer prospektiven pädiatrischen multizentrischen Studie bei einer Bypass-Dauer von mehr als 180 Minuten 70 % bzw. 50 % bei der Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) von mehr als 120 min (56). Bei der nicht-pädiatrischen Population zeigten Karim et al., dass längere kardiopulmonale Bypass Zeiten stark mit einer höheren Inzidenz für ein ANV bei Erwachsenen (17 - 74 Lj.) assoziiert sind (56).

Es ist jedoch zu beachten, dass der Zusammenhang in einigen Studien, trotz des Konsenses über die Plausibilität des Zusammenhangs zwischen einer Nierenschädigung und der kardiopulmonalen Bypass-Dauer, nicht beobachtet wurde. Andere wichtige Faktoren, wie beispielsweise, Körperkerntemperatur, Herzminutenvolumen des Patienten oder ein Alter von unter 30 Tagen, spielen wahrscheinlich eine ebenso bedeutende Rolle bei der Bestimmung des Risikos eines ANV wie die kardiopulmonale Bypass-Dauer selbst (52). In verschiedenen wissenschaftlichen Berichten ist die Entwicklung eines ANV nach Herzoperationen mit der Krankenhausaufenthaltsdauer, der fortschreitenden Morbidität und dem Tod bei Kindern eng verbunden (24), (67).

Die multizentrische pädiatrische Studie von Van den Eynde et al., untersuchte prädiktive Biomarker und berichtete, dass der urinary-Neutrophil-gelatinase-associated-Lipocalin (uNGAL) der bestgeeignete Biomarker zur Erkennung von Nierenschäden nach kardialen Eingriffen ist. Patienten mit einem positiven postoperativen Urin-NGAL-Test (Biomarker uNGAL) wiesen eine erhöhte Chance auf, im weiteren Verlauf ein ANV zu erleiden (uNGAL: AUC $\geq$ 0,800; Sensitivität 0,847 [95% KI 0,797–0,897], Spezifität 0,844 [95% KI 0,723–0,965]), Zudem waren weitere Biomarker wie z.B. Serum-Cystatin C (sCysC), Serum NGAL (sNGAL), Liver-Fatty-Acid-Binding-Protein (L-FABP) und Interleukin-18 (IL-18) mit signifikanten ROC-Werten von über 0,7 relevant. Die Ergebnisse sind vielversprechend, jedoch sind bezüglich der diagnostischen und klinischen Anwendbarkeit weitere Forschungen erforderlich (54).

Die Multizentrische Studie von Alten et al. (in Englisch bekannt als ``Neonatal and Pediatric Heart and Renal Outcomes Network``) haben in 22 verschiedene Zentren, 2240 Neugeborenen nach kardiochirurgischen Eingriffen untersucht. Das Netzwerk gilt als einer der größten multizentrischen Netzwerke für die Untersuchungen von Nierenschäden beim kardial erkrankten Neugeborenen. Die Gesamt-Inzidenz vom AKI nach kardiochirurgischen Eingriffen betrug 54 % (AKI-Stadium 1: 31%, Stadium 2: 12%, Stadium 3: 9%) (55). Die Häufigkeit von kardiochirurgisch-assoziierten Nierenversagen war am größten zwischen den ersten und zweiten postoperativen Tagen, jedoch war die Inzidenz zwischen den verschiedenen Institutionen sehr vielfältig (27-86%). Zudem waren die Hospitalisierungszeit, Dauer der Operation und der mechanischen Ventilation nicht mit einem ANV assoziiert. Die Ergebnisse zeigten, dass ein kardiochirurgisch-assoziiertes AKI-Stadium-3 als unabhängiger Risikofaktor mit einer höheren Aufenthalts-Mortalität verbunden war (OR=2,44; 1,3-4,61) (55). Die Neugeborenen, die eine präoperative enterale Ernährung erhielten, entwickelten seltener einen postoperativen Nierenversagen (OR=0,68; 0,52-0,9) (55).

## **2.7 Behandlung eines ANV bei Kindern nach herzchirurgischen Eingriffen**

Frühe Formen eines akuten Nierenversagens werden nach der zugrundeliegenden Ätiologie behandelt, z.B. mit Volumensubstitution bei prärenalem Nierenversagen, Reduktion oder Vermeidung nephrotoxischer Substanzen und/oder postrenaler Entlastung. Die frühzeitige Nierenersatztherapie, zum Beispiel in Form einer Peritonealdialyse (PD), ist für Säuglinge mit Oligurie nach einer Herzoperation eine vorteilhafte und verlässliche Behandlungsmethode (7), (57). Die Studien zeigen, wie viel Anstrengungen unternommen werden, um eine Flüssigkeitsüberlastung zu verhindern. Hierbei können Diuretika, eingeschränkte Flüssigkeitszufuhr, eine Nierenersatztherapie und medikamentös induzierte Nierengefäßerweiterungen genutzt werden. Eine Schwierigkeit besteht darin, dass die Flüssigkeitsrestriktion und die benötigte kalkulierte Infusionsmenge beachtet werden müssen. Zudem können Medikamente und Diuretika das ANV verschlimmern.

Die Studie von Kwiatkowski et al. 2017 bestätigte, dass die Flüssigkeitsüberlastung mit der Mortalität korrelierte. Patienten mit einer Überlastung von unter 10 %, verzeichneten eine Mortalitätsrate von ca. 30 %, während Patienten, die bereits während ihrer Aufnahme starben, eine Flüssigkeitsüberlastung von mehr als 20 % aufwiesen (7). In Übereinstimmung mit den Studien von Hassinger et al. 2014 (47) sowie Selewski et al. im Jahr 2018 (57), weisen Kinder mit ANV eine reduzierte Mortalitätsrate auf, wenn die Nierenersatztherapie nicht verspätet bzw. frühzeitig eingeleitet wird. Eine frühzeitige Einleitung kann die Langzeit-Ergebnisse verbessern (57), wirkt gegen eine Flüssigkeitsüberlastung, und es kommt zu einem reduzierten Aufenthalt auf der Intensivstation, reduzierten Krankenhausaufgaben und einer verkürzten mechanischen Beatmungszeit (58). Die kontinuierliche PD ist für Säuglinge und Kleinkinder (mit ANV nach Herzoperationen) eine technisch einfache und kreislaufschonende, effiziente alternative Form der Nierenersatztherapie (57). Bei schwerkranken und herzoperierten Säuglingen auf der Intensivstation steht neben der PD die kontinuierliche venovenöse-Hämofiltration (CAVH, CVVH) häufig im Vordergrund. Aufgrund der geringen Anzahl und Fallzahl der wissenschaftlichen Studien betonen die Autoren Biesenbach et al., dass die verschiedenen Formen der Dialyse unter Vorsicht angewendet werden sollen (59).

## **2.8 Generelle Auswirkungen eines akuten Nierenversagens bei Kindern**

Patienten sind nach der Entwicklung eines ANV anfälliger für weitere klinische Ereignisse. Kwiatkowski et al. bestätigten, dass selbst ein geringer Schweregrad mit schlechten klinischen Ergebnissen korreliert und, dass das ANV ein unabhängiger Risikofaktor für eine längere Beatmungsdauer, erhöhte Mortalität und längere Intensiv- und Krankenhausaufenthalte ist (7). Zudem berichteten Kwiatkowski et al., dass Kinder, die postoperativ ein ANV entwickelten, ein höheres Risiko für eine Wachstumsstörung und einen

erhöhten Versorgungsbedarf zwei bis vier Jahre nach der Herzoperation hatten. Darüber hinaus berichteten Kwiatkowski et al., dass diese Patienten bis zu sieben Jahre postoperativ eine anhaltende Erhöhung der Biomarker für Nierenschädigungen aufweisen können (7).

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Nebenwirkungen auch nach der Entlassung des Patienten anhalten. Neben den Auswirkungen des ANV, die auch nach der Entlassung anhalten können, ist eine Infektion ein entscheidender Faktor bei der Betrachtung der Krankenhausmortalität und Morbidität postoperativer pädiatrischer Herzpatienten. Megan SooHoo et al. berichten, dass das ANV bei Kindern nach Herzoperation möglicherweise ein immunsupprimierter Zustand ist, welches durch komplexe pathophysiologische Prozesse zu ein erhöhtes Infektionsrisiko führen kann (46). So erhöht ein ANV nicht nur die postoperative Komplikationsrate, sondern erhöht mit einem höheren Infektionsrisiko indirekt auch die Dauer der mechanischen Beatmung und die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation bzw. des Krankenhausaufenthalts insgesamt (7). Gleichzeitig können Infektionen und deren Therapie z.B. mit nephrotoxischen Substanzen eine Ursache eines ANV sein. Eine postoperative Infektion und ein ANV erhöhen das Risiko unerwünschter Ereignisse erheblich, daher ist es umso wichtiger, dies nach Herzoperationen zu verhindern (48).

## **2.9 Fragestellungen und Ziel der Arbeit**

Das erste Ziel der vorliegenden Studie war es, den klinischen Verlauf einer pädiatrischen Kohorte von Patienten mit und ohne Dialysebedarf nach kardiochirurgischen Eingriffen (an der Universitätsklinik Köln) zu beschreiben. Das zweite Ziel war es, bei den o.g. Patienten, die möglichen Risikofaktoren bzw. Einflussfaktoren für ein postoperativem Dialysebedarf an einer gut charakterisierten Kohorte herauszuarbeiten.

Die Auswertung der Daten kann als Grundlage zur Abschätzung des Risikos für ein dialysepflichtiges Nierenversagen nach Herzoperationen bei schwer erkrankten Kindern und Neugeborenen wesentliche Informationen beitragen. Die Identifizierung von relevanten Risikofaktoren könnte zudem als Grundlage einer Stratifizierung für zukünftige prospektive Studien dienen. So könnte weiter erforscht werden, ob eine Modifikation der identifizierten Risikofaktoren das Risiko für ein postoperatives akutes Nierenversagen verringern kann.

## **3. Material und Methoden**

### **3.1 Ethikvotum**

Die retrospektive Auswertung existierender klinischer Daten wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln angezeigt (Projektnummer: 19-1675). Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes und den einschlägigen lokalen Vorschriften durchgeführt.

### **3.2 Studiendesign und Patientenkohorte**

Es wurde ein retrospektives Studiendesign angewendet, um die Forschungsfragen zu beantworten. Die Studie überprüfte die elektronischen Krankenakten von n=45 konsekutiv eingeschlossenen pädiatrischen Patienten. Es wurden Patienten eingeschlossen, die unter 18 Jahre alt waren und aufgrund eines angeborenen Herzfehlers (AHF) eine Aorten- oder Herzoperation mit oder ohne kardiopulmonalen Bypass erhalten haben. Als AHF wurden sowohl komplexe als auch einfache Anomalien berücksichtigt.

Die Operationen erfolgten in den Jahren 2012 und 2013 durch die Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie, herzchirurgische Intensivmedizin und Thoraxchirurgie der Uniklinik Köln. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit Midazolam oder Thiopental-Natrium. Inhalationsanästhetika oder totale intravenöse Anästhesie wurden zur Aufrechterhaltung der Narkose verwendet. Für den kardiopulmonalen Bypass wurde eine venöse Kanülierung bzw. eine zentrale arterielle Kanülierung in der aufsteigenden Aorta in Abhängigkeit von der Art der Operation durchgeführt. Tranexamsäure oder Aprotininsäure wurden nicht zur Gerinnungsunterstützung verwendet. Während der Entwöhnung vom kardiopulmonalen Bypass wurde im Operationssaal eine modifizierte Ultrafiltration durchgeführt.

Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn das präoperative Serum-Kreatinin fehlte, die Patienten eine präoperative Nierenersatztherapie erhalten haben und/oder wenn sie innerhalb von 24 Stunden postoperativ verstarben.

### **3.3 Erhebung klinischer und laborchemischer Daten und Definitionen klinischer Marker und Scores**

Relevante präoperative und demographische Parameter, die basierend auf der zum Zeitpunkt der Erhebung aktuellen Evidenz (58) mit dem postoperativen akuten Nierenversagen assoziiert sein könnten und standardmäßig aus der klinischen Versorgung verfügbar waren, wurden ausgewertet. Eine zusätzliche Berücksichtigung anderer möglicherweise relevanter Parameter, die nicht regulär erhoben werden (z.B. spezielle Biomarker), war im Hinblick auf das retrospektive Studiendesign nicht möglich. Die relevanten Parameter umfassten die Art

der Operation, die Medikamentenanamnese (zur Evaluation nephrotoxischer Medikamente), Laborwerte und perioperative anästhesiebezogene Variablen. Zu den postoperativen Ergebnisvariablen gehörten neben den Laborwerten auch die Notwendigkeit einer postoperativen Nierenersatztherapie (Dialyse), die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation sowie die Gesamtdauer des Aufenthaltes im Krankenhaus. Es wurden insgesamt drei Studienzeitpunkte berücksichtigt: präoperativ ("Zeitpunkt A"; 1-3 Tage präoperativ), postoperativ-B ("Zeitpunkt B"; 1-3 Tage postoperativ) und postoperativ-C („Zeitpunkt C“; innerhalb von drei Tagen nach Dialysebeginn in der Dialysegruppe bzw. Tag 4 bis -6 postoperativ bei der Nicht-Dialysegruppe). Die definierten Zeitpunkte folgten den regulären Datenerhebungen (z.B. Laborberichten) in der Klinik und konnten daher aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht angepasst werden. Die Gesamttransfusionsmenge pro Körpergewicht in Kilogramm wurde während der Operation und für die folgenden zwei Tage postoperativ aufgezeichnet. Die Laborwerte wie zum Beispiel das C-reaktive Protein, Albumin und Hämoglobin wurden aus den elektronischen Patientenakten extrahiert. Das präoperative Ausgangsgewicht wurde unmittelbar vor der Operation vom Anästhesieprotokoll entnommen. Unterschiede zwischen den Hämoglobinkonzentrationen zwischen Zeitpunkt-A und Zeitpunkt-B wurden berechnet, um eine mögliche Hämodilution bzw. den Unterschied in den Hämoglobinkonzentrationen zu untersuchen. Die Flüssigkeitsaufnahmemengen wurden während der Operation und bis zu sechs Tage postoperativ ermittelt. Die resultierende Flüssigkeitsüberladung wurde zwischen den Studiengruppen verglichen. Die Summe der gesamten Bluttransfusionsmenge, Flüssigkeitsverabreichungen und die Summe der Urinausscheidung auf der Intensivstation wurden verwendet, um die Gesamtbilanz zu berechnen.

Die Entwicklung eines akuten Nierenversagens innerhalb der ersten sechs postoperativen Tage war die primäre Zielvariable. Das ANV wurde gemäß der KDIGO-Klassifikation wie folgt definiert: ``Ein Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 0,3 mg/dl innerhalb von zwei Tage bzw. 48 h; oder ein Anstieg des Serumkreatinins auf mindestens das Anderthalbfache (1,5-Fache eines bekannten Ausgangswerts von Serumkreatinin innerhalb von 7 Tagen) und/oder eine Urinausscheidung von weniger als 0,5 ml/kg/h über einen Zeitraum von mindestens 6 h (bei Kindern die älter als einen Monat waren) bzw. weniger als 1 ml/kg/h bei Neugeborenen`` (KDIGO-Leitlinie zum ANV)<sup>(5)</sup>. Die Kriterien klassifizieren das ANV nach dem Schweregrad, der wiederum von der maximalen Veränderung des Serum-Kreatinins gegenüber den präoperativen Ausgangswerten und/-oder der Urin-Ausscheidung abhängt. Die Referenzwerte wurden zuvor extern und unabhängig von dieser Arbeit in der Literatur anhand einer Vielzahl von pädiatrischen Patienten validiert (27). Alle Patienten, welche die Kriterien des Stadiums eins, zwei oder drei erfüllten, wurden der Studiengruppe "akutes Nierenversagen" zugeteilt.

