

Klinik für Innere Medizin IV (Nieren- und Hochdruckkrankheiten)

Universität des Saarlandes

DISSERTATION

**Die präoperative Nierenfunktion und der EuroSCORE II als  
Prädiktoren für Komplikationen und Mortalität nach  
elektiven kardiochirurgischen Eingriffen**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Universität des Saarlandes

von  
Stella Gewert

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>1 Zusammenfassung</b>	<b>7</b>
1.1	Zusammenfassung - Deutsch	7
1.2	Zusammenfassung - Englisch	8
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>9</b>
2.1	Einleitung	9
2.2	Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen	10
2.2.1	Herz-Lungen-Maschine (HLM)	10
2.2.2	Nebenwirkungen der HLM	11
2.3	EuroSCORE	12
2.3.1	Additiver und logischer EuroSCORE	12
2.3.2	EuroSCORE II	16
2.3.2.1	Parameter für EuroSCORE II	16
2.4	Akutes Nierenversagen (ANV)	18
2.4.1	Parameter der renalen Funktion	19
2.5	Nicht-okklusive Darmischämie (NOD)	21
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>23</b>
3.1	Studie	23
3.2	Studiendesign	23
3.2.1	Einschlusskriterien	23
3.2.2	Ausschlusskriterien	23
3.3	Erhobene Parameter des peri- und postoperativen Verlaufs	24
3.4	Blut- und Urinentnahmeprotokoll	25
3.4.1	Materialgewinnung	25
3.4.2	Blutverarbeitung	26
3.5	EuroSCORE	26
3.6	Endpunkte	27
3.6.1	Akutes Nierenversagen	27
3.6.2	Non-okklusive Darmischämie	28
3.7	Statistische Auswertung	29
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>31</b>
4.1	Populationsbeschreibung	31
4.1.1	Studienpopulation und Ergebnisse	31
4.2	EuroSCORE	32
4.2.1	Patientendaten und Komorbiditäten, die in den EuroSCORE II eingehen	33
4.2.1.1	Alter, BMI und Geschlecht	33
4.2.1.2	Einfluss von Alter, BMI und Geschlecht auf den EuroSCORE II	34

4.2.1.3	Nierenfunktion.....	35
4.2.1.4	Extrakardiale Arteriopathie .....	37
4.2.1.5	Neurologische Dysfunktion .....	38
4.2.1.6	Reoperation.....	38
4.2.1.7	Chronische Lungenerkrankung .....	38
4.2.1.8	Aktive Endokarditis .....	38
4.2.1.9	Kritischer präoperativer Status.....	39
4.2.1.10	Diabetes mellitus.....	39
4.2.2	Kardiale Faktoren, die bei der Berechnung des EuroSCORE II eingehen.....	39
4.2.2.1	NYHA .....	39
4.2.2.2	CCS class 4 angina.....	39
4.2.2.3	Linksventrikuläre (LV) - Dysfunktion.....	39
4.2.2.4	Kürzlicher Mykardinfarkt .....	40
4.2.2.5	Pulmonale Hypertonie.....	40
4.2.2.6	Berechnung bei fehlender EF und oder Angaben zur PAH.....	41
4.2.3	Operationsabhängige Faktoren .....	44
4.2.3.1	Notfall.....	44
4.2.3.2	Anzahl der Eingriffe .....	45
4.2.4	Zusammenfassung.....	45
4.3	<i>Vorhersagequalität des EuroSCORE II .....</i>	<i>47</i>
4.4	<i>Postoperative Mortalität und Komplikationen .....</i>	<i>48</i>
4.4.1	Risikofaktoren für Mortalität und Komplikationen.....	48
4.5	<i>EuroSCORE II und Nierenwerte als Prädiktoren für Mortalität, Komplikationen und Verlauf</i>	<i>52</i>
4.6	<i>FGF-23 als Prognoseparameter für die postoperative Mortalität .....</i>	<i>57</i>
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>59</b>
5.1	<i>Studienpopulation.....</i>	<i>59</i>
5.2	<i>Endpunkte der Studie.....</i>	<i>60</i>
5.2.1	Tod .....	60
5.2.2	Akutes Nierenversagen .....	61
5.2.3	Non-okklusive Darmischämie .....	62
5.3	<i>EuroSCORE .....</i>	<i>63</i>
5.3.1	Alter .....	63
5.3.2	Geschlecht.....	64
5.3.3	Serum Kreatinin .....	64
5.3.4	Extrakardiale Arteriopathie.....	66
5.3.5	Neurologische Dysfunktion.....	66
5.3.6	Reoperation.....	67

5.3.7	Chronische Lungenerkrankung.....	67
5.3.8	Aktive Endokarditis .....	68
5.3.9	Kritischer präoperativer Status.....	68
5.3.10	Diabetes mellitus.....	69
5.3.11	CCS class 4 angina .....	70
5.3.12	NYHA .....	70
5.3.13	Linksventrikulären (LV) – Dysfunktion .....	71
5.3.14	Kürzlicher Mykardinfarkt.....	72
5.3.15	Pulmonale Hypertonie .....	72
5.3.16	Notfall.....	73
5.3.17	Anzahl der Eingriffe .....	73
5.3.18	Indikation und Operation .....	74
5.3.19	Zusammenfassung: EuroSCORE II als Abbildung relevanter Komorbiditäten.....	75
5.3.20	Prognostische Wertigkeit des EuroSCORE II für Mortalität und Morbidität .....	76
<b>6</b>	<b>Biomarker für postoperative Mortalität und Komplikationen.....</b>	<b>80</b>
<b>7</b>	<b>Schlussfolgerungen.....</b>	<b>82</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>83</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>90</b>
<b>10</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>91</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>92</b>

## Abkürzungen

°C	Grad Celsius
A.	Arterie
ACC /AHA Guideliness	American College of Cardiology /The American Heart Association
AKIN-Stadien	Acute Kidney Injury Network
ANV	Akutes Nierenversagen
AUC	Area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
C	Clearance
C-Krea	Kreatininclearance
CABG	Coronary Artery Bypass
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
Cm	Zentimeter
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CVVHD	Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration
CVVHDF	Kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration
DGK Leitlinie	Deutschen Gesellschaft für Kardiologie
dl	Deziliter
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation Score
FGF-23	Fibroblast Growth Factor
GFR	Glomuläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GGT	Gamma-Glutamyltranspeptidase
H	Stunde
HB	Hämoglobin
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IMC	Intermediate Care
int.	Interna
IUC	Intensivstation
kDA	Kilodalton
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	Koronareherzkrankheit
KST-Dauer	Klemmzeit
l	Liter
LV	Linksventrikuläre
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsleistung
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MDRD-Formel	Modification of Diet in Renal Disease
mg	Milligramm
MI	Myokardinfarkt

min	Minuten
ml	Milliliter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
mol	Mol
n	Menge
NOD	Nicht-okklusive Darmischämie
NYHA	New York Heart Association
OPCAB-Verfahren	Off-pump coronary artery bypass
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PAPsys	Systolischer pulmonal arterieller Druck
proBNP	Pro Brain natriuretic Peptide
PTE	Thrombemboliektomie
REF	Referenz
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
S-Krea	Serum-Kreatininwert
STD	Standardabweichung
STS Datenbank	Society of Thoracic Surgeons
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
usw.	und so weiter
vs.	Versus
VSD	Ventrikelseptumdefekt
z. B.	zum Beispiel

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Zusammenfassung - Deutsch

Die Abschätzung der postoperativen 30-Tage-Mortalität nach einer Herzoperation erfolgt seit 2012 anhand des EuroSCORE II. Dieser umfasst insgesamt 18 Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Art des Eingriffes und den kardialen Zustand

Auf der Basis einer prospektiven Kohortenstudie zwischen 02/2010 und 03/2011 sollte die prognostische Wertigkeit der eingehenden Risikofaktoren für die postoperative Mortalität und Komplikationen im Vergleich zum präoperativ gemessenen Cystatin C untersucht werden,

In die Studie gingen 860 Patienten ein. Endpunkte waren die postoperative Mortalität, ein akutes Nierenversagen und eine nicht-okklusive Darmischämie. Ein postoperatives akutes Nierenversagen trat in 26,2 % auf, nicht-okklusive Darmischämie in 9,1 % und Tod in 3,1 %.

Der EuroSCORE II überschätzte die Mortalität mit 6,2% und wies damit eine prädiktorische Wertigkeit in der ROC-Analyse mit einer AUC von 0,761 auf. Eine einzelne präoperative Bestimmung des Cystatin C erwies sich als prädiktorisch wenigstens gleichwertig (AUC 0,770). Im Hinblick auf die Komplikationen NOD und ANV war das Cystatin C dem EuroSCORE II sogar überlegen. Im Gegensatz hierzu erwiesen sich einige der Risikoparameter, die in den EuroSCORE II eingehen als wenig prädiktiv für Komplikationen oder Outcome.

Interessanterweise zeigte das in den EuroSCORE II eingehende Kreatinin, bzw. die GFR auf Basis der Berechnung nach Cockcroft-Gault eine geringere prädiktorische Kapazität für die Endpunkte als das Cystatin C. Die Nierenfunktion als guter Prädiktor für Outcome und Komplikationen nach kardiochirurgischem Eingriff ist seit langem bekannt. Eine mögliche Erklärung für die unterschiedliche prädiktorische Wertigkeit von Cystatin C und Kreatinin wäre, dass durch das Cystatin C die renale Funktion exakter abgebildet wird und damit eine bessere Prädiktion verbunden sein könnte. Dies würde letztlich auch erklären können, weshalb das Cystatin C eine dem 18 Parameter umfassenden EuroSCORE II vergleichbare prognostische Wertigkeit für das Auftreten von Komplikationen und outcome nach kardiochirurgischen Eingriffen aufweist.

## **1.2 Zusammenfassung - Englisch**

The EuroSCORE II has been used since 2012 to predict early mortality in cardiosurgical patients. It is based on a specific range of risk factors including age, gender, type of surgical intervention and heart function.

A prospective cohort study was carried out from 02/2010 to 03/2011 with the aim to determine the prognostic significance of the included risk factors when it comes to predicting postsurgical mortality as well as complications compared to measuring the cystatin C pre-surgery.

The study included 860 patients. The endpoints were postoperative mortality, acute renal failure and non-occlusive bowel ischemia. Postoperative renal failure occurred in 26.2% of the patients, non-occlusive bowel ischemia in 9.1% and death in 3.1% of patients.

The EuroSCORE II overestimated the mortality by 6.2% and delivered a predictive significance in the ROC analysis with 0.761 AUC. The individual preoperative measurement of cystatin C proved to be of similar accuracy with AUC 0.770. If cystatin C was used to predict the outcome in cases of renal failure or non-occlusive bowel ischemia it was even superior to the EuroSCORE II. At the same time it was found that a number of risk factors that are included in the EuroSCORE II had very little significance in predicting complications or outcome.

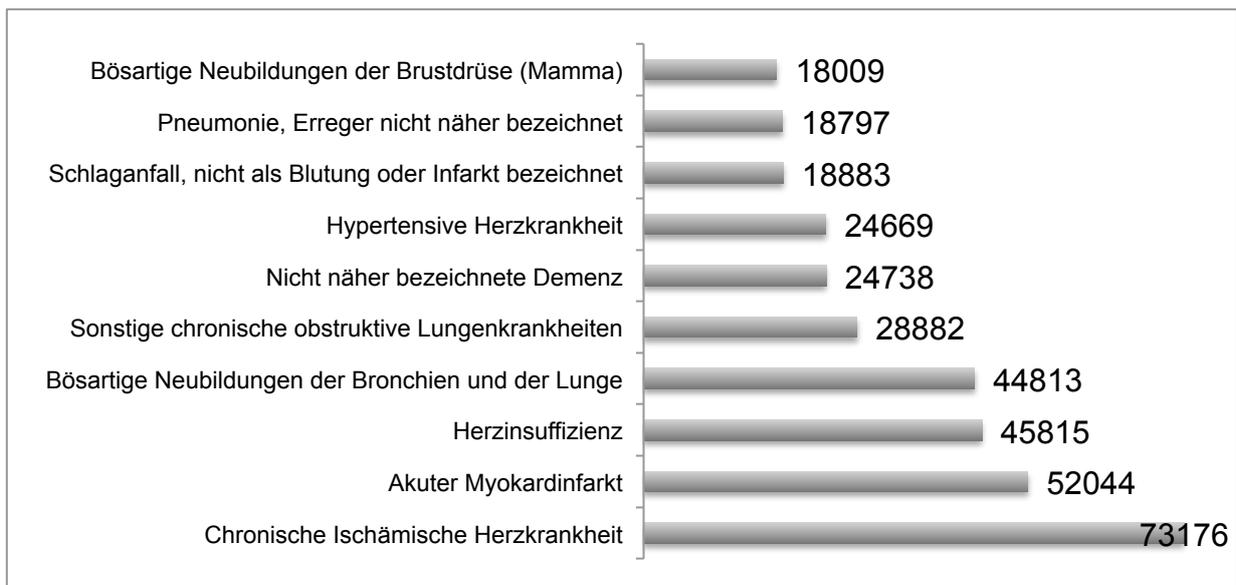
Interestingly, it was found that the creatinine that is included in the EuroSCORE II or the GFR using the Cockcroft-Gauck method, had a less accurate predictive significance than the cystatin C. It has been known for some time that the renal function can be used as a valid predictor for outcome and complications following a cardiac surgical intervention. The difference in the predictive significance of cystatin C and creatinine could be explained with the fact that cystatin C more closely mirrors the renal function and therefore offers a better prediction. This could also explain why the cystatin C on its own has a similar prognostic significance to the EuroSCORE II including its 18 parameters when looking to predict outcome and complications of post-cardiac interventions.

## 2 Einleitung

### 2.1 Einleitung

Kardiochirurgische Eingriffe sind aus dem heutigem Alltag nicht mehr wegzudenken und eine Prognose bezüglich ihrer möglichen Komplikationen und Mortalität für den Patienten gewinnt immer mehr an Bedeutung. Die chronisch-ischämische Herzkrankheit (8,2 %), die Herzinsuffizienz (5,1 %) und der Myokardinfarkt (5,8 %) führen die Todesursachenstatistik der registrierten Todesfälle in Deutschland (2013) an. Insgesamt lassen sich sechs von den häufigsten zehn Todesursachen den Herz-Kreislauf-Erkrankungen zuordnen [1].

**Abbildung 1: Todesursachen Bundesrepublik Deutschland 2013**



In der Vergangenheit war die operative Behandlung der genannten Erkrankungen eingeschränkt, aber durch medizinischen und technischen Fortschritt (Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine (HLM), Optimierung intensiv-medizinischer Versorgung, Veränderung und Weiterentwicklung der Operationstechniken, etc.) gehören Operationseingriffe an Herzkranzgefäßen und/oder Herzklappen heute zur tagtäglichen Routine an den Kliniken in Industrieländern.

Im Jahr 2013 wurden insgesamt 84.040 Herzoperationen mit HLM und 96.327 ohne durchgeführt. 74,6 % der Patienten waren 60 Jahre und älter und 66,0 % der am Herzen operierten waren Männer und 34,0 % Frauen [1].

Diese Daten verdeutlichen den Stellenwert einer herzchirurgischen Operation in der heutigen Gesellschaft.

## **2.2 Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen**

Man unterscheidet grundsätzlich allgemeine chirurgische Komplikationen, die allein durch die chirurgischen Maßnahmen (Hautschnitt, Präparation des Gewebes usw.) bedingt sind und bei jeder Art Eingriff auftreten können, von speziellen Komplikationen, die durch die speziellen Maßnahmen bei einer herzchirurgischen Operation bedingt sind. Eine häufige Komplikation ist das akute Nierenversagen (ANV). Zusätzlich kann es zu neurologischen Komplikationen (z. B. TIA, Schlaganfall), Herzinsuffizienz, pulmonaler Dysfunktion oder sogar zum Tod kommen [2].

Ein wesentlicher Triggerfaktor, der ein Auftreten postoperativer Komplikationen begünstigt, ist unter anderem die für die Durchführung des chirurgischen Eingriffs notwendige HLM [2].

### **2.2.1 Herz-Lungen-Maschine (HLM)**

Im Wesentlichen unterscheidet man zwei Operationsprinzipien: unter Einsatz der HLM oder das OPCAB-Verfahren (off-pump coronary artery bypass = Koronarbypass ohne Herz-Lungen-Maschine).

Die HLM wird als apparativer extrakorporaler Kreislauf definiert, da es unter Verwendung des Gerätes möglich ist, vorübergehend unter anderem die eigene Herz- und Lungenfunktion zu umgehen [3]. Hierbei wird das venöse Blut aus dem rechten Vorhof mittels Schwerkraft oder Unterdruck zur HLM transportiert.

Durch das Priming-Volumen (1,5-2 l) der HLM kommt es zur Hämodilution mit einem Abfall des Hämatokrits auf 20-25 % und dadurch zur erwünschten Verbesserung der Rheologie und damit der Organdurchblutung. Hiermit geht aber auch eine Verminderung der Konzentration der Gerinnungsfaktoren, der Thrombozyten und der physiologischen Antikoagulantien einher. Zudem nimmt die Sauerstofftransportkapazität des Blutes ab und kann bei starker Hämodilution zu einer kritischen Sauerstoffperfusion von Organen, insbesondere der Nieren, führen [4].

Mit Hilfe eines Wärmeaustauschers wird das Blut gekühlt, was ein Operieren in Hypothermie (18-22 °C) ermöglicht. Dadurch kann der Sauerstoffverbrauch unter anderem des Herzens und des Gehirns reduziert werden, so dass ein Operieren ohne Blutfluss für ca. 30 Minuten möglich wird [5]. Auf diese Weise nimmt die HLM Einfluss auf den Säure-Base-Haushalt.

### **2.2.2 Nebenwirkungen der HLM**

Mit dem Einsatz der HLM ergeben sich peri- und postoperative pathophysiologische Veränderungen, die teilweise einen erheblichen Einfluss auf den weiteren postoperativen Verlauf des Patienten haben.

Die HLM verursacht durch die thrombogene Wirkung der künstlichen Oberfläche eine Komplementsystemaktivierung, die eine Kapillarleckage auslöst und als Folge mit einer Verringerung des Serumalbumins einhergeht. Dies führt wiederum zu einem Abfall des onkotischen Drucks. Physiologisch bedeutet dies eine Volumenverschiebung zwischen den Kompartimenten mit Abnahme des Intravasalvolumens. Als Konsequenz kommt es zu einem intravasalen Volumenmangel mit entsprechend niedrigem Blutdruck und klinischen Ödemen. Dem resultierenden Blutdruckabfall wird meist mittels Volumengabe begegnet, wodurch es aber zu einer weiteren Expansion der Ödeme und ggf. auch zu einer Verschlechterung der respiratorischen Situation kommen kann.

Aufgrund der thrombogenen Wirkung der HLM und des chirurgischen Eingriffs an sich kommt es zur Aktivierung der Gerinnungskaskade, weshalb eine strikte Antikoagulation erforderlich ist. Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation durch die HLM findet eine Antagonisierung des Heparins mittels Protamin statt. Trotzdem ist der Verbrauch an Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten erheblich und es besteht postoperativ ein erhöhtes Blutungsrisiko bzw. eine Thrombopenieneigung. Die HLM gewährleistet zwar einen Blutfluss, allerdings mit einem verminderten arteriellen Mitteldruck (ca. 60 mmHg), woraus eine Minderperfusion der Nieren resultieren kann. Diese begleitet von einer verringerten Sauerstoffversorgung der tubulären Zellen, führt zu einem ischämischen Tubuluszellschaden [6].

Beim Einsatz der HLM kommt es zu einem vermehrten Anfall von Hämoglobin aufgrund der mechanischen Hämolyse und Myoglobin, das durch Zelluntergang bei einer Minderperfusion und mechanisch bzw. traumatisch im Zuge der Operation entsteht. Im Tubulussystem werden von beiden Molekülen Präzipitate gebildet, die in ihrer Wirkung, durch die Freisetzung von Sauerstoffradikalen oder aber renalen Zytokinen, nephrotoxisch sind und somit eine postoperative renale Schädigung begünstigen [7, 8].

Am Ende einer Operation unter Verwendung der HLM muss der Körper aus der ursprünglichen Hypothermie wieder erwärmt werden. Dies löst eine Vasodilatation aus, die wiederum einen systemischen Blutdruckabfall nach sich zieht. Dieser wird

noch dadurch verstärkt, dass das Blut mit der Oberfläche der HLM in Kontakt kommt und es hierdurch zu einer Mediator-vermittelten Vasodilatation kommt.

In der Summe treten beim Einsatz der HLM verschiedene Pathomechanismen auf, die als Ursache eines ANV in Frage kommen. Die Gefahr eines ANV steigt dabei mit dem Lebensalter des Patienten, einem bekannten Diabetes mellitus und dem Grad der bereits bestehenden renalen Funktionseinschränkung [9]. Außerdem korreliert die Dauer der Nutzung der HLM mit dem Auftreten eines postoperativen akuten Nierenversagens [10].

## **2.3 EuroSCORE**

Verschiedene präoperative Risikoscores wurden in der Vergangenheit entwickelt, um das postoperative Komplikations- und Mortalitätsrisiko vorhersagen zu können [11]. So etablierten sich international mehrere Risikoscores, wie zum Beispiel der Parsonnet-, Cleveland Clinic-, French- oder auch Pons-Score in der Herzchirurgie.

Das in europäischen Ländern mit am weitesten verbreitete Risikostratifizierungssystem in der Herzchirurgie ist der sogenannte European System for Cardiac Operative Risk Evaluation Score (EuroSCORE). Dieser zählte zum Zeitpunkt der Datenerhebung für die vorliegende Arbeit zu den am meisten gebräuchlichen Systemen der Herzchirurgie mit hohem Qualitätsstandard.

Diese Scores sollen eine objektive Bewertung der Qualität ermöglichen, bzw. Operateure und Kliniken vergleichbar machen und gleichzeitig zur Risikoabschätzung bezüglich postoperativer Komplikationen und der Mortalität dienen.

### **2.3.1 Additiver und logischer EuroSCORE**

Der EuroSCORE I wurde 1995 von Roques et al. als präoperativer Schätzwert entwickelt, um das peri- und postoperative Mortalitätsrisiko innerhalb von 30 Tagen nach einer Herzoperation zu berechnen.

Die Entwicklung des EuroSCORE basiert auf einer prospektiven, internationalen multizentrischen Studie mit mehr als 19.000 Patienten, behandelt in 128 Krankenhäusern in 8 europäischen Ländern [12], ergänzt um eine retrospektive Datenauswertung von mehr als 13.000 Patienten. Die Summe der Teilrisiken aller präoperativen Risikofaktoren für die postoperative 30-Tage-Letalität stellt den additiven EuroSCORE I dar. Der additive EuroSCORE I (Punktwert) entspricht dem postoperativen Mortalitätsrisiko in %. In den EuroSCORE I gehen letztlich 17

Risikofaktoren ein, die sich in allgemein-, kardial- und operationsabhängige Faktoren unterteilen lassen [13]. Die Validierung erfolgte dann prospektiv anhand von knapp 1.500 Patienten.

Ein Ergebnis im EuroSCORE I von 0 bis 2 bedeutet ein erniedrigtes Risiko für Komplikationen und somit ein Mortalitätsrisiko von 0,56-1,1 %. Die zweite Gruppe mit Punktwerten von 3 bis 5 wird als mittlere Risikoklasse bezeichnet (Mortalitätsrisiko: 2,62-3,51 %). Die Hochrisikoklasse mit Punktwerten von über 5 bildet die dritte Klasse (Mortalitätsrisiko: 10,25-12,16 %).

Punktwert	Risikogruppe	Mortalität (in Prozent)
0-2	Niedriges Risiko	0,56-1,1
3-5	Mittleres Risiko	2,62-3,51
≥6	Hohes Risiko	10,25-12,16

**Tabelle 1: Additiver EuroSCORE I Risikogruppen**

2003 überarbeiteten Roques et al. den additiven EuroSCORE und führten den logistischen EuroSCORE ein. Mit diesem sollte eine exaktere Einschätzung der Hochrisikogruppe bezüglich des postoperativen Mortalitätsrisikos erreicht werden. Dazu wurden die 17 Risikofaktoren mit einem Beta-Koeffizienten versehen, um mit Hilfe folgender Formel [12, 14-16]:

$$\frac{e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)}}{1 + e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)}}$$

die vorhergesagte Mortalität zu bestimmen. Dabei gilt:

- e ist der natürliche Logarithmus: e = 2,718281828.
- $\beta_0$  ist die Konstante der logarithmischen Beziehungsgleichung:  $\beta_0 = - 4,789594$ .
- $\beta_i$  ist der Koeffizient der Variablen  $X_i$ .
- $X_i = 1$  bei Vorliegen eines Risikofaktors,  $X_i = 0$  bei Nichtvorliegen eines Risikofaktors.

Bezüglich des Alters gilt  $X_i = 1$  bei einem Lebensalter < 60 Jahre; pro Lebensjahr ≥ 60 Jahre steigt  $X_i$  um 1 Punkt.

Erhobener Wert		Definition	Punkte	Logistischer Wert
<b>allgemeinabhängige Faktoren</b>				
Age	Alter	additiv ab 60-64 (1), 65-69 (2), 70-74 (3), usw.	(6)	0,0666354
Gender	Geschlecht	Weiblich	1	0,3304052
Renal impairment	Serum Kreatinin	>200 µmol/l präoperativ	2	0,6521663
Extracardiac arteriopathy	Extrakardiale Arteriopathie	Claudicatio, Karotisverschluss oder >50 % Stenose, vorausgegangener oder geplanter Eingriff an abdominaler Aorta, Extremitätenarterien oder Karotiden	2	0,6558917
Poor mobility	Neurologische Dysfunktion	Schwere Einschränkung der Beweglichkeit oder der täglichen Verrichtungen	2	0,841626
Previous cardiac surgery	Reoperation	Jede frühere Herzoperation, die mit einer Perikarderöffnung einhergegangen ist, ausgenommen Eingriffe während desselben stationären Aufenthaltes	3	1,002625
Chronic lung disease	COPD	Langzeittherapie mit Bronchodilatoren oder Steroiden	1	0,4931341
	Chronische Lungenerkrankung			
Active endocarditis	Aktive Endokarditis	Noch unter Antibiotikatherapie zum Operationszeitpunkt	3	1,101265
Critical preoperative state	Kritischer präoperativer Status	Präoperativer Zustand nach Kammertachykardieflimmern, Defibrillation, Wiederbelebung, Herzdruckmassage, Beatmung, Katecholamingabe, Einsatz der IABB oder akutes Nierenversagen (Angurie, Oligurie <10 ml/h)	3	0,9058132

<b>Kardiale Faktoren</b>				
Diabetes on insulin	Insulinpflichtiger Diabetes			
NYHA				
CCS class 4 angina	Instabile Angina	Gabe von intravenösen Nitraten bis zur Operation	2	0,5677075
LV function	LV-Dysfunktion	Mittelgradig eingeschränkte LVEF 30-50 %	1	0,4191643
		schlechte LVEF <30 %	3	1,094443
Recent MI	Kürzlicher Mykardinfarkt	<90 Tage	2	0,5460218
Pulmonary hypertension	Pulmonale Hypertonie	Systolischer Pulmonaldruck >60 mmHg	2	0,7676924
Urgency	Notfall	Operation vor Beginn des nächsten Werktages	2	0,7127953
<b>Operationsabhängige Faktoren</b>				
Weight of the intervention	Anzahl der Eingriffe	Größere kardiale Eingriffe anderer Art oder als Zusatz zur Bypassoperation		
isolated CABG				
single non CABG				
2 procedures			2	0,5420364
3 procedures				
Surgery on thoracic aorta	Eingriffe an der thorakalen Aorta	Ascendens, Bogen oder Descendens	3	1,159787
Postinfarct Septal rupture	Postinfarkts VSD	Septumsruptur	4	1,462009

**Tabelle 2: EuroSCORE I mit additiven und logistischen Werten**

Im Laufe der Zeit haben sich die Operationsverfahren weiterentwickelt und die postoperative Betreuung auf der Intensivstation ist optimiert bzw. verbessert worden. Beides hat gemeinsam zu einer postoperativen Mortalitätsratenreduktion geführt. Der EuroSCORE I überschätzt daher zunehmend die tatsächliche Mortalität. Deshalb erfolgte eine Weiterentwicklung des EuroSCORE I zum EuroSCORE II.

### 2.3.2 EuroSCORE II

Am 3. Oktober 2011 wurde bei der European Association for Cardio-Thoracic-Surgery (EACTS) und im April 2012 bei dem European Journal of Cardiothoracic Surgery der EuroSCORE II publiziert.

Im Vergleich zum EuroSCORE I wurden folgende Parameter im EuroSCORE II ergänzt bzw. neu evaluiert und gingen verändert ein:

- Anstelle des Serum-Kreatininwertes wird nun die renale Funktion verwendet, berechnet auf der Basis des Serum-Kreatininwertes anhand der Cockcroft-Gault-Formel.
- Die Operationsindikationen werden detaillierter erfasst und Eingriffe an der Aorta gehen nun gesondert ein.
- Das Vorliegen der Herzinsuffizienz wird nun auf der Basis der NYHA-Stadien differenziert, mittels Echokardiographie wird die erhobene linksventrikuläre Ejektionsleistung und auch die Höhe des pulmonalarteriellen Drucks berücksichtigt.
- Das Vorliegen eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus geht als neuer, zusätzlicher Faktor ein.