Weiterhin wurden auch verschiedene Risiko Scores und allgemeine postoperative Komplikationen, wie Lungenentzündung, Krampfanfälle, Blutungen und Wundinfektionen evaluiert. Die risikoadjustierte Einteilung der operativen Prozeduren erfolgte mittels RACHS-1 Scores (Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery). Von den vielen verschiedenen herzchirurgischen Eingriffen mit unterschiedlicher Komplexität gibt es sechs verschiedene Risikogruppen, die sich in ihrer Klinikmortalität unterscheiden. Gruppe 1 umfasst Operationstechniken mit dem geringsten Mortalitätsrisiko, das bis zu Gruppe 6 kontinuierlich ansteigt (61).

Der VIS (Vasoactive-Inotropic Score) wurde im Jahr 2010 veröffentlicht und in einer Studie von Gaies et al. eingeführt. Hier wurde der Score in einer Studienpopulation von Säuglingen mit angeborenem Herzfehler und Operation validiert und zur Auswertung des Bedarfs an kreislaufunterstützenden und vasoaktiven Medikamenten angewendet. Der VIS ermöglicht eine Beurteilung des frühen postoperativen Verlaufs in Bezug auf invasive Beatmungs- und Intensivstationsaufenthaltsdauer und Mortalität (62). Der VIS wurde nach 24 h postoperativ wie folgt erhoben: `` 
$$\text{VIS} = \text{Dopaminlaufrate } (\mu\text{g/kg/min}) + \text{Dobutaminlaufrate } (\mu\text{g/kg/min}) + 100 \times \text{Adrenalinlaufrate } (\mu\text{g/kg/min}) + 10 \times \text{Milrinonlaufrate } (\mu\text{g/kg/min}) + 100 \times \text{Noradrenalinlaufrate } (\mu\text{g/kg/min}) + 10000 \times \text{Vasopressinlaufrate } (\text{U/kg/min})$$
 `` (62).

### 3.4 Statistische Aufarbeitung

In Kooperation mit dem Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik erfolgte die statistische Analyse und Auswertung. Nachdem alle Daten pseudonymisiert im SPSS-Softwareprogramm eingetragen wurden, erfolgte mit Hilfe von Überblickstabellen eine Zusammenfassung der deskriptiven Statistik. Danach wurden die stetigen Variablen vor und nach der Herzoperation mit dem Median und Interquartilsabstand beschrieben. Bei der Analyse mittels SPSS zeigten sich mittels Shapiro-Tests etliche Verstöße gegen die Normalverteilungsannahme, sodass wir für die Untersuchung der Gruppenunterschiede, zwischen den dialysierten und nicht-dialysierten Patienten, den Mann-Whitney-U-Test verwendeten. Die Ergebnisse wurden in Tabellen zusammengefasst und mit Box-Plot-Diagramme illustriert.

Anschließend wurden Korrelationsanalysen durchgeführt. Um Studienparameter zu finden, die signifikant mit der Dialysedauer zusammenhängen, wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient berechnet. Unter der Annahme eines linearen Zusammenhangs und einer annähernden Normalverteilung innerhalb der Dialyse-Gruppe erfolgte die Analyse zwischen einigen metrische Studienparametern und der Dialysedauer (in Tage) mit der Pearson-

Korrelationsmethode. Bei den signifikanten p-Werten ( $<0,05$ ) wurden zusätzlich auch Streudiagramme erstellt.

Um mögliche Einflussfaktoren bzw. prädiktive Variablen für die Vorhersage der postoperativen Dialyse-Notwendigkeit zu identifizieren, wurde zunächst eine binäre logistische Regressionsanalyse angewendet. Es wurden alle Variablen in das Modell eingeschlossen, die in den paarweisen Vergleichen einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen aufwiesen. Im Vergleich zu der paarweisen Analyse können mithilfe eines solchen Modells multiple prädiktive Variablen gleichzeitig innerhalb eines Modells berücksichtigt werden. Es wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse mit Einschluss-Variablenselektion als statistische Methode eingesetzt, so dass nur die signifikanten Variablen im Modell enthalten sind, die einen hohen Erklärungswert aufweisen. Diese Variablenselektion wurde verwendet, um ein möglichst kleines und präzises Modell zu ermitteln, da die Fallzahl in den Daten mit 45 gering ist. Um die Qualität des Modells zu evaluieren wurden sog. Pseudo-Bestimmtheitsmaße berechnet. Diese nehmen Werte von 0 bis 1 an. Bei einem hohen Wert erklären die unabhängigen Variablen die Zielvariable gut. Von den Pseudo-Bestimmtheitsmaßen sollte vor allem der Wert nach Nagelkerke berücksichtigt werden. Der Grund dafür ist, dass das ursprünglich von Cox und Snell vorgeschlagene Maß, den Wert „1“ aus numerischen Gründen nie erreichen kann. Deshalb schlug Nagelkerke ein alternatives Maß vor, bei dem der Wert „1“ erreicht werden kann (61). Erst ab einem Wert von 0,5 kann man von einem guten Modell sprechen (64). Liegt der Wert, bei der Berechnung der Modellgüte, bei 1,0 deutet dies darauf hin, dass die unabhängigen Variablen die abhängige Variable perfekt erklären können (d.h. es kann anhand der Variablen vorhergesagt werden, ob es zu einer Dialyse kommt oder nicht). Um die Qualität vom Modell zu beurteilen, haben wir im Rahmen der Berechnung des Pseudo-Bestimmtheitsmaßwert, vor allem das Nagelkerke R-Quadrat berücksichtigt. Zur Beurteilung der Vorhersagekraft des logistischen Regressionsmodell haben wir die ROC-Analyse verwendet.

In der weiteren Analyse wurden ROC (Receiver-Operating-Characteristic) Kurven entwickelt, die Area under the Curve (AUC) und Youden-Indexe berechnet. Die Fläche unter der ROC-Kurve (Area-Under-Curve, AUC) kann als Indikator dafür verwendet werden, wie gut sich die Variable grundsätzlich für die Differenzierung der abhängige Variable (Dialyse versus keine Dialyse) eignet. Der AUC-Wert sollte zwischen 0,5 und 1 liegen. Ein Wert von 1 entspricht einem perfekten Ergebnis, mit genauer Entscheidung zwischen erkrankten und nicht erkrankten Patienten (65). Ein Wert von 0,5 dagegen bedeutet, dass eine genaue Unterscheidung nicht möglich ist und die Chance für das Auftreten einer Krankheit folglich dem Zufall entspricht.

Der Youden Index konnte wie folgt ermittelt werden: Sensitivität + Spezifität -1.

Wenn der Wert bei 1 liegen würde, gibt es keine falsch positiven und keine falsch negativen Werte. Die ROC-Analysen und Berechnung der AUC-Werte wurden durchgeführt, um ein bestmögliches Risikoprofil für das postoperative dialysepflichtige-ANV zu entwickeln.

Zusammenfassend haben wir bei der logistischen Regressionsanalyse den Zusammenhang zwischen der binären abhängigen Zielvariable ``Dialyse (Ja=1/Nein=0)`` und metrischen unabhängigen Variablen (z.B. präoperative Albuminwerte) untersucht bzw. berechnet. Hierbei wird prognostiziert, wie beispielsweise Veränderungen der Albuminwerte, die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit zu den Nicht-Dialysierten vs. Dialysierten beeinflussen. Grundsätzlich haben wir die ROC-Analyse durchgeführt, um den optimalen Schwellenwert bzw. Cutpoint zwischen den beiden Subgruppen ``Dialysierten`` und ``Nicht-Dialysierten`` Patienten zu ermitteln. Um das Risiko zu bestimmen, dass ein Kind nach einer Herzoperation ein dialysepflichtiges Nierenversagen bekommt, haben wir in der ROC-Analyse zusätzlich den Youden-Index berechnet. Der AUC-Wert dient als Maß für die Güte des prognostischen Modells und ermöglicht auch einen direkten Vergleich mehrerer Modelle. Zum Beispiel, zwischen die unabhängige Variable ``Kreatinin präoperativ`` und der abhängigen Variable ``Dialyse`` war der p-Wert beim Mann-Whitney-U-Test signifikant; bei der späteren ROC-Analyse zeigte sich ein AUC-Wert von 0,71 bei einem Cutoff-Point bzw. Schwellenwert von 0,37 mg/dl, dies bedeutet, dass die präoperativen Kreatininwerte oberhalb von 0,37 mg/dl eine mögliche grenzwertige relevante Prognosekraft für die Zielvariable ``Dialyse`` hat. Ein Schwellenwert kann allerdings täuschen, auch bei einem hohen AUC-Wert und einem exzellenten statistischen Modell sind Fehlentscheidungen mit unerwarteten Konsequenzen möglich, zudem sind AUC-Werte von 0,7 eher grenzwertig akzeptabel und klinisch (bei n=45) nicht zufriedenstellend bzw. ungenügend. Um ein besseres Risikoprofil bzw. Prognosemodell zu erhalten haben wir mehrere Youden-Werte und ROC-Modelle miteinander verglichen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistik

Insgesamt konnten fünfundvierzig Patienten (n=45) in die Analyse einbezogen werden. Von den 45 Patienten, waren 19 Patienten Neugeborene (42%), weitere 19 waren Säuglinge (42%) und sieben Individuen waren Kleinkinder über einem Jahr (16%). Das präoperative Gewicht hatte einen Median (q1-q3) von 3,6 kg (3,6-6,3), einem Minimum von 1,9 kg und ein Maximum von 13,0 kg. Zum Zeitpunkt der kardialen Operation waren die Patienten im Mittel 176 Tage alt. Der jüngste Patient war drei Tage alt und der älteste Patient war 901 Tage alt. 58 % der Patienten (n=19) waren männlich und 42 % waren weiblich (n=19). Verlässliche Daten zum Gestationsalter und Frühgeburtlichkeit lagen für die Auswertung nicht vor.

Von den 45 Patienten erhielten zwanzig Patienten im postoperativen Verlauf eine Dialyse, 25 benötigten keine Dialysetherapie. Das präoperative Gewicht hatte bei der Dialysegruppe einen Median von 3,6 kg (2,7-6,9) und bei den Nicht-dialysierten einen Median von 3,9 kg (3,1-5,7). Das Alter zum Zeitpunkt der Operation hatte bei den dialysierten Patienten einen Median (q1-q3) von 26 Tagen (5-144) und bei den nicht-dialysierten Kindern betrug es 77 Tagen (23-160). Insgesamt sind 8/45 (18%) der Patienten verstorben. In der vorliegenden Studie sind bei den dialysierten Patienten fünf Kinder (25%) und bei den Nicht-dialysierten drei Patienten (12%) verstorben (p=0,257).

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten. Wir fanden keinen signifikanten Unterschied bei den Variablen Alter (p=0,14), Geschlecht (p=0,11), Gewicht (p=0,67), Mortalität (p=0,257) und RACHS-Score (p=0,81) zwischen den Patienten, die eine Dialyse erhalten haben und den Patienten, die keine Dialyse erhalten haben. Im Gegensatz hierzu fanden wir einen signifikanten Unterschied bei den Variablen Dauer des Intensivaufenthalts in Tagen (p<0,001) und Hospitalisierungszeit in Tagen (p<0,01).

*Tabelle 1: Deskriptive Statistik der Studienvariablen.*

Studienparameter		Alle (n=45)	Dialyse (n=20)	Ohne Dialyse (n=25)	p-Wert
Lebensalter bei OP, Median in Tage (q1-q3)		42 (11-160)	26 (5-144)	77 (23-160)	
Altersgruppenverteilung	<1 Monat alt	19 (42%)	10 (50%)	9 (36%)	
	>1 Monat alt	19 (42%)	6 (30%)	13 (52%)	
	>1 Jahr alt	7 (16%)	4 (20%)	3 (12%)	
Geschlecht, n (%)	Männlich	26 (58%)	13 (65%)	13 (52%)	

	Weiblich	19 (42%)	7 (35%)	12 (48%)	
Gewicht zum Zeitpunkt der Operation, Median in kg (q1-q3)		3,6 (3,0-6,4)	3,6 (2,7-6,9)	3,9 (3,1-5,7)	
Mortalität, n (%)		8 (18%)	5 (25%)	3 (12%)	0,257
Intensiv-Aufenthalt, Median in Tage, (q1-q3)		14 (8-24)	22 (15-36)	8 (4-13)	<0,001
Hospitalisierungszeit, Median in Tage, (q1-q3), n*		29 (24-49), n=41*	41 (26-62), n=19*	27 (18-40), n=23 *	<0,01
RACHS-Score Mittelwert (M) (SD)		3,6 (1,3)	3,7 (1,4)	3,5 (1,3)	
RACHS-score Kategorie, n (%):					
Kategorie 2		8 (18%)	3 (15%)	5 (20%)	
Kategorie 3		18 (40%)	7 (35%)	11 (44%)	
Kategorie 4		9 (20%)	5 (25%)	4 (16%)	
Kategorie 6		8 (18%)	4 (20%)	4 (16%)	
Ohne Kategorie		2 (4%)	1 (5%)	1 (4%)	

Die o.g. Daten wurden als Median (erstes/unteres Quartil-drittes/bzw.-oberes Quartil; q1-q3), Mittelwert "M" (Standardabweichung; SD) oder als Anzahl der Patienten ("n") (prozentualer Anteil von der Gesamtzahl der Patienten in %) angegeben. Die sternförmige Markierung (" \* ") bezieht sich auf fehlende Werte bzw. einen inkompletten Datensatz. Ein Signifikanzwert bzw. p-Wert von  $\leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet.

#### 4.2 Vergleich der Studienparameter in Abhängigkeit von der Mortalität

Insgesamt sind 18 % (8/45) der Patienten verstorben, fünf von den acht Verstorbenen waren dialysiert und drei waren nicht dialysiert ( $p=0,44$ ). Die verstorbenen Kinder hatten zum Zeitpunkt der Operation ein medianes Alter (q1-q3) von fünfzehn Tagen (11-41) und ein medianes Körpergewicht von 2,5 kg (2,2-3,1). Das mediane Alter und Gewicht (q1-q3) war bei den nicht-verstorbenen Kindern mit 77 Tagen (13-160;  $p=0,19$ ) und 4,4 kg (3,4-6,5;  $p=0,003$ ) höher als bei der Gruppe der verstorbenen Patienten. Zudem hatten die Patienten mit einem RACHS-Score von 4 und 6 ein geringeres Körpergewicht und jüngeres Alter zum Zeitpunkt der Operation als diejenige mit dem RACHS-Score 2 oder 3. Die angeborenen Herzfehler der verstorbenen Patienten waren unter anderem die Transposition der großen Gefäße, das hypoplastische Linksherzsyndrom und das Truncus arteriosus communis. Die Todesursachen traten in sieben von acht Fällen innerhalb von 28 Tagen auf und waren in fünf Fällen auf eine Sepsis bzw. Infektion mit sekundärem Lungenversagen und respiratorischer Azidose zurückzuführen. Weitere Todesursachen wie ein plötzlicher Herzstillstand, schwere Herzinsuffizienz mit kardiogenen Schock wurden ebenfalls dokumentiert.