Die überarbeitete Version des im Internet zur Verfügung stehenden Berechnungsprogrammes EuroSCORE I wurde entsprechend angepasst, wobei auf der offiziellen Webseite (<http://www.euroscore.org>) beide Scores berechnet werden können.

#### 2.3.2.1 Parameter für EuroSCORE II

Zur Berechnung des EuroSCORE II sind Anamnese, klinische, laborchemische und apparative Untersuchungen notwendig, da z. B. das NYHA Stadium erfragt wird, neurologische Aspekte evaluiert werden, die Nierenfunktion bestimmt wird und die LV-Funktion oder das Ausmaß einer pulmonalen Hypertonie erfasst werden müssen.

In der folgenden Tabelle sind alle Parameter zusammengefasst, die erhoben werden müssen, um den EuroSCORE II zu berechnen.

Erhobener Wert	Definition	Methode
<b>allgemeinabhängige Faktoren</b>		
Alter		Anamnese

Geschlecht	Weiblich Männlich	Anamnese
Serum Kreatinin	Normal (GFR >85 ml/min) Moderat (GFR >50 & <85 ml/min) Schwer (GFR <50 ml/min) Dialyse (GFR <15ml/min)	Cockcroft-Gault Formel
Extrakardiale Arteriopathie	Claudicatio, A. carotis int. Verschluss oder Stenose 50 %, vorausgegangene oder indizierte Operation an der Aorta, den Arterien der unteren Extremität oder den Carotiden	Anamnese/ Vorbefund Sonographie
Neurologische Dysfunktion	Erkrankungen, die die Fortbewegung oder den Alltagsablauf einschränken	Anamnese/ Vorbefunde klinischer Befund
Reoperation	Ja Nein	Anamnese/ Vorbefund
Chronische Lungenerkrankung	Langzeitanwendung von Bronchodilatoren oder Steroiden	Anamnese/ Vorbefund, klinische Untersuchung Lungenfunktionstest
Aktive Endokarditis	mit andauernder Antibiotikatherapie	Vorgeschichte, Blutkultur
Kritischer präoperativer Status	Z. n. mechanischer Reanimation, Beatmung, präop. IABP, präop. katecholaminpflichtig, Nierenversagen, Oligurie <10ml/h, Kammertachykardie, Kammerflimmern, Asystolie	
Diabetes	Insulinpflichtig Ohne Insulin	HbA1c, Medikation
<b>Kardiale Faktoren</b>		
NYHA	NYHA 0 NYHA 1 NYHA 2 NYHA 3 NYHA 4	Anamnese
CCS class 4 angina		Anamnese
LV-Dysfunktion	Gut (LVEF >50 %) Moderat (LVEF 31-50 %) Schlecht (LVEF 21-30 %) Sehr schlecht (<20 %)	Echokardiografie
Kürzlicher Mykardinfarkt	< 90 Tage	Anamnese

Pulmonale Hypertonie	no Moderat (PAPsys 31-55 mmHg) Schlecht (PAPsys >55 mmHg)	Echokardiografie Herzkatheter
<b>Operationsabhängige Faktoren</b>		
Notfall	OP sofort oder vor Beginn des nächsten Arbeitstages	
Anzahl der Eingriffe	isolated CABG single non CABG 2 procedures 3 procedures	
Eingriffe an der thorakalen Aorta	Ja Nein	Anamnese/ Vorbefund

**Tabelle 3: Parameter für EuroSCORE II**

Ein Großteil dieser Parameter ist im Rahmen der Indikationsstellung und zur Operationsplanung ohnehin zu erheben. In Summe ist der Aufwand zur Berechnung des EuroSCORE II aber recht hoch, insbesondere wenn am Ende keine Operation durchgeführt wird, eben weil das operative Risiko höher als der potentielle Nutzen eingeschätzt wird.

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob eine Abschätzung des postoperativen Risikos für Komplikationen und Mortalität ggf. auch anhand eines einfacheren Scores oder gar auf der Basis eines einzelnen Parameters, z. B. eines Laborwertes möglich wäre.

In der Literatur wird die besondere Bedeutung der präoperativen Nierenfunktion für die Entstehung von postoperativen Komplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen hervorgehoben.

## **2.4 Akutes Nierenversagen (ANV)**

Das akute Nierenversagen liegt vor, wenn Ausscheidung und oder Entgiftungsfunktion rasch rückläufig sind.

Es wird unterschieden zwischen einem prä-, intra- und postrenalen akuten Nierenversagen und wird seit 2007 anhand der AKIN-Kriterien in drei Stadien eingeteilt.

Definition und Stadieneinteilung sind vereinfacht dargestellt [17].

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

**Tabelle 4: AKIN-Stadien**

Das akute Nierenversagen ist keine eigenständige Erkrankung, sondern vielmehr die Folge schwerer Grunderkrankungen wie man an den Risikofaktoren sehen kann. Außerdem ist es eine weitere wesentliche Komplikation nach größeren Operationen und im Besonderen nach kardiochirurgischen Eingriffen. Deshalb ist es relevant für das untersuchte Studienkollektiv und wird auch in der Literatur als Risikofaktor für diese Patienten genannt [18, 19].

Das Vorliegen eines postoperativen ANV hat einen wesentlichen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf des Patienten. So beschreibt Vieira, dass Patienten mit einem ANV eine längere Verweildauer auf der Intensivstation haben, länger einer invasiven Beatmung bedürfen und dass ein ANV mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert ist [20]. Somit werden die Risikofaktoren für das ANV, wie die präoperativ eingeschränkte Nierenfunktion, zu indirekten Risikofaktoren für z. B. eine längere Beatmungszeit [21].

#### **2.4.1 Parameter der renalen Funktion**

Nach kardiochirurgischen Eingriffen unter Einsatz der HLM ist das ANV eine der häufigsten Komplikationen [22]. Das postoperative ANV scheint dabei nicht nur auf die Mortalität während des Aufenthalts Einfluss zu nehmen, sondern auch gravierende Auswirkungen auf das Langzeitüberleben des Patienten zu haben [23]. Deshalb ist eine möglichst exakte präoperative Einschätzung der Nierenfunktion von essentieller Bedeutung und Bestandteil der präoperativen Risikostratifizierung, um das Patientenoutcome zu verbessern.

Die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) gibt das Gesamtvolumen des Primärharns an, das von allen Glomeruli beider Nieren zusammen in einer definierten Zeiteinheit gefiltert wird. Die GFR beträgt bei einem gesunden Erwachsenen im Durchschnitt 120 ml/min und nimmt im Alter physiologisch ab.

Im klinischen Alltag wird die GFR durch die Ermittlung der Kreatininclearance näherungsweise ermittelt. Mit Clearance (C) wird das Plasmavolumen bezeichnet, das pro Zeiteinheit von einer bestimmten Substanz befreit wird. Zur Bestimmung eines Glomerulumfiltrates ist es zum Beispiel notwendig diese zu bestimmen. Das Polysaccharid Inulin gilt hierbei als Goldstandard, da es im Glomerulus frei filtriert, und durch die Niere nicht sezerniert, rückresorbiert, synthetisiert oder metabolisiert wird. Dies ist aber methodisch relativ aufwendig.

Der endogene Marker Kreatinin entsteht im Muskelgewebe durch den Abbau von Kreatin. 10-40 % des im Urin ausgeschiedenen Kreatinins werden durch die Nierentubuli in den Primärharn sezerniert. Zur Clearancebestimmung erfolgt eine 24-Stunden-Urinsammlung. Anhand der Kreatininkonzentration in Serum und Urin sowie anhand des Urinvolumens lässt sich die Clearance dann berechnen.

Problematisch ist es, vom Serumkreatininwert auf die Clearance schließen zu wollen, da ein Anstieg der Serumkonzentration erst bei einer Nierenfunktionseinschränkung von mehr als 50 % auftritt, weshalb man von einem „Kreatinin-blinden Bereich“ spricht. Außerdem wird der Kreatininwert stark von Muskelmasse, Geschlecht, Rasse und Patientenalter beeinflusst.

Im klinischen Alltag wird aufgrund der besseren Durchführbarkeit zumeist auf eine Urinsammlung verzichtet und die Clearance mittels verschiedener Formeln abgeschätzt, die anhand der oben beschriebenen Einflussfaktoren entwickelt wurden.

Aktuell wird die Clearance nach CKD-EPI abgeschätzt, da die früher verwendeten Formeln bei bestehender Nierenfunktionseinschränkung oder ab dem 70. Lebensjahres nicht verwendet werden könnten.

Für den EuroSCORE II wurde die Clearance nach Cockcroft und Gault bestimmt. Hierbei gehen die Parameter Alter, Gewicht, Geschlecht und der Serum-Kreatininwert in die Berechnung der Kreatininclearance mit ein [24].

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

Die so erhaltene Clearance wird dann einer der 3 nachfolgenden Kategorien zugeordnet, die letztlich in die Berechnung des EuroSCORE II eingehen:

- on dialysis (regardless of serum creatinine level)

- moderately impaired renal function (50-85 ml/min)
- severely impaired renal function (<50 ml/min) off dialysis

Eine mögliche Alternative zur Bestimmung des Kreatinins ist das Cystatin C. Es ist ein kleines, nicht glykosyliertes Protein (13 kDa), aus der Familie der Cystein-Proteinase-Inhibitoren. Das Cystatin C ist ein niedermolekulares, basisches Protein, das aus 122 Aminosäuren aufgebaut ist und in einer konstanten Rate von allen kernhaltigen Körperzellen produziert wird [25].

Seine geringe Größe und ein basischer isoelektrischer Punkt sorgen dafür, dass Cystatin C im Glomerulum frei filtrierbar ist und im Nierentubulus nicht sezerniert wird. Außerdem wird Cystatin C zu über 99 % durch die Tubulusepithelzellen rückresorbiert, gelangt dann aber nicht in den Blutkreislauf, sondern wird von den Tubuluszellen abgebaut. Die Konzentration von Cystatin C ist daher ein guter endogener Filtrationsmarker mit einer größeren diagnostischen Sensitivität als das Serumkreatinin zu einer leichten Nierenfunktionseinschränkung.

Allerdings ist auch die Cystatin-C-Bestimmung nicht frei von Einflussfaktoren und gehört nicht zur Routinediagnostik. In der Literatur gibt es daher noch divergente Ansichten im Hinblick auf seine Wertigkeit im Vergleich zum Kreatinin [26, 27] Ein höherer Cystatin-C-Spiegel ist bei Rauchern, Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose), Glukokortikoidtherapie, rheumatoider Arthritis, Tumoren oder in der Schwangerschaft sowie bei Personen schwarzafrikanischer Herkunft bekannt. Außerdem ist die Cystatin-C-Bestimmung bis dato nicht standardisiert und teurer als die Bestimmung des Kreatinins.

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

Neben dem ANV kann postoperativ nach einer kardiochirurgischen Operation auch eine nicht-okklusive Darmischämie (NOD) als häufige Komplikation auftreten. Diese wird 1958 erstmals in der Literatur beschrieben. Hierbei kommt es innerhalb von wenigen Stunden zu einer Durchblutungsstörung mesenterialer Organe, insbesondere zu einer Ischämie des Dün- oder Dickdarms [28]. In der Folge kommt es zu einem Verlust der Schutzfunktion der Schleimhaut; intraluminale Bakterien können diese durchwandern, was sich klinisch meist im dem Bild einer schweren Sepsis widerspiegelt. Die Mortalität wird in der Literatur zwischen 50 % und 70 % angegeben.

Gehäuft tritt die NOD bei älteren Patienten mit verschiedenen Komorbiditäten wie einer Herzinsuffizienz [29] auf. Aber auch operative Faktoren, wie der Einsatz einer

intraaortalen Ballonpumpe [30] stellen Triggerfaktoren dar. Anhand einer Angiografie der Mesenterialgefäße erfolgt die Diagnose der NOD, wodurch gleichzeitig ihr Schweregrad abgeschätzt werden kann [31]. Über den zu diagnostischen Zwecken eingebrachten Katheter kann nach Bestätigung der Diagnose zu therapeutischen Zwecken eine mesenterial intraarterielle Papaverin-Infusion [32] oder Infusion von Prostaglandin E1 [33] erfolgen, was eine causale Therapieoption darstellt. In kleinen Studien scheint dieses Vorgehen mit einem deutlich besseren Überleben verbunden zu sein verglichen mit einer alleinigen Therapie der Sepsis.

Die vorliegende Studie war mit dem Ziel konzipiert, klinische und laborchemische Parameter als Risikofaktoren für postoperative Komplikationen zu identifizieren. Das wachsende Interesse und Aufklärungsbedürfnis der Bevölkerung spiegelt sich auch bei den Patienten wider. Immer mehr Patienten möchten möglichst genau über ihre Risiken aufgeklärt und informiert werden. Die Motivation ist einerseits ihr persönliches Risiko bei der Durchführung einer solchen Operation und andererseits, um verschiedene Kliniken zu vergleichen.

Aber auch für die Kliniken sind präoperativ die individuellen Risiken und das damit verbundene Operationsergebnis der Patienten von Bedeutung. Insbesondere steigende Kosten im Gesundheitswesen sowie Maßnahmen und Möglichkeiten der Eindämmung weiterer Kostensteigerungen haben eine immer wichtiger werdende Rolle in politischen und öffentlichen Diskussionen. Hierdurch erklären sich auch Bestrebungen, die sich mit der Erarbeitung und Entwicklung zuverlässiger, aussagekräftiger Werte zur individuellen präoperativen Risikoabschätzung befassen.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studie**

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer interdisziplinären Studie, die das Ziel hatte, präoperative Parameter als Risikofaktoren für postoperative Komplikationen bei Patienten, die sich einer kardiochirurgischen Operation unterziehen zu identifizieren. Sie wird als Kooperation zwischen der Klinik der Inneren Medizin (IV) für Nephrologie und der Klinik für Thorax- und Herzgefäß-Chirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) durchgeführt.

Von besonderem Interesse sind daher Eingriffe, die mit einem erhöhten Risiko für ein ANV assoziiert sind. Hierunter fallen insbesondere die Operationen unter Verwendung der HLM.

### **3.2 Studiendesign**

Es handelt sich um eine prospektive interdisziplinäre Beobachtungsstudie bei Patienten mit geplantem Eingriff unter Einsatz der HLM im Zeitraum Februar 2010 bis März 2011.

#### **3.2.1 Einschlusskriterien**

Es werden alle Patienten der Klinik für Thorax- und Herzgefäß-Chirurgie eingeschlossen, bei denen zwischen Februar 2010 und März 2011 ein operativer Eingriff mit geplantem Einsatz der HLM erfolgt, die älter als 18 Jahre sind und in die Teilnahme an der Studie einwilligen.

#### **3.2.2 Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen sind Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation nicht volljährig sind oder keine schriftliche Einwilligung gegeben haben. Entsprechend dem Ethik-Votum mit der Kennnummer Ha 199/09 müssen Patienten einwilligungsfähig sein und die Einwilligung vor Einschluss eingeholt werden. Vor diesem Hintergrund wird verständlich, weshalb überwiegend Patienten mit elektiven Eingriffen eingeschlossen werden konnten und nur in Ausnahmefällen auch Notfall-Operationen, die eigentlich als Hoch-Risiko-Eingriffe gelten.

Ausgeschlossen werden zudem alle Patienten mit Lungenoperationen (z. B. Tumor-Operationen, Lungentransplantationen).

### 3.3 Erhobene Parameter des peri- und postoperativen Verlaufs

Die Datenerhebung erfolgt anhand der Patientenunterlagen, wie der digitalen Krankenakten, der Intensivkurvenblätter oder Operationsberichten etc. Daher können bei manchen Patienten einzelne Parameter fehlen oder manche Aspekte nur unvollständig erhoben werden. Bei der Auswertung und Betrachtung werden daher ggf. nur diejenigen Patienten berücksichtigt, von denen die entsprechenden Informationen vollständig vorliegen. Bei einzelnen Parametern erfolgt eine statistische Berechnung. Wie dies erfolgt, wird für den betreffenden Parameter im Verlauf jeweils dargestellt.

Alle Patienten erhalten zum Zweck der Anonymisierung eine Identifikationsnummer, unter der alle erhobenen Daten gespeichert und mit welcher alle Blut- und Urinproben gekennzeichnet werden.

Die Datenspeicherung erfolgt mit Hilfe einer Access-Datenbank. Präoperativ werden die Daten wie Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht festgehalten, ebenso wie die relevanten Vorerkrankungen sowie Risikofaktoren, Medikationen und klinische und auch laborchemische Untersuchungsergebnisse. Ebenso fließen operative Aspekte wie der Eingriff, OP-Dauer, Dauer der HLM etc. ein.

Erfasst wird eine Vielzahl von zusätzlichen präoperativen Laborwerten zu Niere, Leber, Entzündung, Blutbild etc. Außerdem werden am ersten, dritten und zehnten postoperativen Tag Parameter des postoperativen Intensivaufenthaltes erfasst, wie z. B. SAPS II-Score, Beatmungsmodi, Transfusionsbedarf, Dialyse etc.

Auch am Tag der Entlassung aus dem Krankenhaus erfolgt eine Datenerhebung, die unter anderem die Entlassart (nach Hause, in eine Reha-Klinik) und die neue Medikation enthält.

Insgesamt werden in dieser Arbeit 76 klinische sowie Laborparameter je Patient untersucht.

Nähere Informationen siehe Tabelle 5

<b>Erhebungszeitpunkt</b>	<b>Daten</b>	<b>Kriterien</b>
stationärer Aufenthalt (retrospektiv)	Stammdaten	Geburtsdatum, Körpergröße, Körpergewicht, Aufnahme- und Operationsdatum, Entlassungsdatum, Geschlecht

	Präoperative Aspekte, Komorbiditäten	Angina pectoris, Dyspnoe, Karotisstenose, Niereninsuffizienz, pulmonale Hypertonie, Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Z. n. Bypassoperation, Z. n. Stentimplantation, Notfallindikation, chronische Lungenkrankheit, arterieller Hypertonus, Nikotinkonsum, Reanimationspflichtigkeit, Diabetes Mellitus, zerebrale Durchblutungsstörung, durchschnittlicher Stenosegrad Koronararterien, Anzahl der stenosierten Koronararterien, Einnahme Thrombozytenaggregationshemmer (ASS und Clopidogrel), linksventrikuläre Funktion
	Perioperative Aspekte und Parameter	Verwendung welcher Arterien, Verwendung von Venen, zentrale und periphere Anastomose, intraoperative Komplikationen, Operations-, ECC- und Ischämiezeit
	Postoperative Ereignisse und Parameter	Aufenthaltsdauer Intensivstation, Blutungsmenge, Blutkonserventransfusionen, CK und CK-MB, erneute Operation, Rhythmusstörungen, Wundheilungsstörungen, linksventrikuläre Funktion, Niereninsuffizienz, Myokardinfarkt, Komplikationen, Koronarangiographien, kardiale Entlassungsmedikation, Mortalität, zerebrale Durchblutungsstörung

**Tabelle 5: Datenerhebung**

### **3.4 Blut- und Urinentnahmeprotokoll**

#### **3.4.1 Materialgewinnung**

Die Blutentnahme und Probengewinnung erfolgt im Rahmen der medizinischen Versorgung. Die Analyse und Auswertung der Blutproben findet im Zentrallabor des UKS statt.

Die erste Blutentnahme (BE) wird präoperativ direkt nach der Anästhesieeinleitung im Operationssaal über einen bereits vorhanden Zugang (ZVK/arteriell) und die zweite BE am ersten postoperativen Tag zwischen 6.00 und 10.00 Uhr auf der Intensivstation (CH-01) auch über einen bestehenden arteriellen oder venösen Zugang durchgeführt. Die Urinprobe wird unsteril dem Dauerkatheter des Patienten entnommen.

Für den Fall, dass im weiteren postoperativen Verlauf Komplikationen auftreten und ein längerer Aufenthalt auf der Intensivstation nötig ist, werden weitere Proben am dritten und ggf. zehnten postoperativen Tag wie oben beschrieben entnommen.

### **3.4.2 Blutverarbeitung**

Ein Teil der Proben werden nicht direkt im Rahmen des klinischen Aufenthaltes ausgewertet, sondern für spätere Untersuchungen gelagert. Hierfür werden die Blutproben nach der Entnahme auf Eis gelegt und innerhalb einer Stunde nach der Abnahme für 10 Minuten bei 4 °C mit 2800 Umdrehungen/Minute in einem Modell der Firma Thermo Electron Corporation (Heraeus, Labofuge 400R Centrifuge, 760 W, Baujahr 2007) zentrifugiert, wobei für das Serum im Voraus eine 20-minütige Gerinnungszeit eingehalten wird, um so eine Trennung der einzelnen Blutbestandteile zu erzielen. Das weitere Abpipettieren des Probenmaterials erfolgt mit 1000 µl Pipetten der Firma Gilson (PIPETMAN® neo Seriennummer: DN51518 und DN51519) und Pipettenspitzen der Firma SARSTEDT (Biosphere®, Filter Tips No./REF 70.762.211, 1000 µl blue (sterile, non-pyrogenic, DNA-free, RNase-free, ATP-free) in Mirco tube 1,5 ml (Ref: 72.690.001 SARSTEDT) und Micro tube 2 ml (Ref: SARSTEDT).

### **3.5 EuroSCORE**

Der EuroSCORE spielt eine wesentliche Rolle im Rahmen der Datenauswertung. Allerdings wird der EuroSCORE II zu einem Zeitpunkt etabliert, als die Studie bereits begonnen hat, so dass retrospektiv nicht bei jedem Patienten alle relevanten Werte vorliegen. Besonders gilt dies für die LV-Dysfunktion und die pulmonale Hypertonie. Bei einigen Patienten ist es nicht möglich, im Rahmen der Aktenrecherche diese fehlenden Parameter zu finden, da diese letztlich nicht mittels der hierfür oft speziellen Untersuchungstechniken erhoben worden sind. Bei der Berechnung des EuroSCORE II werden beispielsweise 4 Kategorien der linksventrikulären Ejektionsfraktion angegeben. Liegt die Ejektionsfraktion (EF) nicht vor, wird für diesen Patienten der EuroSCORE mit jeder der vier möglichen Kategorien der EF errechnet und dann der Durchschnitt errechnet. Liegt auch kein rechtsventrikulärer systolischer Druck vor, wird analog vorgegangen. Fehlen beide Parameter, ergeben sich daher 12 Berechnungen, aus denen dann der durchschnittliche Wert einfließt. Bei einigen dieser so berechneten Scores dürfte eine Überschätzung, bei anderen eine Unterschätzung des Risikos bestehen.

Der EuroSCORE II errechnet die (geschätzte) postoperative 30-Tage-Mortalität. Die zu erreichenden Score-Werte können Werte von 0 bis 100 Prozent erreichen.

### **3.6 Endpunkte**

O'Neill definiert den primären Endpunkt als: „A clinical endpoint that provides evidence sufficient to fully characterize clinically the effect of a treatment in a manner that would support a regulatory claim for the treatment“ [34].

Die primären Endpunkte sind: Tod, ANV und NOD. Da der Endpunkt Tod seltener auftritt als im Vorfeld prognostiziert, wird zusätzlich noch ein gemeinsamer Endpunkt aus Tod und mindestens einem weiteren Endpunkt ANV und oder NOD definiert.

Von O'Neill werden sekundäre Endpunkte wie folgt definiert als: “additional clinical characterization of a treatment but could not, by itself, be convincing of a clinically significant treatment effect” [34].

Sekundäre Endpunkte sind Parameter des klinischen Verlaufs wie die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, auf Normal- und Intensivstation (IUC) oder auf der Intermediate Care (IMC) sowie die Beatmungsdauer.

#### **3.6.1 Akutes Nierenversagen**

Mit Hilfe der AKIN-Kriterien wird postoperativ die Diagnose ANV diagnostiziert. Dem Endpunkt ANV werden die Studienteilnehmer unabhängig vom Schweregrad und dem Vorliegen einer Dialyseindikation zugeteilt.

Die Notwendigkeit einer Dialyse ist dann gegeben, wenn anhand einer konservativen Therapie die Komplikationen des ANV nicht mehr zu kontrollieren sind. Hierzu zählen zum Beispiel: Hyperkaliämie, Hypervolämie oder klinische Symptome der Urämie bei Harnstoffwerten >150 mg/dl oder bei AKIN III mit steigenden Harnstoffwerten auch vor Erreichen der klinischen Urämie sowie bei Harnstoff >200 mg/dl.

Bei einer Urämie kann durch die reduzierte Ausscheidung von Wasserstoffionen eine metabolische Azidose entstehen, die wiederum eine Verteilungshyperkaliämie auslöst. Dies bedeutet, dass es zu einem Ausstrom von intrazellulärem Kalium in den Extrazellularraum kommt. Anhand dieses Beispiels wird verdeutlicht, wie es zu Überschneidungen bei der Indikationsstellung der Hyperkaliämie kommen kann.

Außerdem vermindert eine metabolische Azidose die Wirkung von Katecholamine, so dass sich in einigen wenigen Fällen hieraus bei ANV und ausgeprägter, therapieresistenter (Laktat-) Azidose eine Dialyseindikation stellen kann.

Selten kann es bei einem ANV auch zu einer Rhabdomyolyse kommen hierbei kommt es zu einer massiven Myoglobinfreisetzung aus der quergestreiften Muskulatur, die zur Schädigung der Nierentubuli und Tubuluszellen führt und eine Dialyse indiziert. In solchen Fällen wird anstelle der standardmäßig durchgeführten, pumpengetriebenen kontinuierlichen venovenösen Hämofiltration (CVVHD) eine kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration (CVVHDF) oder eine intermittierende Hämofiltration durchgeführt, um die Myoglobinlast effizient und effektiv abzusenken.

Als Standardverfahren wird eine CVVHD gewählt und bei dem verwendeten Hämodialysegerät handelt es sich um das „multiFiltrate CiCa“ von Fresenius®. Bei einer avisierten Dialysedosis von wenigstens 25 ml/kgKG/h ist bei Patienten <85 kg Körpergewicht (KG) der Blutfluss standardmäßig bei 100 ml/min und der Dialysatfluss bei 2000 ml/h. Es erfolgt eine proportionale Steigerung des Dialysat- und Blutflusses bei erhöhtem Körpergewicht. Je nach der Indikation wird ggf. eine Anpassung der Dialysedosis vollzogen, was insbesondere bei Hyperkaliämie oder einer schweren Azidose von Bedeutung ist.

Die notwendige Antikoagulation wird mittels der regionalen Citrat-Antikoagulation durchgeführt.

Im postoperativen Verlauf wird sowohl der Zeitpunkt des Dialysebeginns (in Stunden nach der Operation) wie auch die Dauer der Dialyse dokumentiert aber auch, ob die Dialysepflicht poststationär bestehen geblieben ist. Eine Erholung der renalen Funktion wird angesehen, wenn zum Zeitpunkt der Entlassung keine Dialysepflicht mehr besteht.

### **3.6.2 Non-okklusive Darmischämie**

Stellt sich der klinische Verdacht einer möglichen NOD, erfolgt systematisch eine Angiographie der Mesenterialgefäße. Mit Hilfe dieser Untersuchung wird ggf. die Diagnose bestätigt und kann dann eine Einteilung des Schweregrades anhand der radiologischen Kriterien erfolgen [31]. Die radiologisch gestützte Diagnose einer NOD wird als Erreichen dieses Endpunktes gewertet und ist unabhängig vom Schweregrad.

### 3.7 Statistische Auswertung

Alle Patientendaten werden in einer hierfür zuvor erstellten Microsoft Access© Datenbank erfasst. Die Datenanalyse und statistische Auswertung erfolgt mittels der Software SPSS® für Macintosh, Version 19.0, sowie Microsoft Excel®, 2011.

Es wird zwischen konstanten Variablen (Alter, Körpergewicht, Körpergröße, etc.), kategorischen Variablen (Geschlecht, Vorerkrankungen, etc.) und prä- und postoperativen Variablen unterschieden, welche mit unterschiedlichen Tests analysiert sind.

Die Auswertung der konstanten Variablen erfolgt anhand Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum oder Median. Zum Vergleich wird der Kruskal-Wallis-Test, auch H-Test genannt, angewendet. Dieser ist ein parameterfreier statistischer Test, mit dem durch eine Varianzanalyse getestet wird, ob unabhängige Stichproben hinsichtlich einer ordinalskalierten Variable einer gemeinsamen Population entstammen.

Um die kategorischen Variablen vergleichen zu können, wird der Chi-Quadrat-Test oder der exakte Fisher-Test angewendet. Unter dem Chi-Quadrat-Test – auch als  $\chi^2$ -Test bekannt – bezeichnet man in der mathematischen Statistik eine Gruppe von Hypothesentests mit  $\chi^2$ -verteilter Testprüfgröße. Hierbei werden besonders folgende Tests unterschieden:

- Verteilungstest oder Anpassungstest

Es wird geprüft, ob vorliegende Daten auf eine bestimmte Weise verteilt sind.