In einer Subgruppenanalyse wurden die Werte von Patienten untersucht, die im Verlauf verstarben. Die Gruppe der Verstorbenen zeigte postoperativ niedrigere Diuresewerte an

Tag 2 (2,27 ml/kg/h  $\pm$  1,91 versus 4,00 ml/kg/h  $\pm$  2,38 bei den nicht-verstorbenen Kindern;  $p < 0,001$ ) und Tag 3 (2,38 ml/kg/h  $\pm$  1,96 vs. 4,71 ml/kg/h  $\pm$  3,01;  $p = 0,02$ ). Im Weiteren zeigten die verstorbenen Kinder signifikant niedrigere präoperative Calciumwerte (1,97 mmol/L  $\pm$  0,42 vs. 2,35 mmol/L  $\pm$  0,29;  $p = 0,003$ ), niedrigere präoperative diastolische Blutdruckwerte (39 mmHg  $\pm$  15 vs. 49 mmHg  $\pm$  11;  $p = 0,03$ ) sowie niedrigere Albumin-Werte (20,5 g/dl  $\pm$  11,8 vs. 28,5 g/dl  $\pm$  7,7;  $p = 0,02$ ). Postoperativ zeigte sich bei den verstorbenen Patienten ein signifikant höheres C-reaktives Protein (122 mg/l  $\pm$  112 vs. 34 mg/l  $\pm$  27;  $p = 0,001$ ) und ein höherer Vaso-Inotroper-Index (VIS innerhalb von 24 Stunden nach Operation;  $46 \pm 22$  vs.  $25 \pm 16$ ;  $p = 0,03$ ). Allerdings waren die verstorbenen Kinder deutlich jünger und kleiner, daher können die Normwerte von Calcium, diast. Blutdruck und Albumin einen möglichen altersabhängigen Effekt auf die Werte haben.

### 4.3 Vergleich der Studienparameter in Abhängigkeit von der Dialyse-Notwendigkeit

Im ersten Schritt wurden die verfügbare Laborwerte zu den definierten Zeitpunkten vor und nach den operativen Eingriffen in einem Zweigruppen-Vergleich (dialysierte und nicht-dialysierte Kinder) untersucht.

Die folgenden Tabellen 2 – 4 präsentieren verschiedene Studienparameter zum Zeitpunkt A (präoperativ), B (früh-postoperativ) und C (spät-postoperativ ab Tag 4 bzw. nach Dialyse Beginn) im Mann-Whitney-U-Test.

*Tabelle 2 | Überblick der Retentionsparameter und Elektrolyte bei den dialysierten und nicht-dialysierten Kindern mit angeborenem Herzfehler*

Studienparameter zum Zeitpunkt: A, B oder C, als Median (q1-q3)	Dialyse (n=20)	Ohne Dialyse (n=25)	p-Wert
<b>Harnstoff (mg/dl)</b>			
(A)	21 (14-39)	20 (16-26)	0,514
(B)	78 (60-106)	62 (33-94)	0,115
(C)*	87 (51-122)	31 (24-55)	<0,001
<b>Serumkreatinin (mg/dl)</b>			
(A)*	0,54 (0,31-0,99)	0,35 (0,28-0,45)	0,019
(B)*	0,74 (0,52-1,30)	0,39 (0,33-0,64)	<0,001
(C)*	0,62 (0,35-1,06)	0,28 (0,22-0,39)	<0,001

<i>Serumalbumin (g/l)</i>			
(A)*	27 (24-31)	36 (27-40)	0,026
(B)	23 (17-23)	27 (23-29)	0,125
(C)*	22 (18-29)	28 (27-36)	0,006
<i>Serummagnesium (mmol/l)</i>			
(A)	0,86 (0,77-1,00)	0,87 (0,83-0,98)	0,544
(B)*	1,74 (1,61-1,87)	1,50 (1,35-1,65)	0,003
(C)	0,98 (0,79-1,48)	0,82 (0,75-0,98)	0,156
<i>Kalium (mmol/l)</i>			
(A)	4,2 (3,8-4,9)	4,4 (4,2-4,6)	0,133
(B)	4,5 (3,5-4,9)	4,4 (4,3-5,0)	0,591
(C)	4,5 (4,0-5,3)	4,3 (3,9-4,8)	0,253
<i>Chlorid (mmol/l)</i>			
(A)	103 (101-105)	103 (100-105)	0,800
(B)	111 (96-114)	106 (101-111)	0,775
(C)	100 (91-104)	99 (93-103)	0,900
<i>Phosphat (mg/dl)</i>			
(A)	1,96 (1,67-2,20)	1,80 (1,54-2,06)	0,253
(B)	2,08 (1,20-2,48)	2,12 (1,75-2,24)	0,991
(C)	2,0 (1,5-2,6)	1,5 (1,4-1,8)	0,301
<i>Calcium (mmol/l)</i>			
(A)	2,25 (2,05-2,42)	2,40 (2,14-2,58)	0,181
(B)	2,24 (2,04-2,93)	2,12 (2,00-2,40)	0,226
(C)	2,12 (1,94-2,40)	2,30 (2,13-2,49)	0,221
<i>Natrium (mmol/l)</i>			
(A)	139 (136-141)	137 (135-139)	0,062
(B)	142 (138-150)	141 (137-147)	0,378
(C)	137 (135-143)	138 (136, 141)	0,918
<i>Procalcitonin (µg/l)</i>			
(B)	13,4 (4,8-40,0)	4,9 (2,7-18,0)	0,095
(C)*	3,25 (1,25-7,45)	0,20 (0,20-0,50)	0,001
<i>C-reaktives Protein (mg/l)</i>			
(B)	35 (12-80)	51 (32-76)	0,278
(C)*	47 (25-77)	19 (9-53)	0,041

Die präoperativen Procalcitonin (n=8) und CRP-Werte (n=29) (PCT-A, CRP-A) wurden bei fehlenden Werten und/oder intraoperativer Bestimmung aus der Tabelle ausgeschlossen. Der Stern `` \* `` markiert einen p-Wert<0,05.

**Tabelle 3 | Überblick der Werte im kleinen Blutbild; zwischen den dialysierten und nicht-dialysierten Kindern mit angeborenem Herzfehler**

Studienparameter zum Zeitpunkt: A, B oder C, als Median (q1-q3)	Dialyse (n=20)	Ohne Dialyse (n=25)	p-Wert
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>			
(A)	16,3 (12,4-17,4)	15,5 (12,1-16,8)	0,493
(B)*	15,7 (12,0-16,8)	11,4 (10,4-15,3)	0,019
(C)	10,6 (9,5-14,5)	11,0 (10,0-15,5)	0,304
<b>Erythrozytenzahl (Mio./<math>\mu</math>l)</b>			
(A)	5,00 (4,10-5,80)	5,00 (4,00-5,50)	0,757
(B)*	5,40 (3,95-5,65)	3,65 (3,40-4,85)	0,020
(C)	3,50 (3,00-4,60)	4,00 (3,40-5,50)	0,093
<b>Leukozytenzahl (1000/<math>\mu</math>l)</b>			
(A)	13,8 (8,6-15,9)	9,2 (7,7-11,6)	0,063
(B)	13,8 (10,5-23,5)	10,0 (6,0-14,0)	0,095
(C)*	16,4 (11,6-35,7)	10,2 (8,0-16,0)	0,029
<b>Thrombozyten (Tsd./<math>\mu</math>l)</b>			
(A)	258 (170-310)	310 (205-350)	0,283
(B)*	112 (38-142)	166 (114-263)	0,007
(C)*	63 (34-195)	275 (187-389)	0,002

**Tabelle 4 | Überblick von weiteren Studienparametern zwischen den dialysierten und nicht-dialysierten Kindern mit angeborenem Herzfehler**

Studienparameter zum Zeitpunkt: A, B oder C, als Median (q1-q3)	Dialyse (n=20)	Ohne Dialyse (n=25)	p-Wert
<b>Laktat (B) (mmol/l) *</b>	7,7 (5,4-11,1)	4,9 (3,8-7,7)	0,052
<b>Niedrigste O2-Sättigung (B) (%)</b>	56 (52-65)	59 (49-85)	0,293
<b>systol. Blutdruck (mmHg)</b>			
(A)	75 (63-85)	86 (74-97)	0,814
(B)	54 (47-66)	59 (52-71)	0,443
(C)	85 (72-98)	75 (63-85)	0,056
<b>HLM-Dauer (min) (B)</b>	95 (67-126)	81-(55-107)	0,314
<b>VIS (B)</b>	29 (16-40)	22 (15-33)	0,301
<b>Diurese (ml/kg/h)</b>			
(B)-Tag 1*	2,05 (0,84-4,60)	3,53 (2,68-4,60)	0,013
(B)-Tag 2*	1,74 (0,75-3,10)	4,30 (3,53-6,10)	0,002
(B)-Tag 3*	2,38 (0,45-4,55)	4,80 (3,69-6,90)	0,033
(C)-Tag 4*	1,29 (0,30-4,01)	5,26 (3,83-6,41)	0,002
(C)-Tag 5	3,36 (0,32-4,60)	4,34 (3,42-5,92)	0,128

(C)-Tag 6	2,53 (0,43-7,63)	4,72 (3,42-6,39)	0,223
<i>Flüssigkeitsbilanz (ml/24h)</i>			
Tag 1	185 (27-474)	153 (27-292)	0,543
Tag 2	181 (-74-560)	-35 (-149-204)	0,223
Tag 3	-9 (-76-171)	6 (-107-54)	0,892
Tag 4	-53 (-162-6)	-103 (-222-19)	0,543
Tag 5	-87 (-234-30)	-16 (-134-72)	0,443
Tag 6	-103 (-206-21)	-63 (-224-18)	0,364

Um die präoperativen (A) und postoperativen (B) Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne postoperativem Dialysebedarf besser graphisch darzustellen haben wir für eine Selektion von Werten in einem weiteren Schritt mit dem SPSS-Softwareprogramm vier Boxplot-Illustrationen durchgeführt.

### Boxplot-Illustrationen

*Präoperative (A) Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne postoperativem Dialysebedarf*

Abbildung 1

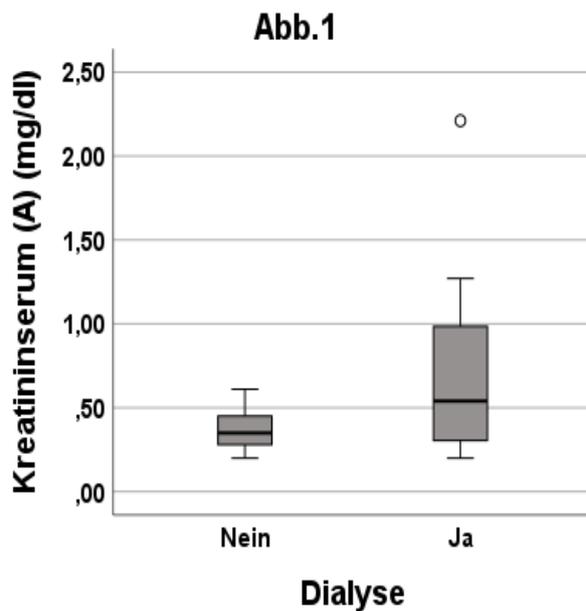
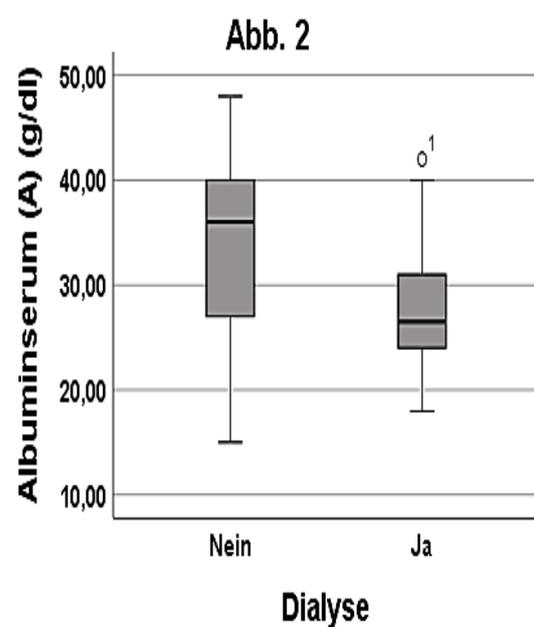


Abbildung 2



Postoperative (B) Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne postoperativem Dialysebedarf:

Abbildung 3

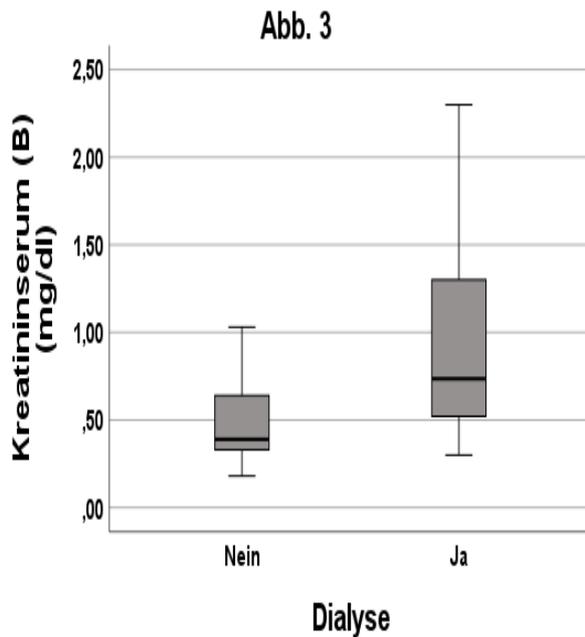
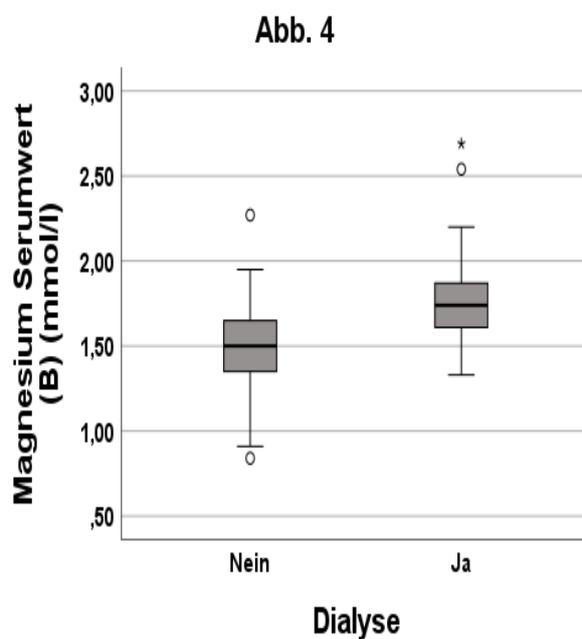


Abbildung 4



Als nächstes wurden Korrelationsanalysen durchgeführt, hier wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Es wurden Analysen zwischen den metrischen Studienparametern und der Dialysedauer durchgeführt. Zum Zeitpunkt A wurden keine signifikanten Korrelationen gefunden. Hier fanden wir zum Beispiel bei den dialysierten Patienten keine statistische Signifikanz zwischen dem CRP-Wert (Konzentration im Serum als mg/L, unmittelbar vor der Operation) und der Dialysedauer (in Tagen) (Korrelation nach Pearson:  $-0,085$ ;  $p < 0,578$ ).

Im Gegensatz hierzu war ein höherer postoperativer CRP-Wert (zum Zeitpunkt C) signifikant mit einer längeren Dialyse-Dauer (in Tage) assoziiert, siehe Streudiagramm in Abbildung 6 (Korrelation nach Pearson= $0,642$ ;  $p < 0,002$ ). Auch ein höherer postoperativer Procalcitonin-Wert zum Zeitpunkt C (nach Dialysebeginn) in der Dialysegruppe war mit einer längeren Dialyse-Dauer verbunden (Korrelation nach Pearson:  $0,701$ ;  $p < 0,001$ ).

Zudem war eine längere Dialyse-Dauer mit niedrigeren Albumin-Werte (zum Zeitpunkt C) verbunden (Korrelation nach Pearson= $-0,570$ ;  $p = 0,009$ ), als Streudiagramm in Abbildung 5 demonstriert.