- Unabhängigkeitstest

Es wird geprüft, ob zwei Merkmale stochastisch unabhängig sind.

- Homogenitätstest

Es wird geprüft, ob zwei oder mehr Stichproben derselben Verteilung bzw. einer homogenen Grundgesamtheit entstammen.

Der exakte Fisher-Test liefert auch bei einer geringen Anzahl von Beobachtungen zuverlässige Resultate, da er im Gegensatz zum Chi-Quadrat-Test keine Voraussetzungen an den Stichprobenumfang stellt. Im Rahmen dieses Signifikanztestes wird der Schwerpunkt auf Unabhängigkeit in der Kontingenztafel gelegt.

Bei den zumeist dichotomen (ja/nein) oder kategorisierten prä- und postoperativen Variablen werden Häufigkeitstabellen verwendet.

Als statistisch signifikant wird Two-sided p-values  $<0,05$  angesehen.

Mittels Regressionsanalysen wird überprüft, ob ein Parameter einen unabhängigen Risikofaktor bzw. Prognosefaktor für einen Endpunkt darstellt. In der logistischen Regressionsanalyse wird eine Angleichung gegenüber potentiellen Einflussfaktoren vorgenommen, die an der entsprechenden Stelle dann jeweils aufgeführt werden.

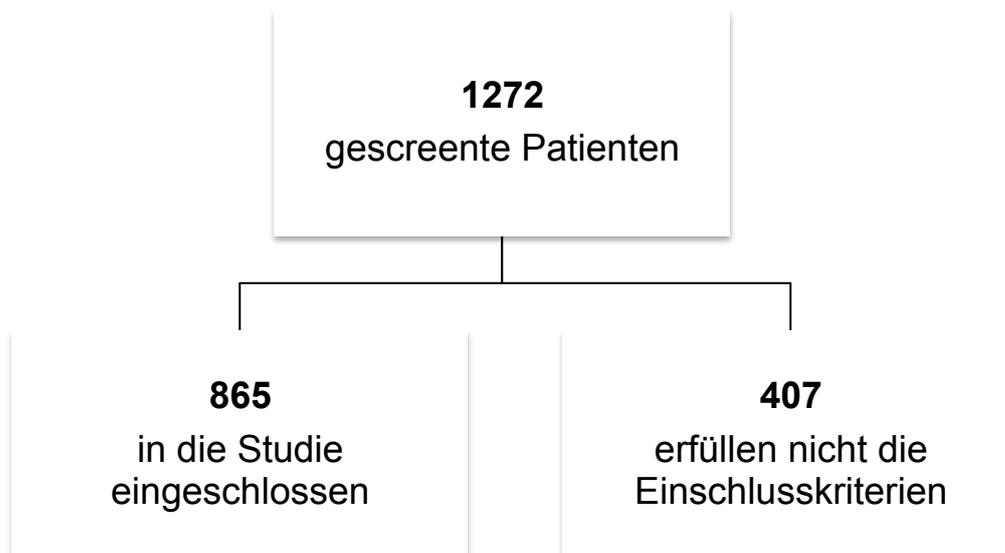
Die prädiktorische Wertigkeit der gefundenen Risikofaktoren zur Vorhersage der Endpunkte Tod, ANV und NOD sind mittels Receiver Operating Characteristic (ROC-)Analyse berechnet und als ROC-Kurve dargestellt bzw. Grenzwertoptimierungskurve für jeden Endpunkt erstellt und die Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Populationsbeschreibung

Im Zeitraum Februar 2010 bis zum März 2011 haben sich insgesamt 1272 Patienten einer kardiochirurgischen Operation mit geplantem Einsatz der HLM in der Herz- und Thoraxchirurgie am Universitätsklinikum des Saarlandes unterzogen. Davon haben 298 Patienten die Studienteilnahme verweigert und weitere 109 Notfallpatienten haben entsprechend des Ethikvotums nicht adäquat präoperativ aufgeklärt werden können und werden daher nicht in die Studie aufgenommen. 867 Patienten sind somit eingeschlossen worden. Im weiteren Verlauf sind 2 Patienten aufgrund fehlender Studieneignung ausgeschlossen worden, so dass letztlich 865 Patienten die Einschlusskriterien erfüllen.

Abbildung 2: Flussdiagramm zur Studienpopulation



#### 4.1.1 Studienpopulation und Ergebnisse

Das Durchschnittsalter der Studienpopulation liegt bei  $63,6 \pm 14,6$  Jahren. Hiervon waren 31,4 % Frauen und 68,6 % Männer.

Die hauptsächlich in die Studie eingegangenen Eingriffe sind bei 69,8 % der Patienten an den Herzklappen, bei 37,8 % eine Bypass-Operation und bei 29,0 % ein Eingriff im Bereich der Aorta. In 41,6 % der Fälle handelt es sich um einen Kombinationseingriff.

Die primären Endpunkte Tod, ANV und NOD treten in 3,12 %, 25,9 % und in 9,13 % auf.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie wird im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit die Prognose von Komplikationen und Outcome anhand des EuroSCORE im Vergleich zur präoperativen Nierenfunktion untersucht.

## 4.2 EuroSCORE

Die Berechnung des EuroSCORE erfolgt anhand der nachfolgend tabellarisch aufgeführten Parameter, die als Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen oder der postoperativen Mortalität angesehen werden. Das Auftreten dieser Parameter in der Gesamtpopulation ist dargestellt.

Erhobener Wert	Unterteilung	Häufigkeit (in Prozent)
<b>allgemeinabhängige Faktoren</b>		
Alter		Min 19 Jahre Max 88 Jahre
Geschlecht	Weiblich Männlich	272 (31,4 %) 593 (68,6 %)
Serum Kreatinin	Normal (GFR >85 ml/min)	368 (42,5 %)
	Moderat (GFR >50 ml/min & <85 ml/min)	337 (39,0 %)
	Schwer (GFR <50 ml/min)	153 (17,7 %)
	Dialyse (GFR <15 ml/min)	7 (0,8 %)
Extrakardiale Arteriopathie		87 (10,1 %)
Neurologische Dysfunktion		281 (32,5 %)
Reoperation		116 (13,4 %)
Chronische Lungenerkrankung		112 (12,9 %)
Aktive Endokarditis		22 (2,5 %)
Kritischer präoperativer Status		0
Diabetes	Insulin pflichtig	50 (5,8 %)
	Ohne Insulin	148 (17,1 %)
<b>Kardiale Faktoren</b>		
NYHA	NYHA 0	44 (5,1 %)
	NYHA 1	24 (2,8 %)
	NYHA 2	95 (11,0 %)
	NYHA 3	640 (74,0 %)
	NYHA 4	62(7,2 %)
CCS class 4 angina		44 (5 %)
LV-Dysfunktion	Gut (LVEF >50 %)	513 (59,3 %)
	Moderat (LVEF 31-50 %)	155 (17,9 %)
	Schlecht (LVEF 21-30 %)	31 (3,6 %)
	Sehr Schlecht (<20 %)	12 (1,4 %)
Kürzlicher Mykardinfarkt		55 (6,4 %)
Pulmonale Hypertonie	No	40 (4,6 %)
	Moderat (PAPsys 31-55 mmHg)	118 (13,6 %)

	Schlecht (PAPsys >55 mmHg)	59 (6,8 %)
<b>Operationsabhängige Faktoren</b>		
Notfall		0
Anzahl der Eingriffe	isolated CABG	170 (19,7 %)
	single non CABG	238 (27,5 %)
	2 procedures	230 (26,6 %)
	3 procedures	227 (26,2 %)
Eingriffe an der thorakalen Aorta		199 (23,0 %)

**Tabelle 6: Übersicht über Studienpopulation mit Euroscore relevanten Parametern**

Im Folgenden soll für jeden einzelnen Parameter untersucht werden, inwieweit tatsächlich ein Einfluss auf die Höhe des EuroSCORE II besteht, bzw. wie ausgeprägt dieser ist.

#### **4.2.1 Patientendaten und Komorbiditäten, die in den EuroSCORE II eingehen**

##### **4.2.1.1 Alter, BMI und Geschlecht**

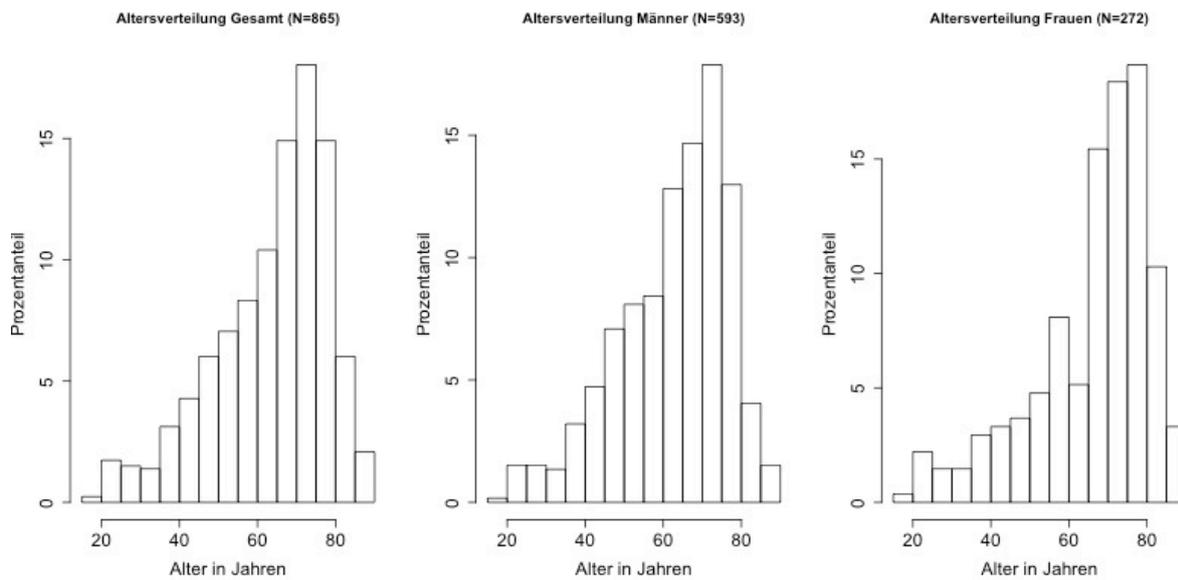
Das Durchschnittsalter der Studienpopulation liegt bei 63,6 Jahren. Das durchschnittliche Gewicht der Patienten liegt bei 82,3 kg bei einer mittleren Körpergröße von 171 cm. Hieraus lässt sich ein durchschnittlicher Body-Mass-Index (BMI) von 27,8 kg/m<sup>2</sup> errechnen.

<b>Parameter</b>	<b>Mittelwert+STD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
Alter	63,6 ± 14,6	19	88
Gewicht (in kg)	82,3 ± 15,6	40	143
Größe (in cm)	171 ± 9,5	145	202
BMI (in kg/m <sup>2</sup> )	27,8 ± 4,6	16,5	47,3

**Tabelle 7: Basisparameter**

Das Patientenkollektiv hat eine Geschlechterverteilung von 272/865 Frauen und 593/865 Männern. Prozentual entspricht das einem Anteil von 31,4 % Frauen und 68,6 % Männer.

**Abbildung 3: Alters-/Geschlechterverteilung**

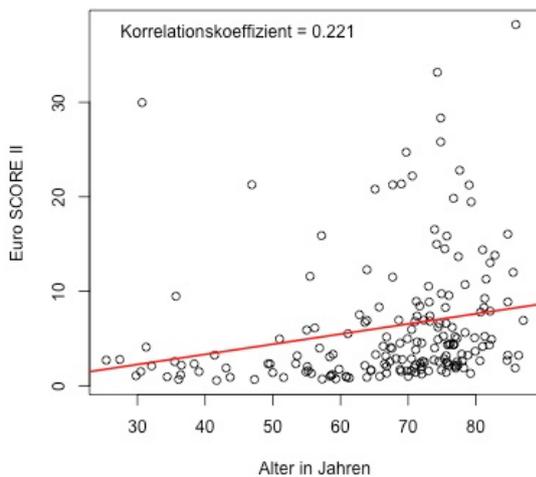


Die Abbildung 3 zeigt die Altersverteilung aller Patienten sowie der Verteilung für Männer und Frauen nochmals differenziert dargestellt. Diese Verteilung macht deutlich, warum der Durchschnitt (63,6 Jahre) und der Median (67,4 Jahre) der gesamten Studienbevölkerung deutlich unterschiedlich sind. Das Geschlechterverhältniss beträgt ca. 2:1 von Mann:Frau. Während sich das Durchschnittsalter nicht wesentlich unterscheidet (Frauen 63,8 vs. Männer 63,7 Jahre) liegt der Median bei Frauen bei 70,6 Jahre und bei Männern bei 65,5. Unabhängig vom Geschlecht ist eine Operation ab dem 80. Lebensjahr eher die Ausnahme (Männer: 4,0 % Frauen: 4,3 %).

#### **4.2.1.2 Einfluss von Alter, BMI und Geschlecht auf den EuroSCORE II**

Mit Hilfe einer Korrelationsanalyse wird der Zusammenhang von Alter und der Höhe des EuroSCORE II überprüft. Hierbei zeigt sich, dass das Alter die Höhe des EuroSCORE II beeinflusst, wie nachfolgend graphisch dargestellt.

**Abbildung 4: Einfluss des Alters auf die Höhe des EuroSCORE II**



In ähnlicher Weise werden, das Geschlecht und auch der BMI und ihr Einfluss auf das Ergebnis des EuroSCORE II untersucht. Hierbei zeigt sich, dass der BMI bzw. das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe des EuroSCORE II haben.

#### 4.2.1.3 Nierenfunktion

Zur Beurteilung der präoperativen Nierenfunktion wird im Rahmen der Studie routinemäßig das Kreatinin bestimmt und auf dieser Basis mittels Schätzformeln die entsprechende Clearance berechnet. Zum einen erfolgt eine Berechnung der eGFR nach CKD-EPI, zum anderen nach Cockcroft und Gault, da diese Formel bei der Berechnung des EuroSCORE II verwendet wird.

Cystatin C wird in der klinischen Routine nicht systematisch verwendet und liegt daher nicht bei allen Patienten vor. Bei insgesamt 721 Patienten ist im Zuge des präoperativen Settings aber Cystatin C bestimmt worden.