Streudiagramme aus der Korrelationsanalyse

Abbildung 5

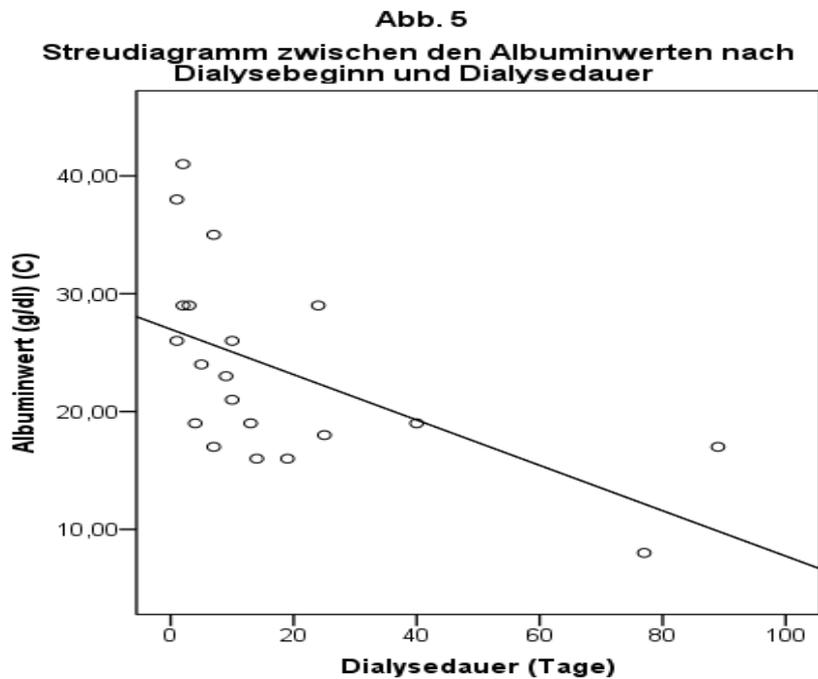
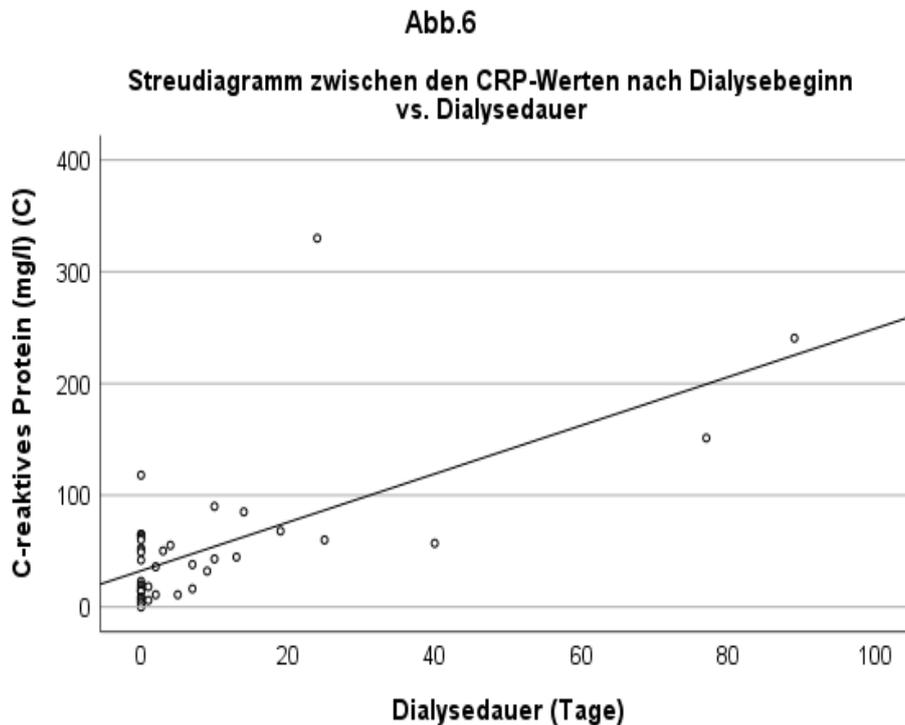


Abbildung 6



#### 4.4 Evaluation prädiktiver Variablen zur Vorhersage eines Dialysebedarfs

##### Logistische Regression

Eine logistische Regressionsanalyse wurde angewendet, um prädiktive Variablen für die Vorhersage der Dialyse-Notwendigkeit zu identifizieren. Hierbei wurden die prä- (Albumin-A und Kreatinin-A) und unmittelbaren postoperativen Parameter (Diurese Tag 1, Magnesiumwert im Serum), die sich im Zweigruppenvergleich statistisch signifikant voneinander unterschieden, eingeschlossen.

Die Tabelle 5 gibt an, welche Güte das Modell aufweist. Bei den unten aufgeführten berechneten Werten handelt es sich, im Rahmen der binären logistischen Regression in SPSS, um sog. Pseudo-Bestimmtheitsmaße (R-Square Werte). Diese nehmen Werte von 0 bis 1 an, wobei höhere Werte für eine höhere Güte sprechen. Die unten geführten Tabellen (Tabelle 5 bis Tabelle 7) zeigen die Ergebnisse der logistischen Regression für Zeitpunkt A und B. Das Endmodell erreichte ein Bestimmtheitsmaß von 0,697 nach Nagelkerke (R-Quadrat Wert). Dies entspricht einer zufriedenstellenden Modellgüte. Im Endmodell zeigte sich, dass ein höherer präoperativer Albumin Wert mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine Dialyse einherging (OR=0,833; p=0,034). Weiterhin waren niedrigere präoperative Kreatinin-Werte mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Dialyse assoziiert (OR=0,738; p=0,032). Je höher die postoperative Diurese am ersten postoperativen Tag, desto geringer war die Wahrscheinlichkeit für eine anschließende Dialysebehandlung (OR=0,344; p=0,031). Das Modell konnte in 20/25 Fällen korrekt vorhersagen, dass keine Dialyse eintritt (siehe Tabelle 6). In 15/20 Fällen wurde die Dialyse korrekt vorhergesagt. Insgesamt waren zehn von fünfundvierzig Fälle falsch vorhergesagt. Die Sensitivität lag bei 80 % und die Spezifität betrug 75 %. In dieser Modellgüte sieht man (Tabelle 7) drei signifikante prädiktive Variablen. Es hat sich hier ein interessantes, jedoch nicht sinnvoll zu interpretierendes Modell ergeben (siehe Diskussion).

*Tabelle 5: Modellgüte bzw. Zusammenfassung*

<i>Schritt</i>	<i>-2 Log likelihood</i>	<i>R Quadratwert n. Cox &amp; Snell</i>	<i>R Quadratwert n. Nagelkerke</i>
1	28,769 <sup>a</sup>	0,520	0,697

Tabelle 6: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeiten; Klassifizierungstabelle

Beobachtet		Vorhergesagt		
		Dialyse eingetreten		Prozentsatz der Richtigen
		Nein	Ja	
Dialyse Vorhergesagt	Nein	20	5	80
	Ja	5	15	75
Gesamtprozentsatz				77,8

Tabelle 7: Signifikanz der Regressionskoeffizienten für Zeitpunkt A und B

Abhängige Variable für Dialysebedarf in Zeitpunkt A, B	Nicht- Standardisierter Regressions- Koeffizient-B	Standard- Fehler (S.F bzw. S.E)	Wald- Test	Freiheits- grade (df)	Signifikanz (p-Wert)	Odds-Ratio (95% Konfidenz- intervall für B)
Serumkreatinin (A) (mg/dl)	6,605	3,076	4,611	1	0,032	738,479 (1,779 - 306507)
Serumalbumin (A) (g/l)	-0,183	0,086	4,504	1	0,034	0,833 (0,703 - 0,986)
Diurese Tag 1 (B) (ml/kg/h)	-1,067	0,496	4,632	1	0,031	0,344 (0,130 - 0,909)
Serummagnesium (B) (mmol/l)	3,263	1,730	3,559	1	0,059	26,134 (0,881 - 775,404)

## ROC-Analyse

Um die Güte des prognostischen Modells zu beurteilen und mehrere Modelle miteinander vergleichen zu können, erfolgten die nächsten statistischen Methoden mittels ROC-Kurven und Berechnung der AUC und Youden-Werten. Dies ermöglichte uns eine bessere Risikoeinschätzung, ob ein Kind postoperativ nach einer Herzoperation ein dialysepflichtigen Nierenversagen bekommt. Bei der Variablenselektion haben wir die signifikanten p-Werte vom Mann-Whitney-U-Test während den Parameter-Bestimmungszeiträumen A und B in Betracht gezogen. Bei den jeweiligen optimalen Cut-Off Werten, bei denen sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität relevant waren, wurde zusätzlich auch der Youden-Index berechnet.

*Tabelle 8: ROC-Analyse zur Bestimmung des optimalen Cut-Offs für die Dialyse Notwendigkeit*

<i>Variable</i>	<i>ROC/AUC</i>	<i>Optimaler Cut-Off</i>	<i>Youden-Index</i>	<i>Sensitivität (%)</i>	<i>Spezifität (%)</i>
<i>Serumkreatinin (A)</i>	<i>0,71</i>	<i>&gt;0,37 mg/dl</i>	<i>0,31</i>	<i>60</i>	<i>71</i>
<i>Serumalbumin (A)</i>	<i>0,70</i>	<i>&lt;32,5 g/l</i>	<i>0,45</i>	<i>85</i>	<i>60</i>
<i>Diurese Tag-1</i>	<i>0,76</i>	<i>&lt;3,47 ml/kg/h</i>	<i>0,51</i>	<i>85</i>	<i>66</i>
<i>Serumkreatinin (B)</i>	<i>0,81</i>	<i>&gt;0,425 mg/dl</i>	<i>0,51</i>	<i>80</i>	<i>71</i>
<i>Serummagnesium (B)</i>	<i>0,76</i>	<i>&gt;1,64 mmol/l</i>	<i>0,41</i>	<i>70</i>	<i>71</i>
<i>Thrombozytenzahl (B)</i>	<i>0,74</i>	<i>&lt;141 Tsd./<math>\mu</math>l</i>	<i>0,39</i>	<i>75</i>	<i>64</i>
<i>Erythrozytenzahl (B)</i>	<i>0,71</i>	<i>&gt;5,1 Mio./<math>\mu</math>l</i>	<i>0,41</i>	<i>70</i>	<i>71</i>
<i>Hämoglobin (B)</i>	<i>0,71</i>	<i>&gt;15,4 g/dl</i>	<i>0,49</i>	<i>70</i>	<i>79</i>

In Tabelle 8 beträgt der beste AUC-Wert 0,81, der kleinste beträgt 0,70. Präoperative Serum-Albuminwerte kleiner als 32,5 g/dl wurden in unserer Fallstudie mit einer Spezifität von 60 % als grenzwertig "ausreichend" erklärend für das Auftreten einer postoperativen Dialyse-Notwendigkeit interpretiert. Die o.g. acht Studienparametern zeigten bei den ROC-Analysen eine ausreichende Differenzierung für die abhängige Variable "Dialyse (Ja/Nein)".

Um auf einer ROC-Kurve den optimalen Cutoff-Point zu bestimmen, wurde der Youden-Index verwendet. Die Ergebnisse der ROC-Analysen sind in Tabelle 8, Abbildung 7 und Abbildung 8 zusammengefasst. Einzelne Parameter in positiver Test-Richtung (Abbildung 7; ROC-Kurve) bedeutet, dass das Auftreten einer postoperativen Dialysebehandlung wahrscheinlicher ist, wenn die Parameter einen größeren Wert aufwiesen. Eine negative Test-Richtung (siehe Abbildung 8), lag für die Variablen präoperativen Albumin, postoperative Thrombozytenzahl, postoperative Diurese Tag 1 vor. Dies entspricht eine höhere Dialysewahrscheinlichkeit bei geringerem Serumalbumin, Diurese-Tag-1, oder Thrombozytenzahl (B).

Abbildung 7: ROC-Kurven zur Vorhersage für das Auftreten einer postoperativen Dialyse nach Herzoperationen bei Kindern für einzelne Parameter mit positiver Test-Richtung

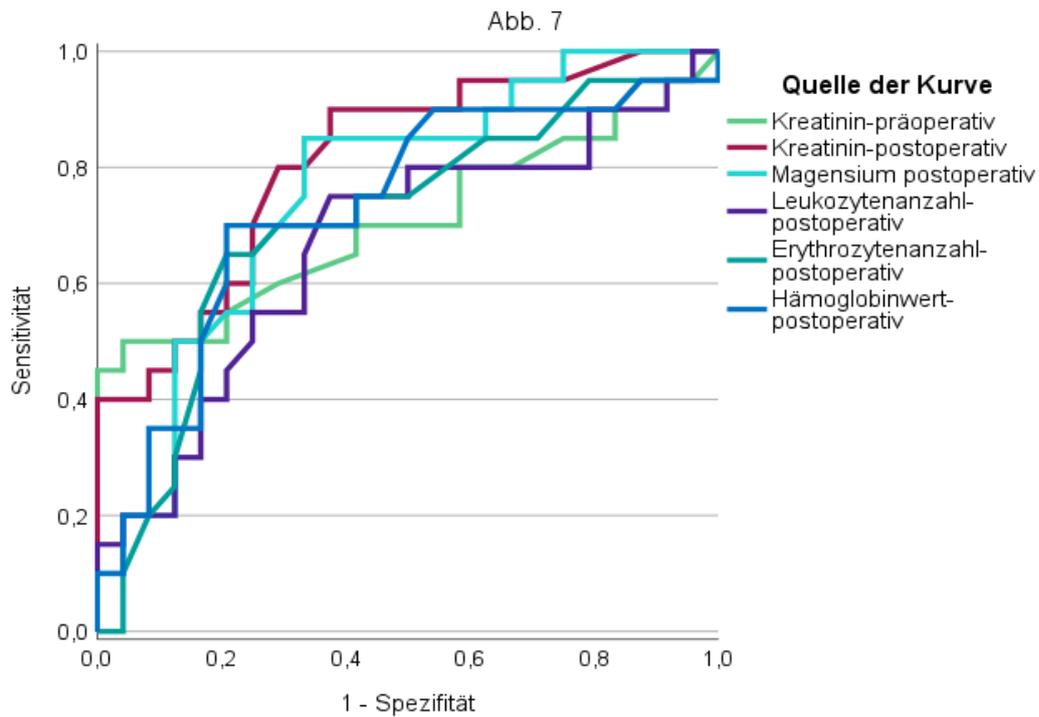
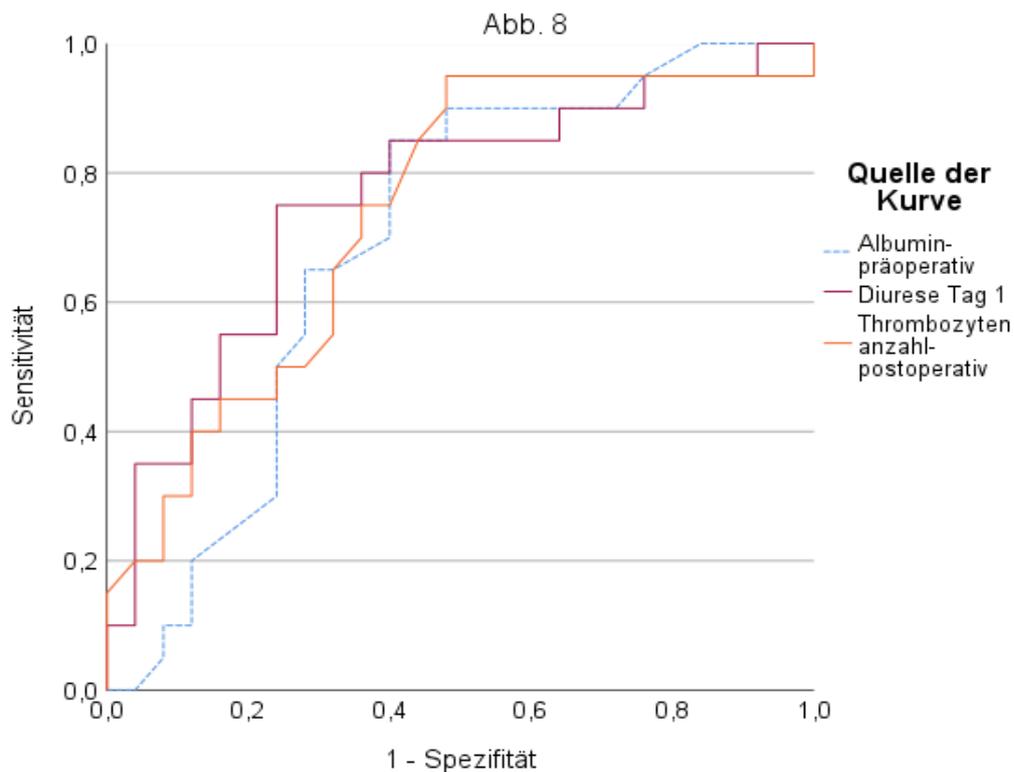