Parameter	Normbereich	Mittelwert ± STD	Minimum- Maximum	Anzahl (n)
<b>Kreatinin [mg/dl]</b>	<1,3 mg/dl (m)	1,1 ± 0,4	0,6-3,3	497
	<1,0 mg/dl (w)	1,0 ± 0,6	0,5-9,0	224
<b>Cystatin C [mg/l] (n=721 Patienten)</b>	<1,1 mg/dl	1,2 ± 0,5	0,4-3,7	721
<b>GFR Cockcroft &amp; Gault Formel [in ml/min]</b>	>90 ml/min	82,4 ± 33,7	6-231	852
<b>eGFR CKD-EPI-Formel [in ml/min]</b>	>90 ml/min	76,9 ± 20,1	9-146	852
<b>eGFR auf Basis des Cystatin C [in ml/min]</b>	>90 ml/min	72,5 ± 34,6	13-253	721

**Tabelle 8: Parameter zur Messung der renalen Funktion**

Präoperativ liegen die Retentionswerte im Mittel im oberen Normbereich oder knapp oberhalb der Norm. Die durchschnittliche eGFR liegt je nach Formel zwischen 72,5-

82,5 ml/min. Auffällig sind die recht hohen Standardabweichungen, die einerseits auf einer großen Spannweite der tatsächlich vorliegenden Clearances aller Patienten beruhen dürfte, andererseits aber auch auf Einflussfaktoren wie Alter, Gewicht bzw. BMI etc., zurückzuführen sein könnten.

Der Einfluss dieser eingehenden Korrekturfaktoren auf die Höhe der berechneten eGFR soll nachfolgend untersucht werden. Hierfür werden die Patienten anhand des BMI in drei Gruppen unterteilt: BMI <25, 25-30 und >30 kg/m<sup>2</sup>. Die durchschnittliche Clearance jeder Gruppe wird mit verschiedenen Formeln berechnet.

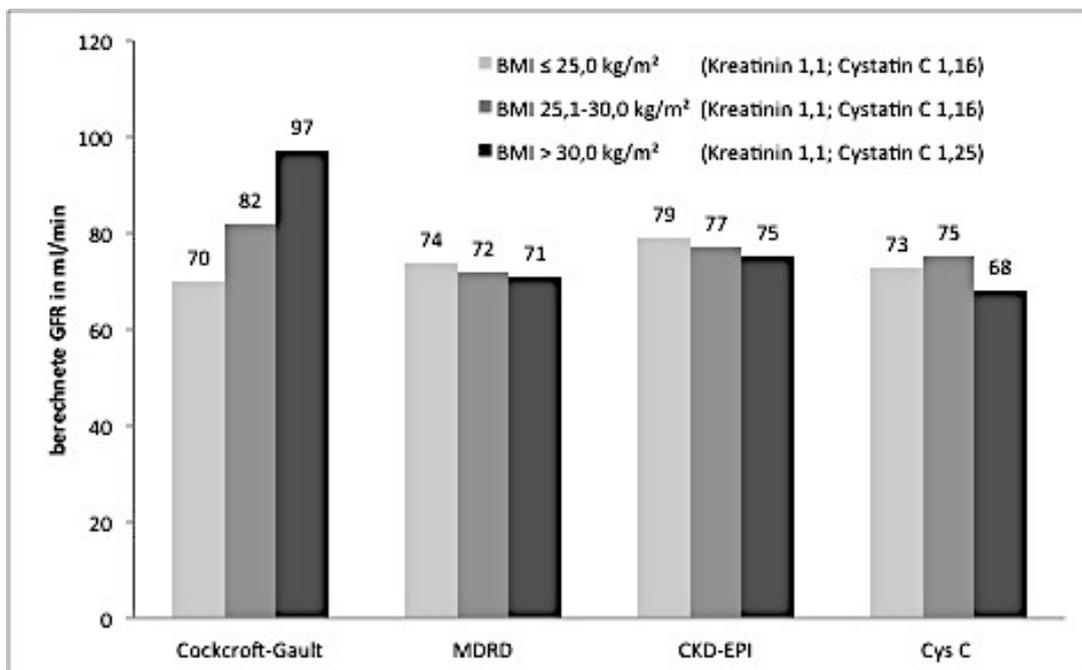
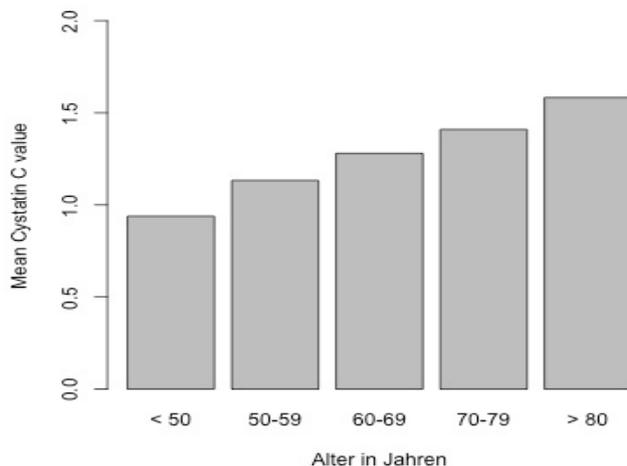


Abbildung 5: Abhängigkeit der GFR-Formeln vom BMI (n = 721)

Die berechneten GFR-Werte variieren zwischen den Formeln bei gleichem BMI um bis zu 29 ml/min (Cystatin C-Formel zu Cockcroft-Gault bei BMI >30 kg/m<sup>2</sup>), bei einem geringen BMI (≤25 kg/m<sup>2</sup>) liegen maximal 9 ml/min zwischen den berechneten Werten. Bei der GFR-Berechnung nach der Cockcroft-Gault-Formel besteht eine deutliche Abhängigkeit vom BMI.

Ungeachtet solcher mathematischer Effekte von Faktoren auf die Höhe der berechneten eGFR besteht ein negativer Einfluss des Alters auf die renale Funktion, wie unter Abbildung 6 dargestellt. Dies wird bei verschiedenen Formeln zur Berechnung der GFR entsprechend berücksichtigt. Allerdings ist die MDRD-Formel formal nur bis zum 70. Lebensjahr validiert.

**Abbildung 6: Einfluss des Alters auf die Nierenfunktion anhand des Cystatin C**



Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das Alter einen maßgeblichen Einfluss auf die Nierenfunktion hat. Ungeachtet hiervon ergibt sich bei der Berechnung der Clearance ein Einfluss des Alters aber auch des BMI auf die errechnete Nierenfunktion, was sich besonders deutlich bei der Formel nach Cockcroft und Gault zeigt. Diese wird zur Berechnung der Nierenfunktion bei der Ermittlung des EuroSCORE II verwendet.

In die Berechnung des EuroSCORE II geht die Nierenfunktion in Form von 3 Stufen ein: keine, moderate oder starke Einschränkung der renalen Funktion. In einer Korrelationsanalyse wird der Zusammenhang der renalen Funktion und der Höhe des EuroSCORE II untersucht. Hierbei zeigt sich keine signifikante Korrelation. Wenngleich die Notwendigkeit einer Dialyse positiv mit der Höhe des EuroSCORE II korreliert, ist dies nicht signifikant ( $R=0,88$ ,  $p=0,124$ ).

#### **4.2.1.4 Extrakardiale Arteriopathie**

Entsprechend der Definition des extrakardialen vaskulären Risikoprofils des Patienten liegt bei 87 (10,1%) Patienten präoperativ eine entsprechende Erkrankungen vor bzw. ist eine entsprechende Intervention im Vorfeld erfolgt.

Das Vorliegen einer solchen extrakardialen Arteriopathie korreliert mit der Höhe des EuroSCORE II (Korrelationskoeffizient  $R=0,574$ ,  $p<0,001$ ).

#### **4.2.1.5 Neurologische Dysfunktion**

Im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung liegt eine relevante neurologische Dysfunktion bei 11 Patienten (1,27%) vor. Die Höhe des EuroSCORE II korreliert in unserer Studienpopulation nur schwach mit dem Vorhandensein einer solchen neurologischen Dysfunktion, wobei diese Korrelation nicht das Signifikanzniveau erreicht ( $R=0,245$ ,  $p=0,164$ ).

#### **4.2.1.6 Reoperation**

Die Komplikations- und Morbiditätsrate steigt bei einem Zweiteingriff. Insgesamt handelt es sich bei 116 der Eingriffe (13,4%) um eine Reoperation. Die Indikationen hierfür sind meistens ein erneuter Bypass oder Klappenersatz. Es zeigt sich eine ausgeprägte Korrelation zwischen der Höhe des EuroSCORE II und einem Zweiteingriff ( $R=1,058$ ,  $p<0,001$ ).

#### **4.2.1.7 Chronische Lungenerkrankung**

112 Patienten (12,9%) im Patientenkollektiv erfüllen die Kriterien einer chronischen Lungenerkrankung entsprechend der Definition zur Berechnung des EuroSCORE II.

Von diesen besteht bei 63 Patienten (7 %) eine bekannte chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD: chronic obstructive pulmonary disease) und bei 6 Patienten (<1%) Asthma. Bei den verbleibenden 42 Patienten (4,9 %) wird im Zuge der präoperativen Abklärung ein Befund erhoben, der entsprechend der oben genannten Definition dazu führt, dass diese Patienten als „chronisch lungenkrank“ gewertet werden.

Es ergibt sich nur eine schwache Korrelation zwischen dem Vorhandensein einer chronischen Lungenerkrankung und der Höhe des EuroSCORE II auf der Basis unserer Studienpopulation ( $R=0,247$ ,  $p=0,126$ ).

#### **4.2.1.8 Aktive Endokarditis**

In die Berechnung des EuroSCORE II geht das Vorliegen einer Endokarditis ein. Rund 2,5 % der eingeschlossenen Patienten weisen diese Diagnose auf. Auf der Basis unserer Daten zeigt sich eine gute Korrelation zwischen dem Vorliegen einer Endokarditis und der Höhe des EuroSCORE II ( $R=0,569$ ,  $p<0,001$ ).

#### **4.2.1.9 Kritischer präoperativer Status**

Die Kriterien eines kritischen präoperativen Status erfüllt keiner der eingeschlossenen Patienten zum Operationszeitpunkt. Dies geht letztlich auf die Bedingungen des Ethikvotums zurück.

#### **4.2.1.10 Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus gilt allgemein als ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen. Bei 148 Teilnehmern der Studie (17,1 %) liegt ein Diabetes mellitus vor. Von diesen wird rund jeder Dritte (5,8 %) mit Insulin behandelt. Allerdings ergibt sich in unserer Studie nur eine schwache Korrelation zwischen der Höhe des EuroSCORE II und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus ( $R=0,068$ ,  $p=0,015$ ).

### **4.2.2 Kardiale Faktoren, die bei der Berechnung des EuroSCORE II eingehen**

#### **4.2.2.1 NYHA**

Insgesamt weisen 86,4% aller eingeschlossenen Patienten eine Herzinsuffizienz auf, wobei das durchschnittliche NYHA-Stadium bei III liegt.

In unserer Studie zeigt sich, dass eine Herzinsuffizienz mit der Höhe des EuroSCORE II korreliert. Dabei nimmt diese Korrelation mit dem Ausprägungsgrad der Herzinsuffizienz zu: NYHA II:  $R=0,021$ ,  $p=0,465$ , NYHA III:  $R=0,231$ ,  $p=0,037$  und NYHA IV:  $R=0,465$ ,  $p=0,001$ .

#### **4.2.2.2 CCS class 4 angina**

Bei der Berechnung des EuroSCORE II wird nur die CCS-Klasse 4 berücksichtigt. Im untersuchten Studienkollektiv leiden 44 Patienten (5%) an einer Angina der CCS-Klasse 4.

Trotz der klinischen Ausprägung und der Tatsache, dass alle diese 44 Patienten auch eine Herzinsuffizienz NYHA IV aufweisen, ergibt sich keine signifikante Korrelation einer CCS-4-Angina und der Höhe des EuroSCORE II ( $R=0,219$ ,  $p=0,128$ ).

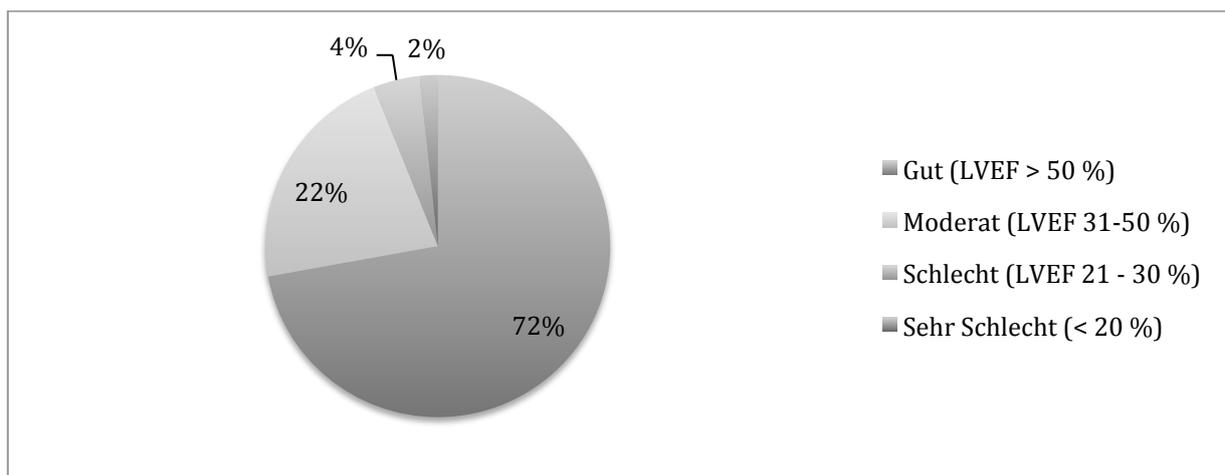
#### **4.2.2.3 Linksventrikuläre (LV) - Dysfunktion**

In der Regel erfolgt im Rahmen der präoperativen Routinediagnostik eine Echokardiographie, mit welcher u. a. die linksventrikuläre Auswurffraktion (LV-EF) bestimmt wird. In einigen Fällen wird die LV-Funktion auch mittels Lävokardiographie

im Zuge einer Herzkatheteruntersuchung bestimmt. Allerdings findet sich bei 154 der eingeschlossenen Patienten in den Unterlagen kein Ergebnis einer LV-Messung – diese sind daher nicht berücksichtigt worden.

Das in die Auswertung eingehende Studienkollektiv hat eine mittlere linksventrikuläre Auswurffraktion von 48,0 % ( $\pm 26,1$  %). Die durchschnittliche Herzleistung geht als „moderate Herzinsuffizienz“ entsprechend den Vorgaben zur Berechnung des EuroSCORE II ein.

**Abbildung7: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF)**



Die Linksventrikuläre Auswurfleistung korreliert mit der Höhe des EuroSCORE II, wobei mit abnehmender Pumpfunktion die Korrelation zunimmt: moderate Einschränkung ( $R=0,341$ ,  $p=0,002$ ); schlechte Pumpfunktion ( $R=0,811$ ,  $p<0,001$ ) und sehr schlechte Pumpfunktion ( $R=0,993$ ,  $p=0,001$ ).