Abbildung 8: ROC-Kurven zur Vorhersage für das Auftreten einer postoperativen Dialyse nach Herzoperationen für einzelne Parameter in negativer Testrichtung



## 5. Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie beschreibt pädiatrische Kohorten mit und ohne Dialyse-Notwendigkeit nach früher kardiochirurgischer Operation und untersuchte mögliche prädiktive Variablen für das postoperative akute Nierenversagen und die hieraus resultierende Dialyse-Notwendigkeit bei pädiatrischen Patienten. Wir fanden keinen signifikanten Unterschied bei den Variablen Alter, Geschlecht, Gewicht, Mortalität und RACHS-Score zwischen den Patienten, die eine Dialyse erhalten haben und den Patienten, die keine Dialyse erhalten haben. Das präoperative Kreatinin im Serum (1-3 Tage vor der Operation) war bei den Dialyse-Patienten signifikant höher, während die präoperativen Albumin-Werte bei der Dialyse-Gruppe deutlich niedriger waren. Wie erwartet, waren der Intensivaufenthalt und die Hospitalisierungszeit bei den Dialyse-Patienten signifikant länger. Zudem fanden wir im direkten Vergleich der Studiengruppen signifikant erhöhte postoperative Laborvariablen (Kreatinin-Werte im Serum, Magnesium im Serum, Erythrozyten-Zahl und Hämoglobin-Werte) bei der Dialyse-Gruppe. Weiterhin waren die postoperative Thrombozytenzahl und die Serumalbumin-Werte in der Dialyse-Gruppe signifikant niedriger. Auch die postoperative Diurese innerhalb der ersten drei Tage war im Vergleich zu den Patienten, die keine Dialyse erhielten, verringert.

Unsere Korrelationsanalysen zeigten zudem, dass der postoperative CRP-Wert und der Procalcitonin-Wert signifikant mit einer längeren Dialyse-Dauer assoziiert sind, während wir für die Albumin-Werte eine signifikante inverse Korrelation fanden. Unsere Daten zeigten des Weiteren, dass ein signifikant höheres postoperatives C-reaktives Protein, ein höherer Vaso-Inotroper Index, sowie niedrigere Albumin- und Diurese (ml/kg/h) mit einer erhöhten Mortalität einhergingen. Höhere Entzündungsparameter wie zum Beispiel Procalcitonin- oder CRP-Werte korrelieren im klinischen Alltag häufig mit einer schlechteren Prognose zum Beispiel im Rahmen einer bakteriellen Sepsis bzw. ausgeprägten intra- und postoperativen Gewebeschaden. Verstorbene Kinder waren zudem leichter und jünger als nicht-verstorbene Kinder. Die signifikanten Ergebnisse für die Diurese-, Calcium-, Albumin- und diastolischen Blutdruckwerten sollten, unter Berücksichtigung des altersabhängigen Effektes, mit Vorsicht interpretiert werden.

Basierend auf der Datenanalyse untersuchten wir, ob eine Dialyse-Notwendigkeit vorhergesagt werden könnte. Anhand des vorliegenden Datensatzes einer kleinen Kohorte konnten wir für die Dialyse-Notwendigkeit kein optimales Vorhersagemodell entwickeln. Eine Herausforderung hierbei war, dass es innerhalb von 12 bis 24 postoperativen Stunden,

bereits bei mehreren Patienten in der Dialysegruppe (Zeitpunkt B) zu einer Dialysebehandlung gekommen ist. Bei der klinischen Dokumentation waren die Dialyseenotwendigkeiten auf der Intensivstation ausreichend dokumentiert und unterschiedlich begründet. Klinische Merkmale wie Aszites, Ödeme und Pleuraergüsse oder Komplikationen im Rahmen von rezidivierenden Eingriffen wie die Leckage zwischen dem Peritoneum und Intrathorakalraum, führten bei einigen Patienten, trotz erhaltener Diurese, zur Überwässerung und einer früheren Dialysebehandlung. Nach kardiochirurgischen Eingriffen kann ebenfalls ein SIRS (System-inflammatorisches Antwortsystem) auftreten, mit erhöhtem Katecholamin- und Volumenbedarf und einem früheren Dialysebedarf auf der Intensivstation. Am ersten postoperativen Tag waren 50 %, nach dem zweiten Tag 65 % (13/20) und nach drei postoperativen Tagen waren 80 % (16/20) der dialysierten Patienten bereits in der ersten Dialysebehandlung. Zusätzlich waren relevante Laborparameter teilweise erst zeitgleich, beziehungsweise erst nach der ersten Dialysesitzung elektronisch verfügbar. Aus dem Grund konnten wir beispielsweise das postoperative Kreatinin (24 bis 48 Stunden nach dem Eingriff) nicht als Prädiktor für das dialysepflichtige ANV verwenden (unter der Annahme, dass es zu diesem Zeitpunkt bereits zu einer Dialyse gekommen ist). Im elektronischen System waren am Tag der Operation teilweise nur die Blutgasanalysen zusammen mit den Gerinnungswerten, und dem Blutbild verfügbar. Laborwerte wie Kreatinin und Magnesium waren meistens erst am ersten oder zweiten postoperativen Tag vorhanden, dies führte bei der statistischen Auswertung zu Schwierigkeiten. Für eine hohe diagnostische Genauigkeit sollte unser Modell bei einer Fallzahl von n=45 Patienten, maximal vier erklärende Variablen enthalten, dies ist uns nicht gelungen. Bezüglich der Evaluation von Prädiktoren für das postoperative akute Nierenversagen waren also nur noch die präoperativen Kreatinin und -Albumin Werte aussagekräftig, jedoch nicht ausreichend für ein Vorhersagemodell.

Bei der Betrachtung der einzelnen ROC-Analysen für das präoperative Kreatinin und -Albumin zeigte sich eine schwache bis mäßige Diskriminierung für das postoperative Nierenversagen, hier lagen die AUCs (Area-under-the-curves/Fläche unterhalb der ROC-Kurve) bei 0,70 und 0,81. Die grenzwertige ausreichende Differenzierung zwischen der abhängigen Variable `Dialyse` und den zwei Variablen `präoperatives Albumin- bzw. Kreatinin im Serum` liefert uns eine interessante Information, die möglicherweise für zukünftige Studien vom Nutzen sein könnte.

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

In den ersten Abschnitten der Arbeit berichteten wir, dass der Intensivaufenthalt und die Hospitalisierungszeit in unserer Kohorte signifikant mit der Dialysedauer assoziiert war. In

der Literatur wurden v. a. in den vergangenen Jahren bei pädiatrischen Patienten bereits, mehrere Risikogruppen identifiziert, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines ANV einhergehen, dazu zählen u. a. Neugeborene mit schweren Vorerkrankungen auf der Intensivstation, komplexe kardiochirurgische Korrekturoperationen und/-oder schwere Infektionen.

Der von uns identifizierte höhere präoperative Kreatininwert im Serum in der Gruppe der Kinder mit postoperativem Dialysebedarf zeigt eine präoperativ bestehende Nierenfunktionseinschränkung. Diese könnte im Zusammenhang mit der kardialen Grunderkrankung stehen im Sinne einer prärenalen Funktionseinschränkung oder unabhängig aufgrund einer eigenen Erkrankung der Nieren bestehen. Denkbar wären diesbezüglich z.B. Fehlbildungen der Nieren im Zusammenhang von syndromalen Grunderkrankungen, die Herz und Nieren betreffen. Hierzu fehlten uns detaillierte Angaben. Möglicherweise können hohe postoperative Hämoglobinwerte, zum Beispiel im Rahmen von intraoperativen Blutungen und anschließende Transfusionen von roten Blutkörperchen, mit einem erhöhten dialysepflichtigen-ANV-Risiko verbunden sein. Dies korrespondierte mit unseren Daten zum Zeitpunkt B. Die Mechanismen sind wahrscheinlich multifaktoriell und umfassen eine verringerte renale Sauerstoffversorgung z.B. aufgrund rheologischer Aspekte, eine Zunahme des oxidativen Stresses, systemische Entzündungsreaktionen und eine beeinträchtigte Hämostase. Laut den Autoren Tinmouth und Karkouti haben transfundierte rote Blutkörperchen eine verminderte Fähigkeit, Sauerstoff zu transportieren, zusammen mit proinflammatorischen Effekten und toxischer Wirkung von Nebenprodukten, können diese Prozesse bei schwerkranken Patienten nach großem operativem Eingriff zum Organversagen beitragen (67). Die vielseitigen Einflussfaktoren, eine zu hohe Menge an transfundierten Erythrozytenkonzentrate oder ein intravasaler Volumenmangel können einer der vielseitigen Erklärungen für die erhöhte Dialysewahrscheinlichkeit sein. Infektionen, chirurgische Eingriffe, nephrotoxische Medikamente oder mangelnde Volumenzufuhr sind weitere mögliche Einflussfaktoren, die zum ANV beitragen können.

Bei Erwachsenen berichten wissenschaftliche Studien zunehmend über die Möglichkeit, dass eine Hypoalbuminämie ein Prädiktor für das ANV sein kann (71). Dies steht interessanterweise im Einklang mit den vorgelegten Daten bei unserer pädiatrischen Kohorte und kann für zukünftige Studien von Bedeutung sein. Die Hypoalbuminämie dient als unspezifischer Marker für die Ernährung, Entzündung, Leberfunktion und den katabolen Zustand des Patienten. In unserer Kohorte gab es zahlreiche Hinweise auf postoperative entzündliche Prozesse als mögliche Ursache niedriger postoperativer Albuminwerte. Die Albumin-Normwerte variieren altersabhängig, dadurch kann es zu einer Beeinträchtigung der Ergebnisse kommen. Die

erworbenen Erkenntnisse aus der Subgruppen-Analysen sollten aus diesem Grund mit gewisser Vorsicht interpretiert werden. Die multizentrische-Studie von Xiong et al. publizierte kürzlich (im Jahr 2023) interessante Ergebnisse von Patienten nach Herzoperationen (n=6124), und zeigte eine signifikante Erhöhung des postoperativen Serummagnesiumwerts bei Erwachsenen, die einen AKI entwickelten (71). Die in unserer Arbeit identifizierte Assoziation mit erhöhten Inflammationsmarkern bei einer längeren Dialysedauer und/oder erhöhte postoperative Magnesium- und niedrigere Albuminwerte in der Dialysegruppe können möglicherweise zu einem postoperativen Dialysebedarf beitragen.

Wie bereits im ersten Kapitelabschnitt erwähnt, ist eine frühe Diagnosestellung von enormer Bedeutung. Die frühzeitige Identifizierung von Patienten mit hohem Risiko für ein kardiochirurgisch induziertes ANV durch die Anwendung von Risikovorhersagemodellen ermöglicht es den Ärzten, diese Patienten genau zu überwachen und wirksame präventive und therapeutische Maßnahmen einzuleiten, um die Häufigkeit des ANV zu verringern. Bei Erwachsenen wurden bereits zahlreiche Modelle und Risikobewertungs-Scores zur Vorhersage des schweren ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen validiert. Im Vergleich hierzu fehlen zurzeit genügend Daten für einen zuverlässigen Risikoscore bei pädiatrischen Patienten. Die meisten dieser Risiko Scores beruhen auf klinischen Faktoren, die im präoperativen Setting zugänglich sind. Diese sind für die Risikostratifizierung und die Beratung der Patienten hilfreich. Dennoch können auch perioperative Ereignisse wie ein verlängerter Bypass, Blutverlust und Transfusionen das Risiko für ein kardiochirurgisch-induziertes-ANV erhöhen.

Wir setzten mehrere Verfahren zur Merkmalsauswahl ein, um ein einfaches Risikovorhersagemodell für das ANV bei hospitalisierten Kindern zu entwickeln. Ein Merkmalsauswahlalgorithmus, das multiple relevante klinische Faktoren berücksichtigt, könnte ein mögliches leistungsstarkes Modell sein. Wir identifizierten mehrere potenzielle ANV-Prädiktoren, wie das Kreatinin und andere Serumparameter, sowie die Diurese. Alle für dieses Modell erforderlichen Informationen sind üblicherweise in der elektronischen Patientenakte enthalten und könnten in Echtzeit verwendet werden, um Kinder mit dem höchsten Risiko eines drohenden ANV zu identifizieren, so dass die behandelnden Ärztinnen und Ärzte eingreifen können, bevor ein ANV entsteht.

Eine Studie von Sanchez-Pinto et al. hat im Jahr 2016 anhand von elektronischen Patienten Daten (EPD) ein automatisch-Computer-basiertes Vorhersagemodell für das ANV auf den Intensivstationen entwickelt. Das Ziel war es, ein ANV innerhalb von 72 Stunden nach Aufnahme auf der Intensivstation zu erkennen und möglicherweise dadurch die Intensivärzte in der Klinik sowie Forschungsarbeiten zu unterstützen. Hier wurde ein pädiatrisches-EPD-

basiertes-ANV-Risiko-Vorhersagemodell erstellt, das eine gute Diskriminierung für das ANV aufwies. Die Patienten (n=9396) waren zwischen einem Monat und 21 Jahre alt, 4 % der Patienten erlitten ein ANV. Bei den Patienten, die ein ANV entwickelten, sind 26 % verstorben (70). Bei Patienten ohne Hinweis auf einer Nierenschädigung betrug die Mortalität nur 3,3 % ( $p < 0,001$ ). Allerdings waren Neugeborene nicht berücksichtigt, darüber hinaus verwendete das Prognosemodell nur Daten, die in den ersten 12 Stunden nach Aufnahme auf der Kinderintensivstation verfügbar waren. Das automatische elektronische-Entscheidungssystem untersuchte 33 eingetragene Parameter mittels multivariater logistischer Regression, und zeigte unter Betrachtung von sieben Variablen ein Endmodell mit einem gesamten durchschnittlichen AUC-Wert von 0,84 (70). Ein weiteres EPD-basiertes Prognosemodell wurde von Wang et al. erstellt, hier zeigte sich eine mäßige Diskriminierung für das ANV mit AUCs von 0,74 auf der Intensivstation und 0,69 für Patienten außerhalb der Intensivstation. In der genannten Studie wurden jedoch nur Prädiktorvariablen drei Tage vor dem ANV berücksichtigt und Patienten, die jünger als 28 Tage waren, wurden ausgeschlossen (70) (63).

Wir fokussierten uns auf kardiochirurgische pädiatrische Dialyse-Patienten. Bei der Durchsicht der Literatur zeigten sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung für Neugeborene mit postoperativem Dialysebedarf nach herzchirurgischen Eingriffen keine Vorhersagemodelle. Pädiatrische Studien mit ähnlichen Voraussetzungen für bestimmte Altersgruppen (zum Beispiel ausschließlich Säuglinge), mehr erklärenden Variablen und die Bestimmung von Laborparametern im größeren Umfang bzw. in schmalere Zeiträumen (beispielsweise alle 6 Stunden statt 12-24 Stunden) können für die zukünftige Früherkennung des ANV nach herzchirurgischen Eingriffen von wichtiger Bedeutung sein.