#### **4.2.2.4 Kürzlicher Mykardinfarkt**

Ein oder mehrere Mykardinfarkte innerhalb von 90 Tagen vor einem kardiochirurgischen Eingriff sind ein Kriterium bei der Berechnung des EuroSCORE II. Bei 55 der eingeschlossenen Patienten (6,4 %) ist ein Herzinfarkt in den vorangegangenen 90 Tagen aufgetreten.

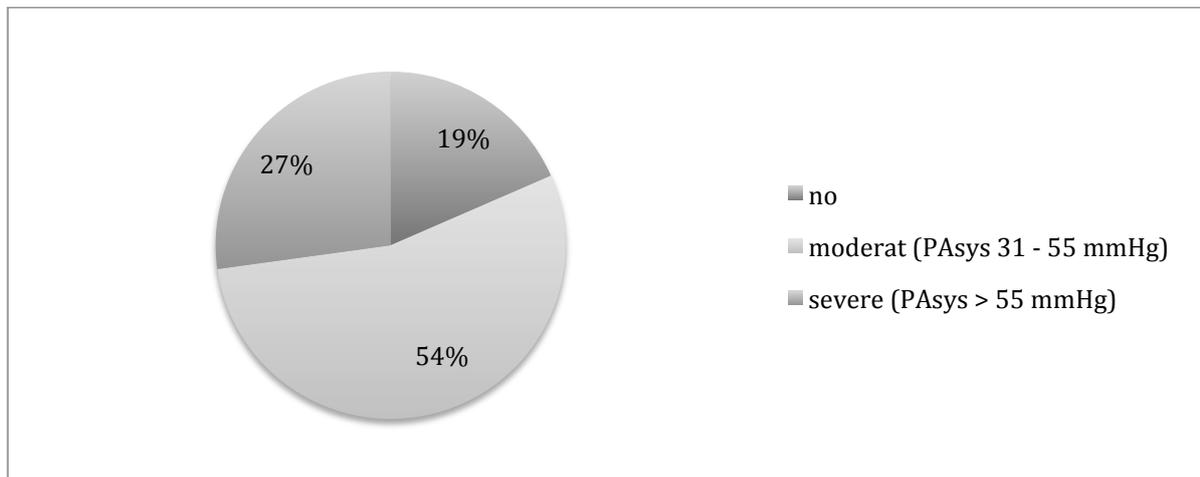
In unserem Patientenkollektiv ergibt sich keine signifikante Korrelation zwischen einem innerhalb von 90 Tagen präoperativ aufgetretenen Mykardinfarkt und der Höhe des EuroSCORE II ( $R=0,222$ ,  $p=0,262$ ).

#### **4.2.2.5 Pulmonale Hypertonie**

Entsprechend des invasiv oder echokardiographisch erhobenen, systolisch pulmonal

arteriellen Druckes (PAPsys) werden die Patienten, wie vom EuroSCORE II definiert, in drei Gruppen eingeteilt. Da dieser Wert zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bis 03/2011 für den damals berechneten EuroSCORE I nicht benötigt worden ist, liegt dieser Wert bei der Mehrzahl der Patienten nicht vor. Hierauf wird unter 3.2.2.6 detailliert eingegangen.

**Abbildung 8: Pulmonale Hyperthonie (mmHg)**



Bei der Mehrheit der Patienten kann eine moderate pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) nachgewiesen werden, bei rund einem Viertel eine ausgeprägte.

Wenngleich bei der Berechnung des EuroSCORE II drei Stufen der PAH unterschieden werden, ergibt sich nur für die höchste Stufe eine signifikante Korrelation mit der Höhe des EuroSCORE II (moderate PAH:  $R=0,171$ ,  $p=0,158$ ), schwere PAH:  $R=0,345$ ,  $p=0,037$ ).

#### **4.2.2.6 Berechnung bei fehlender EF und oder Angaben zur PAH**

Für all diejenigen Patienten, bei denen keine Angaben zur Pumpfunktion oder PAH vorliegen, erfolgt eine Berechnung des EuroSCORE II wie in Material und Methoden beschrieben.

Nimmt man nur diejenigen Patienten, bei denen alle Parameter vorliegen, ergibt sich ein mittlerer EuroSCORE II von 6,2 % ( $\pm 6,8$ ; 0,56-38,2 %).

Nachfolgend ist dies zunächst tabellarisch für alle Patienten dargestellt, bei denen die Angaben zur PAH fehlen.

EuroSCORE II		Mittelwert	Min	Max	STD	Median
fehlende Angabe zur Pulmonalen Hypertonie	<i>Pulmonary hypertension NO</i>	5,09	0,5	42,6	5,58	2,8
	<i>Pulmonary hypertension Moderat</i>	5,95	0,6	47,02	6,35	3,32
	<i>Pulmonary hypertension Severe</i>	6,88	0,71	51,28	7,14	3,93

**Tabelle 9: EuroSCORE II Berechnung bei fehlender Angabe zur PAH**

Alle Patienten, bei denen keine Angaben zur pulmonal arteriellen Hypertonie vorliegen, können auf Basis der Berechnungen einen EuroSCORE II von minimal 5,09 bis maximal 6,88 aufweisen, bzw. im Mittel ergibt sich somit ein EuroSCORE II von 6,0 % für diese Patienten.

Analog wird bei fehlender Angabe zur linksventrikulären Pumpfunktion vorgegangen. Hierbei ergeben sich vier Kategorien, wenn der EuroSCORE II berechnet wird, wie in Tabelle 10 veranschaulicht.

EuroSCORE II		Mittelwert	Min	Max	STD	Median
keine Angabe zur EF	LV function good (LVEF >50 %)	4,86	0,5	55,8	5,88	3,25
	LV function moderate (LVEF 31-50 %)	6,38	0,69	52,65	7,28	4,4
	LV function poor (LVEF 21-30 %)	9,6	1,12	64,55	9,82	7,01
	Severe LV dysfunction (LVEF 20 % or less)	10,9	1,7	37,11	8,31	8,47

**Tabelle 10: EuroSCORE II der Studienpopulation ohne Ejektionsfraktion und mit pulmonaler Hypertonie**

Alle Patienten, bei denen keine Angaben zur linksventrikulären Pumpfunktion vorliegen, können auf Basis der Berechnungen einen EuroSCORE II von minimal 4,86 bis maximal 10,90 aufweisen. Im Mittel ergibt sich bei diesen Patienten somit ein mittlerer „berechneter“ EuroSCORE II von 7,93 %.

Und für die Patienten, bei denen weder die EF noch Werte für die pulmonale Hypertonie bestimmt wurden ergeben sich insgesamt 12 verschiedene Möglichkeiten bei der Berechnung:

<b>EuroSCORE II</b>		Mittelwert	Min	Max	STD	Median
keine Angabe zu EF und Pulmonaler Hypertonie	<i>LV function good (LVEF &gt; 50 %) Pulmonary hypertension NO</i>	4,44	3,31	5,11	0,84	4,67
	<i>LV function moderate (LVEF 31-50 %) Pulmonary hypertension NO</i>	5,98	4,48	6,87	1,11	6,28
	<i>LV function poor (VEF 21-30 %) Pulmonary hypertension NO</i>	9,42	7,13	10,78	1,7	9,89
	<i>LV function very poor (LVEF 20 % or less) Pulmonary hypertension NO</i>	10,56	8,01	12,06	1,89	11,08
	<i>LV function good (LVEF &gt;50 %) Pulmonary hypertension Moderate</i>	8,78	0,8	31,83	8,81	6,01
	<i>LV function moderate (LVEF 31-50 %) Pulmonary hypertension Moderate</i>	9,81	1,1	40,11	8,47	7,7
	<i>LV function poor (LVEF 21-30 %) Pulmonary hypertension Moderate</i>	14,59	1,79	52,31	11,06	12,03
	<i>LV function very poor (LVEF 20 % or less) Pulmonary hypertension Moderate</i>	16,08	2,02	55,45	11,73	13,43
	<i>LV function good (LVEF &gt;50 %) Pulmonary hypertension Severe</i>	7,71	1,36	27,54	8,25	4,09
	<i>LV function moderate (LVEF 31-50 %) Pulmonary hypertension Severe</i>	9,99	1,85	34,25	10,29	5,53
	<i>LV function poor (LVEF 21-30 %) Pulmonary hypertension Severe</i>	14,6	2,99	46,03	13,86	8,74
	<i>LV function very poor (LVEF 20 % or less) Pulmonary hypertension Severe</i>	16	3,38	49,18	14,82	9,81

**Tabelle 11: Berechnung EuroSCORE II bei fehlenden Angaben zur Ejektionsfraktion und PAH**

Entsprechend den Berechnungen liegt der durchschnittliche EuroSCORE II bei minimal 4,44 und maximal 12,49 %. Im Durchschnitt ergibt sich für diese Patienten ein EuroSCORE II von 10,66 %.

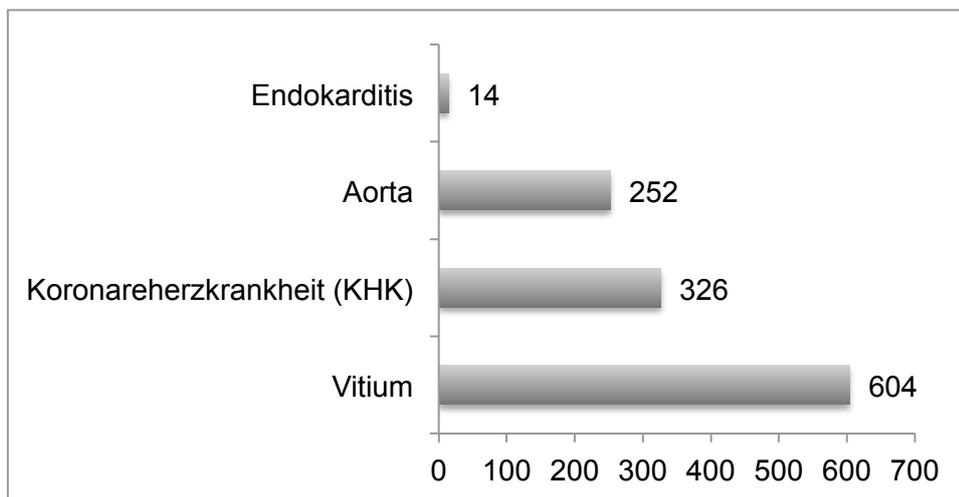
Vergleicht man den EuroSCORE II der Studienpopulation (n=865) mit dem Ergebnis all der Patienten, bei denen alle Parameter tatsächlich vorlagen, ergibt sich in beiden Fällen ein Wert von 6,2 %. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass im Einzelfall auftretende Abweichungen bei der „Berechnung“ des durchschnittlichen EuroSCORE II auftreten, dies aber mit Blick auf die Populationsgröße für das Gesamtergebnis ohne Einfluss bleibt.

### 4.2.3 Operationsabhängige Faktoren

Das Mortalitätsrisiko steigt mit der Komplexität des Eingriffs. Daher sind einfache Eingriffe (z. B. Bypass) von einem Kombinationseingriff (Bypass und Klappen-OP) zu unterscheiden. Als Hochrisikoeingriff gelten Operationen an der thorakalen Aorta. Die primären Operationsindikationen in dieser Studie sind Vitien und koronare Revaskularisationen, nur 3,4 % der Patienten haben eine Pulmonale Thrombemboliektomie (PTE). Bei 69,8 % der Patienten ist eine Rekonstruktion beziehungsweise ein Herzklappenersatz durchgeführt worden. Weitere 37,8 % der Patienten haben einen isolierten Koronararterien-Bypass (CABG) erhalten. In 41,6 % der Fälle handelt es sich um einen Kombinationseingriff. Bei 29,0 % der Patienten sind noch Eingriffe an der thorakalen Aorta durchgeführt worden, wie zum Beispiel der Ersatz der Aorta ascendes.

Bei der Berechnung des EuroSCORE erfolgt daher eine Gewichtung, wobei mit der Zahl der durchgeführten Eingriffe innerhalb einer Operation die Gewichtung ansteigt. Ein aortaler Eingriff wird zusätzlich separat nochmals berücksichtigt.

Abbildung 9: Operationsindikationen



Bei den 865 Patienten wird die oben dargestellte Anzahl an Eingriffen vorgenommen. Zu beachten ist, dass die Gesamtzahl höher als 865 liegt, da bei einigen Patienten kombinierte Eingriffe erfolgt sind.

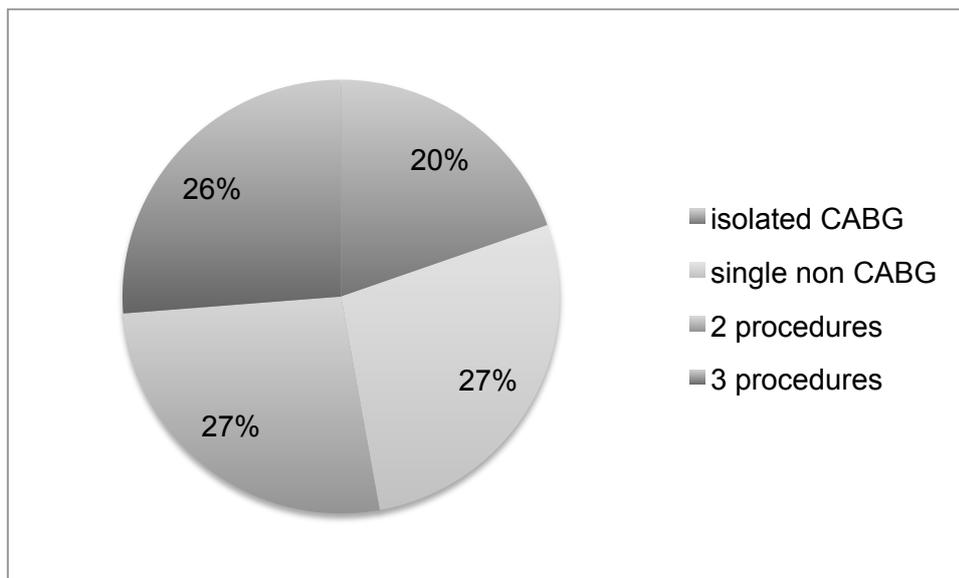
#### 4.2.3.1 Notfall

Wie bereits unter 3.1.1.9 erwähnt, werden keine Notfälle in die Studie eingeschlossen. Dieser Aspekt ist daher im Hinblick auf eine Korrelation mit der Höhe des EuroSCORE II nicht untersucht worden.