Bei der Auswahl der Vorhersagevariablen haben wir einen klinisch unabhängigen Ansatz gewählt, der eine breite Palette von Variablen aus der elektronischen Patientenakte umfasst. Dieser Ansatz ermöglicht die Identifizierung neuer Prädiktoren für das ANV und kann, sofern einige dieser Prädiktoren stark mit dem ANV assoziiert sind, die allgemeine Vorhersagefähigkeit verbessern. Um ein erstes Testmodell zu erstellen, das in EPD-Systemen breit eingesetzt werden kann, beschlossen wir, eine Gruppe von Kindern mit stationären Aufhalten auf der Intensivstation aufgrund eines operierten angeborenen Herzfehlers mit oder ohne Dialysebehandlung einzuschließen. Als angeborener Herzfehler wurden sowohl komplexe als auch einfachere Anomalien berücksichtigt. Zudem schlossen wir Patienten aus, wenn das präoperative Serum-Kreatinin fehlte, die Patienten eine vorbeschriebene chronische Nierenerkrankung haben oder eine präoperative Nierenersatztherapie erhalten haben und/oder wenn sie innerhalb von 24 Stunden postoperativ starben, um den Selektionsbias zu verringern.

Neugeborene stellen eine einzigartige pädiatrische Population dar, bei der die glomeruläre und tubuläre Funktion noch nicht ausgereift ist und deren Kreatininwerte in den ersten Lebenstagen zunächst das mütterliche Kreatinin widerspiegeln. Aus diesem Grund werden Neugeborene leider häufig von pädiatrischen ANV-Forschungsstudien ausgeschlossen. Neugeborene sind jedoch vielen der gleichen Risikofaktoren ausgesetzt wie andere Kinder, bspw. Nierenischämie, chirurgische Eingriffe, Sepsis und Nephrotoxinexposition. Außerdem tritt das ANV bei Neugeborenen auf der Kinderintensivstation ähnlich häufig auf wie bei älteren Patienten und steht in engem Zusammenhang mit der Aufenthaltsdauer und der Sterblichkeit.

Während die Aufnahme weiterer Variablen aus dem Zeitpunkt B in das End-Modell die Leistung fälschlicherweise verbessern und die AUC-Werte erhöhen kann, war es unser Ziel, erste Kandidaten für ein Vorhersagemodell zu identifizieren, das mithilfe der elektronischen Patientenakte praktisch sowie unmittelbar postoperativ (innerhalb 24 Stunden) angewendet werden könnte. Damit wollen wir der Tatsache Rechnung tragen, dass Prognosemethoden nur dann nützlich sind, wenn sie prospektiv in die elektronische Patientenakte implementiert werden und jede Variable einen potenziellen Nutzen darstellt. Medikamentenwirkungen, neue Labortests, geänderte Richtlinien oder operative Maßnahmen können sich im Laufe der Zeit ändern und zu ungenauen Vorhersagen führen.

Die Verwendung eines klinisch-diagnostischen Ansatzes bei der Merkmalsauswahl durch Einbeziehung von vielen Prädiktoren aus der EPD ermöglicht es, klinische Parameter zu identifizieren, von denen man zuvor nicht direkt angenommen hatte, dass sie mit einer ANV bei Kindern in Verbindung stehen oder diese verursachen. Die Verwendung von Blutparametern (Erythrozyten, Thrombozyten, Hämoglobin) sind Beispiele für Variablen, die von unseren Algorithmen ausgewählt wurden und die nicht unbedingt ursächlich sind, aber den Schweregrad der Erkrankung eines Patienten widerspiegeln und die Entwicklung eines ANV vorhersagen können. Ein klinisch-diagnostischer Ansatz zur Auswahl von Merkmalen kann daher Hypothesen generieren, die bei einem rein hypothesengesteuerten Paradigma nicht untersucht worden wären.

Unsere Studienergebnisse sind noch nicht für Behandlungsentscheidungen in der Klinik geeignet. Um die Behandlungsentscheidungen basierend auf unseren Daten zu ändern sind weitere prospektive Studien an größeren Patientengruppen notwendig, die unser Vorhersagemodell im klinischen Setting bei dieser Patientenkohorte in Abhängigkeit vom Behandlungsregime untersuchen und extern validieren.

### 5.3 Diskussion der Methodik und Limitationen

Derzeit ist die logistische Regressionsanalyse der am häufigsten verwendeter statistischer Algorithmus der multivariaten Analyse, um effektiv und in kürzester Zeit Risikoprädiktoren zu analysieren und zu bestimmen (66). Ein schweres Nierenversagen kann aus der Evaluierung der Urinausscheidung, Serum-Kreatinin-Werte und der zunehmenden Integration der verfügbaren EPD elektronisch bestimmt werden. Die Anwendungen von elektronischen Risikovorhersagemodellen mit automatischen Alarmierungen für Klinikärzte, die auf der Intensivstation am Computer tätig sind, sind umstritten. Ineffiziente statistische Methoden, die Verwendung kleiner Stichproben, fehlende Daten und fehlende externe Validierungen sind häufige Fehler, die den Einsatz dieser Modelle einschränken. Die Entwicklung von Risikovorhersagemodellen sollte eine interne Validierung innerhalb der ursprünglichen Studienstichprobe beinhalten, um die Vorhersagefähigkeit des Modells zu quantifizieren und sollte vorzugsweise auch eine externe Validierung umfassen, um die Vorhersagefähigkeit des Modells bei anderen Teilnehmerdaten zu bewerten. Da unsere Stichprobe aufgrund des monozentrischen Studiendesigns zu klein war, um eine zusätzliche Validierung an einem unabhängigen Datensatz zu gewährleisten, sollten zukünftige Studien das Modell extern validieren.

Mithilfe statistischer Techniken konnten wir die Modellgüte evaluieren und so die diagnostische Genauigkeit des Modells ausreichend erhöhen. Darüber hinaus ist es wichtig, die Spezifität und Sensitivität dieser Modelle zu berücksichtigen, da beide Parameter große klinische Auswirkungen haben können. Hohe Spezifitätswerte führen zu weniger falsch-positiven Ergebnissen, und hohe Sensitivitätswerte führen zu weniger falsch-negativen Ergebnissen. Dies hat eine wichtige Auswirkung auf die prognostische Modellierung und Entscheidungsfindung, denn eine hohe Spezifität würde seltener zu Eingriffen mit höherem Risiko führen und eine hohe Sensitivität würde häufiger zu Eingriffen mit geringerem Risiko führen. Die Cox-Regression ist eine weitere beliebte Methode zur Überlebensanalyse und Sterblichkeitsvorhersage. Da bei der Cox-Regression in der Regel die Patienten, die nicht mehr weiterverfolgt werden können, zur Erstellung des Modells herangezogen werden und die Modelle sich speziell auf den Zeitpunkt des Auftretens beziehen, zogen wir die logistische Regression vor. Zudem sind solche Modelle insbesondere im prospektiven Studiendesign zuverlässig, da eine fehlende kontinuierliche Überwachung bis zum Eintreten des Ereignisses die Genauigkeit stark beeinflusst. Außerdem kann die Cox-Regression im Gegensatz zu der logistischen Regression nicht als binärer Klassifikator betrachtet werden. Es sollte beachtet werden, dass große Datenmengen sowie ein separater Datensatz zur externen Validation benötigt wird. Darüber hinaus sind detaillierte Informationen über Komorbiditäten, physiologische Laborparameter und Medikamente sowie häufig ein interdisziplinäres

Vorgehen erforderlich, um die Daten zu erhalten. Wenn man dies berücksichtigt und die Ergebnisse der Vorhersagekraft logistischer Regressionsmodelle aus der Literatur bewertet, kann unsere gewählte Methodik unter Berücksichtigung der uns zur Verfügung stehenden Daten als zuverlässig erachtet werden. Um relevante Variablen zu identifizieren und mögliche Vorhersage Modelle zu erstellen, lässt sich im Hinblick auf die Literaturrecherche zusammenfassend sagen, dass die logistische Regressionsanalyse eine bereits häufig genutzte, valide und klinisch einfach zu interpretierende bewährte Methode ist. Die gewonnenen Informationen zeigen, dass die Anwendbarkeit der logistischen Regression bei der Bestimmung der ANV-bedingter-Dialyse-Notwendigkeit bei pädiatrischen kardio-chirurgischen Patienten zufriedenstellend ist, allerdings fehlen derzeit vergleichende Daten bei pädiatrischen Kohorten.

Wir haben ein auf EPD basiertes ANV-Vorhersagemodell unter Verwendung von Daten unserer Klinik erstellt. Für dieses Modell werden Variablen benötigt, die in der Regel in den elektronischen Patientenakten leicht verfügbar sind. Bei der Auswahl von Prädiktorvariablen aus einer großen Anzahl von Kandidatenvariablen unter Verwendung verschiedener Algorithmen haben wir einen statistischen und klinisch neutralen Ansatz gewählt, der es uns ermöglichte, mehrere mögliche Prädiktoren für das Auftreten des ANV zu identifizieren. Das prädiktive Potenzial für ein dialysepflichtiges ANV zeigte für einige Parameter eine grenzwertig-ausreichende diagnostische Genauigkeit. Zudem sind die Daten insbesondere von Bedeutung, da derzeit Daten von pädiatrischen Patienten auf der Intensivstation selten für die Risikoanalyse genutzt werden. Eine weitere Stärke unserer Studie war, dass auch Neugeborene (n=19/45) inkludiert wurden. Demgegenüber ist die vorgelegte Studie auch mit Einschränkungen verbunden. Erstens waren wir durch die Einbeziehung der elektronischen Patientenakte gezwungen, nur die Variablen aus diesem System zu verwenden. Hierdurch könnten wir womöglich andere relevante Parameter übersehen haben. Zudem lag unser Fokus weniger auf der Darstellung aller möglicher Variablen, die eine prädiktive Aussagekraft haben könnten, sondern in der Darstellung der üblicherweise in der Klinik vorhandenen Variablen, um die klinische Übertragbarkeit zu gewährleisten. Zudem sollte berücksichtigt werden, dass die Medikamente und Dosierungen als möglicherweise relevante Exposition nicht ausreichend berücksichtigt wurden. Wir haben uns dafür entschieden, die Medikamente und die Medikamentendosen nicht einzubeziehen, um die Komplexität bei der prospektiven Implementierung nicht zu erhöhen, da insbesondere Medikamentendosen je nach Alter, Gewicht, Behandlungsindikation und Nierenfunktion bei Kindern variieren. Darüber hinaus müssen altersabhängigen Effekte auf die Normwerte von Albumin und Kreatinin beachtet werden. Außerdem sollte berücksichtigt werden, dass die Etablierung des Modells auf unser Institut begrenzt war und daher die Übertragbarkeit auf andere Institute weltweit beschränkt sein kann. Hieraus resultiert auch die Tatsache, dass die Anzahl der eingeschlossenen

Patienten begrenzt blieb. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, solche Prognosemodelle prospektiv neu zu kalibrieren, wenn sie in verschiedenen Einrichtungen eingesetzt werden. Es ist zu empfehlen vor der Implementierung des Modells auch verschiedene Cutoff-Werte für die betreffende Population und Altersgruppen zu untersuchen. Schließlich schränkt auch das retrospektive Studiendesign die Fähigkeit ein, Schlussfolgerungen über die kausale Beziehung zwischen Prädiktorvariablen und das Outcome zu ziehen.

#### **5.4 Klinische Relevanz und Schlussfolgerung**

Es besteht ein großer Bedarf an Forschung, um die optimale Behandlung des akuten Nierenversagens bei pädiatrischen Patienten herauszuarbeiten. Der Nachteil von Studien mit pädiatrischen Patienten sind begrenzte Fallzahlen und viele Studienvorhaben untersuchen prädiktive Parameter nicht ausführlich. Abgesehen von einer kleinen Stichprobengröße gibt es nur wenige Interventionsstudien. Die meisten Studien zu diesem Thema haben ein retro-spektives Studiendesign. Die umfangreichste Arbeit zum ANV stammt von der Arbeitsgruppe von Kwiatkowski et al., weil sie Forschungsdaten aus vielen kleinen Studien zusammenfasste. Ein präziser Risiko-Prädiktions-Score sollte in der Lage sein, Risikopatienten zu identifizieren und den Arzt bei der Durchführung weiterer diagnostischer Tests und der Einleitung von Präventions- und/oder Behandlungsmaßnahmen zu unterstützen. Ein Risikoscore wird hierbei durch die Kombination unabhängiger Prädiktoren für das Auftreten des ANV erstellt, idealerweise mit externer Validierungsanalyse (68). Die klinische Anwendung von Risikovorhersage-Scores wird häufig durch die fehlende externe Validierung, durch das Fehlen von Studien zur Wirksamkeitsanalyse und den fehlenden Nachweis des klinischen Nutzens eingeschränkt. In der pädiatrischen Nephrologie gibt es nur wenige Risiko Scores.

Ein idealer Risikoprädiktionscore für das ANV sollte eine Kombination aus demografischen, klinischen und biologischen Faktoren sowie Biomarkern umfassen. Zudem sollte dieser leicht zu interpretieren und ressourcenschonend umzusetzen sein. Fehlende wichtige Werte oder auch das Vorhandensein von Ausreißern, insbesondere unmittelbar prä- und postoperativ, führten in unserer Studie zu begrenzten Ergebnissen. Beispielsweise war der Biomarker `Cystatin-C` bei der Hälfte aller Patienten nicht regelmäßig bestimmt worden. Ein erfolgreiches kombiniertes strukturiertes Therapiemanagement beinhaltet evidenzbasierte und leicht anwendbare Maßnahmen, die bei gemeinsamer Durchführung ein besseres Ergebnis erzielen als bei Einzelmaßnahmen. Derzeit gibt es keine spezifische Behandlung für das ANV bei pädiatrischen Patienten und die neuesten Leitlinien empfehlen ein supportives Management, einschließlich der Behandlung von akuten Komplikationen, Bluthochdruck, Sepsis, Schock, Hypovolämie, die

Vermeidung von Nephrotoxinen mit Überprüfung der Medikamenten-verschreibung, Untersuchung und Behandlung der zugrunde liegenden Ursachen, ausreichende Anamneseerhebung, Urinalysen, Laboruntersuchungen und die rechtzeitige Überweisung an Spezialisten, wenn dies angezeigt ist. Die Einleitung einer frühzeitigen Behandlung kann möglicherweise gesundheitliche Folgekosten, Sterberaten und das stationäre Aufenthaltsdauer senken.

Insgesamt ist es wichtig, diese wissenschaftlichen Erkenntnisse in naher Zukunft in die tägliche klinische Praxis einzubeziehen. Abschließend stellten wir verschiedene prädiktive Marker zur Merkmalsauswahl vor, um ein einfaches, klinisch-diagnostisches Modellierungsansatz zur Vorhersage des ANV zu entwickeln, der im Rahmen des klinischen Settings auf pädiatrischen Patienten nach Herzoperationen angewendet werden kann. Der klinische Nutzen des vorgestellten Modells besteht darin, festzustellen, wann eine bestimmte Risikoschwelle überschreitung in relevanten klinischen Variablen zum Risiko eines ANV bei pädiatrischen kardiochirurgischen Patienten beiträgt. Vorhersagemodelle für das ANV sollten auch in Zukunft im Rahmen von Studien weiter untersucht werden, um Kinder mit hohem ANV-Risiko für die Teilnahme an klinischen Studien zu identifizieren. Hierdurch könnten zukünftige Modelle an größeren Kohorten extern validiert werden und präzisere Modelle für verschiedene Altersgruppen in die Klinik entwickelt werden. Unsere Arbeit konnte mögliche Kandidaten identifizieren, die in größeren Kohorten untersucht werden könnten. Hochrisikopersonen würden am ehesten eine ANV entwickeln und könnten von einem frühzeitig angepassten Therapiemanagement profitieren. Die Identifizierung der gefährdeten Patienten kann so dazu beitragen, die postoperativen Risiken eines schweren akuten Nierenversagens bei pädiatrischen Patienten in Zukunft zu reduzieren.

## 6. Literaturverzeichnis

- (1) Andreoli, Sharon P, „Acute Kidney Injury in Children“. *Pediatric Nephrology* Ausgabe 2, Band 24, S.253-263 (02/2009); DOI: 10.1007/s00467-008-1074-9.
- (2) Jetton, Jennifer G, Erika T, Rhone, Harer, Mathew W, Charlton, Jennifer R., Selewski, David T. Titel: „Diagnosis and Treatment of Acute Kidney Injury in Pediatrics“. Zeitschriftartikel, Publication: ``Current Treatment Options in Pediatrics``, Band 2, Ausgabe 2, S.56-68 (06/2016). DOI: 10.1007/s40746-016-0047-7.
- (3) Selewski D, Cornell T, Heung J.P, Troost M, Ehrmann B, Rebecca M, Lombel Blatt N, Luckritz K, Hieber, Sue, Gajarski Robert, Kershaw David B, Shanley Thomas P, Gipson Debbie S. „Validation of the KDIGO Acute Kidney Injury Criteria in a Pediatric Critical Care Population. *Intensiv Care Medicine*, Band 40, Ausgabe 10, S.1481-1488 (10/2014); DOI: 10.1007/s00134-014-3391-8.
- (4) Jetton Jennifer G, Guillet Ronnie, Askenazi David J, Dill Lynn, Jacobs Judd, Kent Allison L., Selewski David T, Abitbol Carolyn L, Kaskel Fredrick J, Mhanna Maroun J, Namasivayam A, Charlton J. Zeitschrift: *Frontiers in pediatrics*. Titel: „Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates“. Band 4, 19/07/2016. DOI: 10.3389/fped.2016.00068.
- (5) Bienholz A und Kribben A, „KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen“. Publikation: *Der Nephrologe*. Band 8. Ausgabe 3., S.247-251 (05/2013). 10.1007/s11560-013-0752-1.
- (6) Thongprayoon Charat, Hansrivijit P., Kovvuru K., Kanduri Swetha R., Torres-Orthiz, Acharya P., Kaewput W., Gonzalez Maria L., Bathini T., Cheungpasitporn W., Titel: „Diagnostics, Risk Factors, Treatment and Outcomes of Acute Kidney Injury in a New Paradigm“. Zeitschrift: *Journal of clinical Medicine (JCM)*, Band 9, Ausgabe 4, S.1104, 13/04/2020, DOI: 10.3390/jcm9041104.
- (7) Kwiatkowski David M. und Krawczeski Catherine D., Titel: „Acute Kidney Injury and Fluid Overload in Infants and Children after Cardiac Surgery“. Publication: *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. Band 32, Ausgabe 9, S.1509-1517 (09/2017). DOI: 10.1007/s00467-017-3643-2.

- (8) Devarajan P., Krawczeski C., Nguyen M., Kathman T., Whang Z., Parikh C., American Journal of Kidney Diseases „Update on Mechanisms of Ischemic Acute Kidney Injury“. Band 56, Ausgabe 4, S.632-642 (10/2010). DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.04.014.
- (9) Okusa, Mark D., Zeitschrift ``Nephron``, Titel: „The Inflammatory Cascade in Acute Ischemic Renal Failure“. Band 90, Ausgabe 2, S.133-138 (2002). DOI: 10.1159/000049032.
- (10) Basile David P., Anderson M., und Sutton T., Abschnitt: „Pathophysiology of Acute Kidney Injury“. Buchtitel: Comprehensive Physiology, S.1303-1353 (04/2012). DOI: 10.1002/cphy.c110041.
- (11) Mullens W., Abrahams Z., Francis G.S. et al: Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 589. Sutherland SM und Axelrod DM. Buchtitel: *Acute kidney injury in the pediatric cardiac patient. Buchtitel: Pediatric Anaesthesia; Auflage 24: S.899–901 (2014).*
- (12) Duzova Ali, Bakkaloglu A., Kalyoncu M., Poyrazoglu H., Ozkaya O., Peru H., Alpay H., Soylemezoglu O., Gur-Guven A., Bak M., Bircan Z., Cengiz N., Akil I., Ozcakar B., Uncu N., Karabay-Bayazit A., Sonmez F. Zeitschriftartikel von Pediatric Nephrology: on Behalf the Turkish Society for Pediatric Nephrology; Acute Kidney Injury Study Group, Titel: „Etiology and Outcome of Acute Kidney Injury in Children“. Band 25, Ausgabe 8, S. 1453-1461 (04/2010), DOI: 10.1007/s00467-010-1541-y.
- (13) Taber S. und Mueller B., Publikation: Critical Care Clinics, Titel: „Drug-Associated Renal Dysfunction“. Band 22, Ausgabe 2, S. 357-374 (04/2006). DOI: 10.1016/j.ccc.2006.02.003, ISSN: 07490704.
- (14) Picca S., Ricci Z., und Picardo S., „Acute Kidney Injury in an Infant after Cardiopulmonary Bypass“. Publikation: Seminars in Nephrology. Band 28, Ausgabe 5, S.470-476 (09/2008), DOI: 10.1016/j.semnephrol.2008.05.006, ISSN; 02709295.
- (15) Leaf D., Body Simon C., Muehlschlegel Jochen D., McMahon Gerroid D., Lichtner P, Collard C., Shernan S., Fox Amanda A., Waikar Suchrut. Titel: „Length

Polymorphisms in Heme Oxygenase-1 and AKI after Cardiac Surgery“. Zeitschrift: Journal of the American Society of Nephrology (JASN). Band 27, Ausgabe 11, S. 3291-3297 (11/2016), DOI: 10.1681/ASN.2016010038, ISSN: 1046-6673, 1533-3450.

(16) Myda Khalid und Sharon P. Andreoli. Buchtitel: Kidney Injury in the Neonate. Kapitel: „Chapter 18 - Kidney Injury in the Neonate“, S. 291-314. Reihe 3, 2019.

(17) Carlisle M., Soranno D., Basu R., Gist Katja M. Titel: „Acute Kidney Injury and Fluid Overload in Pediatric Cardiac Surgery“. Zeitschriftartikel: Current Treatment Options in Pediatrics. Band 5, Ausgabe 4, S.326-342 (12/2019). DOI: 10.1007/s40746-019-00171-6, ISSN: 2198-6088.

(18) Kaddourah A., Basu R., Bagshaw S., Goldstein Stuart L. Titel: „Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults“. Zeitschriftartikel von New England Journal of Medicine (N Engl J Med.). Band 376, Ausgabe 1, S.11-20, 01/05/2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1611391. ISSN: 0028-4793, 1533-4406.

(19) Leghrouz Bassil und Kaddourah Ahmad. Titel: Impact of Acute Kidney Injury on Critically Ill Children and Neonates. Zeitschrift von Frontiers in Pediatrics, Band 9, 26.04.2021. DOI: 10.3389/fped.2021.635631. ISSN: 2296-2360.

(20) Kellum John A., Limeira N., KDIGO AKI Guideline Work Group. Titel: „Diagnosis, Evaluation, and Management of Acute Kidney Injury“. Zeitschriftartikel von Critical Care (London, England). Band 17, Ausgabe 1, S.204, 04/02/2013. DOI: 10.1186/cc11454, ISSN: 1466-609X.

(21) Shalaby M., Sawan Z, Nawawi E, Alsaedi S, Al-Wassia H., Kari J. Titel: „Incidence, Risk Factors, and Outcome of Neonatal Acute Kidney Injury“. Zeitschriftartikel von Pediatric Nephrology, Band 33, Ausgabe 9, S. 1617-1624, 09/2018. DOI: 10.1007/s00467-018-3966-7, ISSN: 0931-041X, 1432-198X.

(22) Mathew A. und George J. Titel: „Acute Kidney Injury in the Tropics“. Zeitschriftartikel von Annals of Saudi Medicine. Band 31, Ausgabe 5, S.451-456, 09/2011. DOI: 10.4103/0256-4947.84620. ISSN: 0256-4947, 0975-4466.

- (23) Srivastava R.N., Bagga A. und Moudgil A. Titel: „Acute Renal Failure in North Indian Children“. Zeitschriftartikel von The Indian Journal of Medical Research, Band 92, S.404-408, 12/1990. ISSN: 0971-5916. PMID: 2079354.
- (24) Krawczeski C.D (Einzelautor/alleinige Mitwirkende) in dem Zeitschrift Artikel „Cardiopulmonary Bypass and AKI“, 2019. bzw. Cardiopulmonary Bypass and AKI: AKI is Bad, so Let Us Get Beyond the Diagnosis. DOI 10.3389/fped.2019.00492. ISSN 2296-2360. Frontiers in Pediatrics, Band 7, S.492, 26/11/2019.
- (25) Pedersen Kirsten, European Journal of Pediatric Surgery, „Acute Kidney Injury in Children Undergoing Surgery for Congenital Heart Disease“, Band 22, Ausgabe 6, S.426-433, 17/08/2012. DOI: 10.1055/s-0032-1322540, ISSN: 0939-7248, 1439-359X.
- (26) Praveen Khilnani u.a Sasidaran K, Sidharth Kumar S, Aliza M, Rupesh Raina und Vinayak Patki, Santosh T. Soans. Buchtitel: *IAP Textbook of Pediatric ICU Protocols*. Kapitel Abschnitt 15, AKI und Renal Placement Therapie, S.477-497, 2019.
- (27) Selewski David T, Charlton J.R, Kent A.L, Askenazi D.J, Guillet R, Jetton J.G, Mhanna M.J. Zeitschriftartikel Pediatrics. Titel „Neonatal Acute Kidney Injury“. Band 136, Ausgabe 2, e463-e473, 01/08/2015. DOI: 10.1542/peds.2014-3819, ISSN: 0031-4005.
- (28) Baer P.C, Koch B, und Geiger H, „Kidney Inflammation, Injury and Regeneration 2020“. International Journal of Molecular Sciences, Band 22, Ausgabe 11, S.5589, 05/05/2021. DOI: 10.3390/ijms22115589. ISSN: 1422-0067. PMID: 34070441  
PMCID: PMC8197489.
- (29) Kastl, Justin T. Titel „Renal Function in the Fetus and Neonate – the Creatinine Enigma“. Zeitschriftartikel: Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, Band 22, Ausgabe 2, S.83-89, 04/2017. DOI: 10.1016/j.siny.2016.12.002. ISSN: 1744165X.
- (30) Iacobelli, S., Guignard, JP. Maturation of glomerular filtration rate in neonates and infants: an overview. *Pediatr. Nephrol* 36, 1439–1446 (2021).  
<https://doi.org/10.1007/s00467-020-04632-1>.

- (31) Mastropietro C.W und Valentine K.M, Buchtitel *Pediatric Critical Care*, Verlag Springer 2019, S.716. ISBN: 978-3-319-96498-0.
- (32) S2k-Leitlinie: ``Abklärung eines Herzgeräusches im Kindes- und Jugendalter``; AWMF-Leitlinienregister Stand: 29. November 2017)
- (33) Khalil M, Monatsschrift Kinderheilkunde 2019, Grundsätze der postnatalen Akutversorgung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Band 165, Ausgabe 11, S.952-960, 11/2017, DOI: 10.1007/s00112-017-0366-1. ISSN: 0026-9298, 1433-0474. Bzw. auch als Zitat: Springer Pädiatrie Textbuch (5. Auflage, 2019) S.453-483, Berlin, Heidelberg.
- (34) Sadow S.H, Synhorst D.P und Pappas G, „Taussig-Bing anomaly and coarctation of the Aorta in infancy: Surgical options“, Zeitschriftartikel von *Pediatric Cardiology*, Band 6, Ausgabe 2, S83–89, 01/06/1985. DOI: 10.1007/BF02282743. ISSN: 1432-1971.
- (35) Kramer H.H, Trampisch H.J, Rammos S., Giese A. „Birth Weight of Children with Congenital Heart Disease“, *European Journal of Pediatrics*, Band 149, Ausgabe 11, S.752-757, 08/1990. DOI: 10.1007/BF01957272. ISSN: 0340-6199, 1432-1076.
- (36) Neidenbach R., Schelling J., Kaemmerer T., Sanftenberg L., Oberhoffer R., de Haan F., Weyand M., Schlensak C., Lossnitzer D., Nagdyman N., von Kodolitsch N., Kallfelz H.C, Helm P.C, Bauer U.M.M, Ewert P., Meinertz T., „Sind Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern ausreichend versorgt?“ *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, Band 31, Ausgabe 4, 08/2017, S.228-240. DOI: 10.1007/s00398-016-0134-x, ISSN: 0930-9225, 1435-1277.
- (37) Aoun et al. Acute Kidney Injury Post-cardiac Surgery in Infants and Children: A Single-Center Experience in a Developing Country
- (38) Sutherland S.M, Goldstein S.L, Byrnes J.M, Kothari M, Longhurst C.A, Dutta S, Garcia P, u. a., „AKI in Hospitalized Children“. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology (CJASN)*, Band 10, Ausgabe 4, S.554-561, 07/04/2015. DOI 10.2215/CJN.01900214. ISSN 1555-9041, 1555-905X.

- (39) Pedersen K, „Acute Kidney Injury in Children Undergoing Surgery for Congenital Heart Disease“. *European Journal of Pediatric Surgery*, Band 22, Ausgabe 6, S.426-433, 17/08/2012. DOI 10.1055/s-0032-1322540. ISSN 0939-7248, 1439-359X
- (40) Van den Eynde J., Cloet N., Van Lerberghe R, Vlasselaers D, Verbakel J.Y, Budts W, Gewilig M, Kutty S, Pottel H, Mekhali D u. a., „Strategies to Prevent Acute Kidney Injury after Pediatric Cardiac Surgery“. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology (CJASN)*, Band 16, Ausgabe 10, S.1480-1490, 10/2021. DOI: 10.2215/CJN.05800421. ISSN: 1555-9041, 1555-905X.
- (41) Ciccia E. und Devarajan P., „Pediatric Acute Kidney Injury: prevalence, impact and management challenges “. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease (IJNRD)*, Volume 10, S.77-84, 03/2017. DOI: 10.2147/IJNRD.S103785. ISSN: 1178-7058.
- (42) Harer et al., Improving the quality of neonatal acute kidney injury care: neonatal-specific response to the 22nd Acute Disease Quality Initiative (ADQI) conference.
- (43) Devarajan P, Krawczeski C., Nguyen M.T, Kathman T., Whang Zhu, Parikh Chirag R., u. a. Titel: „Proteomic Identification of Early Biomarkers of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery in Children“. *Zeitschrift/Publikation von American Journal of Kidney Diseases*, Band 56, Ausgabe 4, S. 632-642, 10/2010. ISSN: 02726386.
- (44) Devarajan P, Update on Mechanisms of Ischemic Acute Kidney Injury, *Journal of the American Society of Nephrology (JASN)*, Band 17, Ausgabe 6, DOI: 10.1681/ASN.2006010017, ISSN: 1046-6673, 1533-3450.
- (45) Pedersen K.R, Pedersen J., Christensen S, Povlsen J.V, Hjortholm K, Hjortdal V.E Larsen S.H, u. a., „Risk Factors for Acute Renal Failure Requiring Dialysis after Surgery for Congenital Heart Disease in Children“. *Publikation von Anaesthesiologica Scandinavica (Acta Zeitschriftartikel)*. S.1344-1349, 18/10/2007. DOI 10.1111/j.1399-6576.2007.01379.x. ISSN 00015172.
- (46) Krawczeski C., Goldstein Stuart L., Devarajan P., Piyaphanee N., Woo Jessica G., Ma Qing, Wang Yu, Bennett M., u. a., „Temporal Relationship and Predictive Value of Urinary Acute Kidney Injury Biomarkers after Pediatric Cardiopulmonary Bypass“.

Zeitschriftartikel: Journal of the American College of Cardiology, Band 58, Ausgabe 22, S.2301-2309, 22/11/2011. DOI 10.1016/j.jacc.2011.08.017. ISSN 1558-3597.

- (47) Li S., Zappitelli M., Thiessen-Philbrook H., Krawczeski C., Devarajan P., Kim Richard W., Parig Chirag R., Coca Steven G., u. a. TRIBE-AKI Consortium, „Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Acute Kidney Injury after Pediatric Cardiac Surgery“. Critical Care Medicine, Band 39, Ausgabe 6, S.1493-1499, 06/2006. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31821201d3. ISSN 1530-0293.
- (48) SooHoo M., Griffin B., Jovanovich A., Mack E., Patel Sonali S., Faubel S., Gist Katja M. u. a., „Acute Kidney Injury Is Associated with Subsequent Infection in Neonates after the Norwood Procedure“. Pediatric Nephrology, Band 33, Ausgabe 7, S.1235-1242, 07/2018. DOI: 10.1007/s00467-018-3907-5. ISSN 0931-041X, 1432-198X.
- (49) Hassinger Amanda B., Backer Carl L., Lane Jerome C., Haymond S., Wang D., Wald Eric L. u. a., „Predictive Power of Serum Cystatin C to Detect Acute Kidney Injury and Pediatric-Modified RIFLE Class in Children Undergoing Cardiac Surgery\*“. Pediatric Critical Care Medicine, Band 13, Ausgabe 4, Seiten 435-440, 07/2012. DOI: 10.1097/PCC.0b013e318238b43c. ISSN 1529-7535.
- (50) Zheng J.Y, Xiao Y.Y, Yao Y., Han L, u. a., „Is Serum Cystatin C an Early Predictor for Acute Kidney Injury Following Cardiopulmonary Bypass Surgery in Infants and Young Children?“. The Kaohsiung Journal of Medical Sciences, Band 29, Ausgabe 9, Seiten 494-499, 09/2013. DOI: 10.1016/j.kjms.2013.01.004. ISSN 1607-551X, 2410-8650.
- (51) Volovelsky O., Terrel Tara C., Swain H, Bennett M.R, Cooper David S., Goldstein Stuart L. u. a., „Pre-Operative Level of FGF23 Predicts Severe Acute Kidney Injury after Heart Surgery in Children“. Pediatric Nephrology, Band 33, Ausgabe 12, 2363-2370, 12/2018. DOI: 10.1007/s00467-018-4024-1. ISSN 0931-041X, 1432-198X.
- (52) Schärer K., Fine R.N, Buchtitel: Pediatric Dialysis (2004 Warady, Alexander, und Schaefer), Buchteil „The History of Dialysis Therapy in Children“. S1-11, Verlag Springer Netherlands. ISBN: 978-94-010-3770-9 978-94-007-1031-3.

- (53) Yuan S.M, „Acute Kidney Injury after Pediatric Cardiac Surgery“. *Pediatrics & Neonatology*, Band 60, Ausgabe 1, S3-11, Feb. 2019. DOI 10.1016/j.pedneo.2018.03.007. ISSN 18759572.
- (54) Van den Eynde J, Schuermans A, Verbakel Jan Y, Gewilig M, Kutty S, Allegaert K, Mekhali D, u. a., „Biomarkers of Acute Kidney Injury after Pediatric Cardiac Surgery“. *European Journal of Pediatrics*, Band 181, Ausgabe 5, Seiten 1909-1921, Mai 2022. DOI 10.1007/s00431-022-04380-4. ISSN 1432-1076.
- (55) Alten Jeffrey A., Cooper David S., Blinder Joshua J., Selewski David T., Tabbutt Sarah, Sasaki Jun, Gaies Michael G., Bertrandt Rebecca A., Smith Andrew H., Gist Katja M., Banerjee M., Zhang W., Hock K.M, Borasino S. u. a., „Epidemiology of Acute Kidney Injury After Neonatal Cardiac Surgery“. *Critical Care Medicine*, Band 49, Ausgabe 10, e941-e951, Oktober 2021. DOI 10.1097/CCM.000000000-0005165. ISSN 0090-3493.
- (56) Karim H.R, Yunus M, Saikia M.K, Kalita J.P, Mandal M u. a., „Incidence and Progression of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury and Its Relationship with Bypass and Cross Clamp Time“. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, Band 29, Ausgabe 1, Seiten 22, Jahr 2017, DOI 10.4103/0971-9784.197823, ISSN 0971-9784.
- (57) Selewski David T. und Goldstein Stuart L., „The Role of Fluid Overload in the Prediction of Outcome in Acute Kidney Injury“. *Pediatric Nephrology*, Band 33, Ausgabe 1, S.13-24, 01/2018. DOI 10.1007/s00467-016-3539-6. ISSN 0931-041X, 1432-198X.
- (58) Hassinger Amanda B., Wald Eric L. und Goodman Denise M. „Early Postoperative Fluid Overload Precedes Acute Kidney Injury and Is Associated With Higher Morbidity in Pediatric Cardiac Surgery Patients“. *Pediatric Critical Care Medicine*, Band 15, Ausgabe 2, S.131-138, 02/2014. DOI 10.1097/PCC.000000000000043. ISSN 1529-7535.
- (59) Biesenbach G, Sedlak M, Stuby U, Mair R, Brock H, Tulzer G, u. a., „Effektivität der CAPD zur Behandlung des akuten Nierenversagens bei Säuglingen und Kleinkindern nach Herzoperationen – 5-Jahreserfahrung in einem Single-Zentrum“. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* 2001; 8 (11), 448-450.

- (60) Ibsen L, Shen I und Ungerleider Ross M, „Perioperative Management of Patients with Congenital Heart Disease“. Critical Heart Disease in Infants and Children, Verlag Elsevier 2006, S. 561-578, ISBN 978-0-323-01281-2.
- (61) Jenkins Kathy J., Gauvreau K, Newburger Jane W., Spray Thomas L., Lezzoni Lisa I. u. a., „Consensus-Based Method for Risk Adjustment for Surgery for Congenital Heart Disease“. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Band 123, Ausgabe 1, S.110-118, 01/2002, DOI 10.1067/mtc.2002.119064, ISSN 00225223.
- (62) Talwar S, Bansal A, Sahu M, Singh S, Choudhary S, Airan B u. a., „Vasoactive Inotropic Score and Outcome Assessment in Cyanotic Infants after Cardiovascular Surgery“. Journal of Cardiac Critical Care TSS, Band 2, Ausgabe 1, S.25-31, 08/2018. DOI 10.1055/s-0038-1673530, ISSN 2456-9224.
- (63) Nagelkerke N.J.D., „A Note on a General Definition of the Coefficient of Determination“. Biometrika, Band 78, Ausgabe 3, S.691-692, Jahr 1991. DOI 10.1093/Biomet/78.3.691. ISSN0006-3444, 1464-3510.
- (64) Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R. Buchtitel: Multivariate Analysemethoden. Springer Berlin Heidelberg 2016, ISBN 978-3-662-46075-7 978-3-662-46076-4.
- (65) Fleming G.M, Sahay R., Zappitelli M., King E., Askenazi D.J, Bridges B.C, Paden M.L., Selewski D.T, Cooper D.S, u. a., „The Incidence of Acute Kidney Injury and Its Effect on Neonatal and Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Outcomes“. Pediatric Critical Care Medicine, Band 17, Ausgabe 12, S.1157-1169, 12/2016. DOI 10.1097/PCC.0000000000000970. ISSN 1529-7535.
- (66) Sethi S.K, Raina R, McCulloch M, Bunchman T.E u. a., Critical care pediatric nephrology and dialysis: a practical handbook, Singapore, Springer 2019, S.378, ISBN 9789811322761.
- (67) Aydin S.I, Seiden H.S, Blaufox A.D, Parnell V.A, Choudhury T., Punnoose A., Schneider J. Titel: Acute Kidney Injury After Surgery for Congenital Heart Disease. Zeitschrift: The Annals of Thoracic Surgery, 94 (5), S.1589-1595, 11/2012. DOI 10.1016/j.athoracsur.2012.06.050. ISSN 00034975.

- (68) Hodgson L.E, Selby N, Huang T.M, Forni L.G, u. a., „The Role of Risk Prediction Models in Prevention and Management of AKI“. *Seminars in Nephrology*, 39 (5), S.421-430, September 2019. DOI 10.1016/j.semnephrol.2019.06.002. ISSN 02709295.
- (69) Tinmouth A, Fergusson D, Yee I.C, Hebert P.C, ABLE Investigators, and the Canadian Critical Care Trials Group, ``Clinical consequences of red cell storage in the critically ill November 2006``, *Transfusion* 46 (11), S. 2014-2027. DOI 10.1111/j.1537-2995.2006.01026.x. ISSN 0041-1132, 1537-2995.
- (70) Nelson Sanchez-Pinto L, Khemani Robinder G; Development of a Prediction Model of Early Acute Kidney Injury in Critically Ill Children using Electronic Health Record Data, *Pediatric critical Care Med.* Publikation Juni 2016; 17 (6): 508-15. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000750. Department of Pediatrics, Section of Critical Care, The University of Chicago, Chicago, IL. Affiliations with the Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Children's Hospital Los Angeles, University of Southern California Keck School of Medicine, Los Angeles, CA.
- (71) Thongprayoon C, Hansrivijit P, Kovvuru K, Kanduri SR, Torres-Ortiz A, Acharya P, Gonzalez-Suarez ML, Kaewput W, Bathini T, Cheungpasitporn W. Diagnostics, Risk Factors, Treatment and Outcomes of Acute Kidney Injury in a New Paradigm. *J Clin Med.* 2020 Apr 13;9(4):1104. Doi: 10.3390/jcm9041104. PMID: 32294894; PMCID: PMC7230860.
- (72) Xiong C, Shi S, Cao L, Wang H, Tian L, Jia Y, Zeng M, Wang J. Association of early postoperative serum magnesium with acute kidney injury after cardiac surgery. *Ren Fail.* 2023 Dec;45(1):2170244. PMID: 36728711; PMCID: PMC9897740. Doi: 10.1080/0886022X.2023.2170244.
- (73) Haredasht FN, Vanhoutte L, Vens C, Pottel H, Viaene L, De Corte W. Validated risk prediction models for outcomes of acute kidney injury: a systematic review. *BMC Nephrol.* 2023 May 9;24(1):133. Doi: 10.1186/s12882-023-03150-0. PMID: 37161365; PMCID: PMC10170731.

## 7. Anhang

### 7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Deskriptive Statistik der Studienvariablen.....	26
Tabelle 2: Überblick der Retentionparameter und Elektrolyten bei den dialysierten und nicht-dialysierten Kindern mit angeborenem Herzfehler.....	28
Tabelle 3: Überblick der Werte im kleinen Blutbild; zwischen den dialysierten und nicht-dialysierten Kindern mit angeborenem Herzfehler.....	29
Tabelle 4: Überblick von weiteren Studienparametern zwischen den dialysierten und nicht-dialysierten Kindern mit angeborenem Herzfehler.....	30
Tabelle 5: Modellgüte bzw. Zusammenfassung.....	34
Tabelle 6: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeiten; Klassifizierungstabelle.....	34
Tabelle 7: Signifikanz der Regressionskoeffizienten für Zeitpunkt A und B.....	34
Tabelle 8: ROC-Analyse zur Bestimmung des optimalen Cut-Offs für den postoperativen Dialysebedarf.....	35

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Boxplot-Illustration für die präoperativen Kreatininwerten bei Patienten mit und ohne postoperativem Dialysebedarf.....	31
Abbildung 2: Boxplot-Illustration für die präoperativen Albuminwerten bei Patienten mit und ohne postoperativem Dialysebedarf.....	31
Abbildung 3: Boxplot-Illustration für die postoperativen Kreatininwerten bei Patienten mit und ohne postoperativem Dialysebedarf.....	31
Abbildung 4: Boxplot-Illustration für die postoperativen Magnesiumwerten bei Patienten mit und ohne postoperativem Dialysebedarf.....	31
Abbildung 5: Streudiagramm zwischen den Albuminwerten nach Dialysebeginn und der Dialysedauer.....	32
Abbildung 6: Streudiagramm zwischen das C-reaktive Protein nach Dialysebeginn und der Dialysedauer.....	33
Abbildung 7: ROC-Kurven zur Vorhersage für das Auftreten einer postoperativen Dialyse nach Herzoperationen bei Kindern für einzelne Parameter in positiver Testrichtung.....	36
Abbildung 8: ROC-Kurven zur Vorhersage für das Auftreten einer postoperativen Dialyse nach Herzoperationen bei Kindern für einzelne Parameter in negativer Test-Direktion.....	37



06/2023 Praktische Erfahrung über die Grundlagen der Manuellen Medizin, Manuellen Therapie und Chirotherapie der Wirbelsäule, Modul 1, MWE, Neuss

03/2023 Düsseldorfer-Kolloquium Orthopädie und Unfallchirurgie, ``Rund um das Handgelenk``, Universitätsklinikum Düsseldorf

03/2022 Schlüsselqualifikationskurs für Promovierende, Universitätsklinikum Köln

02/2019 Teilnahme Qualitätszirkel des Trauma Netzwerkes Region Köln, Merheim

11/2018 Erwerb der Fachkunde im Strahlenschutz in der Röntgendiagnostik für den Bereich Notfalldiagnostik bei Erwachsenen und Kindern (Schädel-, Stamm- und Extremitäten, Skelett, Thorax und Abdomen) sowie Röntgendiagnostik des Thorax, Ärztekammer Nordrhein

04/2018 Notarzt-Kurs, zum Erwerb der Zusatzbezeichnung Notfallmedizin, Prometheus, Akademie für Notfallmedizin, Berlin

10/2017 Erwerb der Sachkunde für Röntgenverordnung. Strahlenschutz Grundkurs. Praktikum im Bereich Radiologie mit über zwei Wochen praktischer Erfahrung über Abläufe in der Telemedizin, Remscheid

06/2017 Jahrestagung der Norddeutschen Orthopädischen- und Unfallchirurgen-Vereinigung (NOUV e.V Kongress), Dortmund

#### Studium

07/2016 Approbation als Arzt, Bezirksregierung Köln.

05/2016 Zeugnis über der ärztlichen Prüfung, Bezirksregierung Düsseldorf.

01/2015 Arzt im Praktischen Jahr (12 Monate)

- Gastroenterology, Cardiology, Infectiology (The Prince Charles Hospital, The University of Queensland, Brisbane, Australien).
- Kardiologie (Herzzentrum, Universitätsklinikum Köln).
- Viszeralchirurgie, Heilig-Geist-Krankenhaus Köln.
- Allgemeinchirurgie, Tawam Hospital in Affiliation with Johns Hopkins Medicine, VAE.
- Orthopädie/Unfallchirurgie, Tawam Hospital, Universität der Arabischen Emirate.

03/2012 Zeugnis über den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

10/2011 Wissenschaftliches Projekt über ``Aufmerksamkeitsdefizit/-Hyperaktivitätsstörung`` mit der Note ``gut`` abgeschlossen.

04/2010 Beginn des Medizinstudiums an der Universität zu Köln

#### Schulausbildung

2008-11/2009 Al Ain English Speaking School, Abu Dhabi, VAE.

- General Certificate of Education, Advanced Level, University of Cambridge, Fächer: Biologie und Chemie: Grade A (bestmögliche Note erzielt).

- GCE, Cambridge Curriculum, Advanced Subsidiary. Fächer: Biologie, Chemie, Physik: Grade A.
- GCE, London Examinations Edexcel, Advanced Subsidiary. Fächer: Deutsch und Mathematik: Grade A.
- International General Certificate of Secondary Education (IGCSE), Cambridge Curriculum: Note A\* (außergewöhnlich hervorragende Leistungen) in Chemie, Biologie und Mathematik.