#### 4.2.3.2 Anzahl der Eingriffe

Bei der Anzahl der Operationseingriffe wird bei der Berechnung des EuroSCORE II unterschieden zwischen einem isolierten Koronararteriellen Bypass, einem einzigen, nicht-Koronararteriellen Bypass, zwei oder mindestens drei verschiedenen Eingriffen. Von den 865 Patienten haben 170 (19,7 %) Patienten einen isolierten Koronararterien-Bypass (CABG). 238 (27,5 %) einen isolierten Eingriff sowie 230 (26,6 %) einen Kombinationseingriff aus zwei Prozeduren und 227 (26,2 %) Patienten haben drei Eingriffe bekommen.

Abbildung 10: Anzahl der Eingriffe innerhalb einer OP



Es zeigt sich eine deutliche Zunahme der Korrelation von Anzahl der durchgeführten Eingriffe innerhalb einer Operation und der Höhe des EuroSCORE II – von keiner Korrelation beim „einfachen Eingriff“ bis zu einer sehr starken Korrelation beim Mehrfacheingriff (3 oder mehr:  $R=0,965$ ,  $p<0,001$ ). Ein aortaler Eingriff korreliert ebenfalls signifikant mit der Höhe des EuroSCORE II ( $R=0,651$ ,  $p=0,003$ ).

#### 4.2.4 Zusammenfassung

In den EuroSCORE II gehen insgesamt 18 Parameter ein, die als relevant für das Auftreten einer postoperativen Mortalität, bzw. von Komplikationen erachtet werden. In der nachfolgenden Tabelle sind diese Parameter sowie die Ergebnisse der Korrelationsanalyse unserer Studienpopulation im Hinblick auf die jeweilige Beeinflussung der Höhe des EuroSCORE II dargestellt.

Parameter	Korrelationskoeffizient	p-value	[95% confidence interval] .1	[95% confidence interval] .2
Alter	0,221	0	0,0155914	0,0414448
Geschlecht: weiblich	0,242	0,021	0,0327599	0,4065269
<b>Nierenfunktion</b>				
GFR 50-85 ml/min	0,322	0,308	0,0378021	1,246499
GFR = 50 ml/min	0,822	0,145	0,5756663	1,142785
Dialyse	0,88	0,124	0,0604159	0,5466901
<b>Extrakardiale Arteriopathie</b>	0,574	0	0,2184433	1,020461
<b>Neurologische Dysfunktion</b>	0,245	0,164	-0,0982564	0,5796927
<b>Reoperation</b>	1,058	0	0,8782539	1,358944
<b>chronische Lungenerkrankung</b>	0,247	0,126	-0,0528358	0,4301486
<b>Aktive Endokarditis</b>	0,569	0	0,3192458	0,7528079
<b>Diabetes</b>	0,068	0,015	0,0683887	0,6401611
<b>NYHA</b>				
NYHA II	0,021	0,465	-0,1798547	0,3939637
NYHA III	0,231	0,037	0,0185674	0,5731042
NYHA IV	0,465	0,001	0,2270763	0,8925095
<b>CCS class 4 angina</b>	0,219	0,128	-0,0641061	0,5093356
<b>LV-Dysfunktion</b>				
Moderat (LVEF 31-50 %)	0,341	0,002	0,1119773	0,518153
Schlecht (LVEF 21-30 %)	0,811	0	0,5147614	1,102058
Sehr schlecht (<20 %)	0,993	0,001	0,3628227	1,506561
<b>kürzlicher Myokardinfarkt</b>	0,222	0,262	-0,1141646	0,4199531
<b>Pulmonale Hypertonie</b>				
Moderat (PAPsys 31-55 mmHg)	0,171	0,158	-0,0693812	0,4271611
Schlecht (PAPsys >55 mmHg)	0,345	0,037	0,0205318	0,6777632
<b>Anzahl der Eingriffe</b>				
single non CABG	-0,039	0,966	-0,2806434	0,293067
Weight of procedure 2	0,499	0	0,3035975	0,800698
Weight of procedure 3+	0,965	0	0,6855206	1,259386
<b>Eingriffe an der thorakalen Aorta</b>	0,651	0,003	0,2192097	1,086231

**Tabelle 12: Einfluss auf EuroSCORE II**

Im Hinblick auf die Höhe des EuroSCORE II scheint die renale Funktion keine allzu große Bedeutung zu besitzen, denn das Signifikanzniveau wird nicht erreicht. Bedeutsam hingegen scheinen Reoperationen, Endokarditen oder auch extrakardiale Arteriopathien zu sein. Die Anzahl der Indikationen und die Komplexität des Eingriffs haben ebenfalls einen Einfluss auf die Höhe des EuroSCORE II. Die gemessene linksventrikuläre Herzfunktion und die entsprechende klinische Einteilung (NYHA-Klassifikation) sind umso bedeutsamer, je ausgeprägter die Herzinsuffizienz ist. Ganz

ähnlich verhält es sich bei der pulmonalen Hypertonie, wobei hier nur die schwere Form (PAPsys >55 mmHg) Signifikanzniveau erreicht.

Zusammengefasst kann auf der Basis unserer Studienpopulation die Wahl aller in den EuroSCORE II eingehenden Parameter nur bedingt nachvollzogen werden.

### 4.3 Vorhersagequalität des EuroSCORE II

Auf der Basis des EuroSCORE II ergibt sich eine vorhergesagte durchschnittliche Mortalität von 6,2 %. Diese übertrifft die beobachtete um fast das Doppelte. Anhand des EuroSCORE wird das Mortalitätsrisiko in niedrig (0-10 %), mittel (10-20 %) und hoch ( $\geq 20$  %) eingeteilt.

716 Patienten gehören entsprechend der Berechnungen zur Gruppe mit einem niedrigen Mortalitätsrisiko, von denen 2,2 % verstorben sind. 98 Patienten werden dem mittleren Mortalitätsrisiko zugeordnet; 6,12 % von diesen sind verstorben. Von den 51 Hochrisikopatienten sind 5 verstorben (9,8 %).

Es zeigt sich, dass ungeachtet der Klassifikation des präoperativen Mortalitätsrisikos die beobachtete Mortalitätsrate unterhalb der vom EuroSCORE II prognostizierten liegt.

Die bisherigen Angaben beziehen sich auf die letzte Version des EuroSCORE und zwar den EuroSCORE II, der seit 2012 verwendet wird. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie wurde der EuroSCORE I verwendet. Der Vollständigkeit halber soll an dieser Stelle daher auch die Vorhersagequalität des EuroSCORE I dargestellt werden.

Mit dem logistischen EuroSCORE I ergibt sich ein Mittelwert der vorausgesagten 30-Tage-Mortalität von 9,3 % (STD  $\pm 10,6$ ; Min: 0 und Max: 83,75 %). Wie beim EuroSCORE II wird das Mortalitätsrisiko in 3 Gruppen unterteilt.

<b>Logistischer EuroSCORE I</b>	<b>vorausgesagte 30-Tage-Mortalität</b>	<b>tatsächlich verstorben</b>
Gruppe I (0-4,39 %)	38,5 % n=333	0,23 % n=2
Gruppe II (4,40-8,79 %)	28,21 % n=244	0,47 % n=4
Gruppe III (>8,80 %)	33,29 % n=288	2,31 % n=20
Gesamt	n=865	3,1 %

**Tabelle 13: Logistischer EuroSCORE I der Studienpopulation**

Die vorhergesagte Mortalität des EuroSCORE I liegt höher als mit dem EuroSCORE II vorhergesagt (9,3 % vs. 6,2 %). Die tatsächliche Mortalität liegt aber bei 3,1 %.

In den Kapiteln 3.1 bis 3.3 wurde dargestellt, welche Parameter in den EuroSCORE II eingehen sowie deren Einfluss auf das errechnete Risiko. Zudem wird auf der Basis des Studienkollektivs dargestellt, inwieweit eine Abweichung besteht zwischen der vorhergesagten 30-Tage-Mortalität und der tatsächlich aufgetretenen.

In den nachfolgenden Teilen soll nun untersucht werden, inwieweit präoperativ erhobene Parameter zur Abschätzung des postoperativen Komplikations- und Mortalitätsrisikos geeignet sein könnten. Diese Parameter sollen dann bezüglich ihrer prognostischen Wertigkeit mit dem EuroSCORE II verglichen werden.

#### 4.4 Postoperative Mortalität und Komplikationen

Endpunkte der Studie waren die Mortalität, das Auftreten eines akuten Nierenversagens, die postoperative Dialysepflicht und die non-okklusive Darmischämie. Postoperativ haben 25,9 % der Patienten ein ANV entwickelt. Insgesamt 6,36 % der Patienten sind postoperativ dialysepflichtig. Bei 9,13 % der Patienten tritt postoperativ eine NOD auf und insgesamt 3,12 % der Patienten sind innerhalb von 30 Tagen verstorben.

Das Auftreten von Komplikationen, insbesondere aber die Mortalität ist im Vorfeld höher eingeschätzt worden. Die tatsächlich geringer aufgetretenen Ereignisse machen die statistische Auswertung schwierig, so dass zur Berechnung mancher Aussagen der Tod mit den Endpunkten ANV und NOD kombiniert wurde.

N	ANV	HD	NOD	Tod	Tod + ANV	Tod + NOD
865	25,90 %	6,36 %	9,13 %	3,12 %	26,94 %	10,29 %

Tabelle 14: Häufigkeit von schwerwiegenden postoperativen Komplikationen in Prozent

Nachfolgend soll untersucht werden, welche Faktoren das Auftreten postoperativer Komplikationen oder der Mortalität beeinflussen.

##### 4.4.1 Risikofaktoren für Mortalität und Komplikationen

In einem ersten Schritt werden mittels univariater Analyse der Einfluss prä- und perioperativer Parameter für das Auftreten postoperativer Komplikationen oder Mortalität untersucht. Von den insgesamt 74 untersuchten Parametern können 15 als signifikant hierfür identifiziert werden, wie nachfolgend tabellarisch dargestellt,

bezogen auf die gewählten Endpunkte. Der Einfluss dieser 15 Parameter auf den EuroSCORE II ist ebenfalls dargestellt.

Parameter	ANV	HD	NOD	Tod	EuroSCORE II
Alter	0	0	0	0	0,029
Cystatin C	0	0	0	0	0,467
Kreatinin	0	0,024	0,022	0,029	<0,001
Harnstoff	0	0	0	0	0
proBNP	0	0,039	0,025	0,311	0
OP-Dauer	0	0	0	0	0
HLM-Dauer	0	0	0	0	0
Klemmzeit	0	0,001	0	0	0
Beatmungsdauer	0	0	0	0	0
Sinusrhythmus	0	0,012	0,008	0,043	0
NOD	0	0		0	0
ANV			0	0	0
KST-Dauer	0,144	0,04	0,138	0,115	0
♂	0,534	0,125	0,165	0,008	0,326
BMI	0,662	0,947	0,788	0,533	0

**Tabelle 15: Univariate Faktorenanalyse signifikanter Parameter für das Auftreten der dargestellten Ereignisse und die Höhe des EuroSCORE II, gezeigt wird der P-Wert**

Einige Parameter können als Risikofaktoren für alle Endpunkte identifiziert werden, wie beispielsweise das Kreatinin, Cystatin C oder das Alter. Wenngleich Cystatin C einen Einfluss auf die Endpunkte hat, scheint dies nicht für die Höhe des EuroSCORE II zuzutreffen. Von diesen 15 Parametern ergibt sich nur bei zweien kein signifikantes Ergebnis für den EuroSCORE II: das Cystatin C und das männliche Geschlecht. 0 der 15 Parameter ergeben sowohl im Hinblick auf alle Endpunkte wie auch für den EuroSCORE II ein signifikantes Ergebnis.

In einem zweiten Schritt werden dann alle 74 untersuchten Parameter im Rahmen multivariater Analysen untersucht. Hierbei sollen diejenigen Parameter identifiziert werden, die als unabhängige Faktoren einen Einfluss auf die Endpunkte haben. Die entsprechenden Ergebnisse sind nachfolgend tabellarisch der besseren Übersicht wegen dargestellt.

**Multivariate (Binary Logistic Regression)**

<b>ANV</b>	<b>p-Value</b>	<b>Exp(B)</b>	<b>95 % CI</b>	<b>Oberes Ende des Konfidenzintervalls</b>
Alter	0,001	1,036	1,014	1,058
Beatmungsdauer	0	1,011	1,005	1,018
Cystatin C	0,001	2,33	1,388	3,912
KHK	0,008	1,838	1,176	2,873
Klemmzeit	0,003	1,013	1,005	1,022
NOD	0,002	4,964	1,767	13,045
Leukozyten	0,045	1,048	1,001	1,098

**Univariate**

<b>ANV</b>	<b>p-Value</b>	<b>Exp(B)</b>	<b>95 % CI</b>	<b>Oberes Ende des Konfidenzintervalls</b>
GGT	0	1,005	1,002	1,007
proBNP	0	1	1	1

**Tabelle 16: Multi- bzw. univariate Faktorenanalyse bezüglich ANV**

**Multivariate ( Binary Logistic Regression)**

<b>HD</b>	<b>p-Value</b>	<b>Exp(B)</b>	<b>95 % CI</b>	<b>Oberes Ende des Konfidenzintervalls</b>
AKIN	0,002			
AKIN (2)	0	22,495	4,1	123,406
ASS	0	16,534	4,328	63,172
Harnstoff	0,001	1,052	1,022	1,083
HB	0,019	0,674	0,484	0,938
NOD	0	19,267	4,706	78,882

**Univariate**

<b>HD</b>	<b>p-Value</b>	<b>Exp(B)</b>	<b>95 % CI</b>	<b>Oberes Ende des Konfidenzintervalls</b>
Alter	0	1,079	1,039	1,121
Cystatin C	0	4,487	2,632	7,65
GGT	0,013	1,004	1,001	1,007
proBNP	0,038	1	1	1

**Tabelle 17: Multi- bzw. univariate Faktorenanalyse bezüglich HD**

**Multivariate ( Binary Logistic Regression)**

<b>NOD</b>	<b>p-Value</b>	<b>Exp(B)</b>	<b>95 % CI</b>	<b>Oberes Ende des Konfidenzintervalls</b>
Albumin	0,007	0,839	0,738	0,954
Alter	0,027	1,059	1,007	1,115
ANV	0,002	98,076	5,452	1764,322
Beatmungsdauer	0	1,014	1,009	1,02
HLM-Dauer	0,013	1,012	1,002	1,021
Statine	0,023	2,927	1,163	7,369

**Univariate**

<b>NOD</b>	<b>p-Value</b>	<b>Exp(B)</b>	<b>95 % CI</b>	<b>Oberes Ende des Konfidenzintervalls</b>
Cystatin C	0	4,598	2,963	7,134
proBNP	0,025	1	1	1

**Tabelle 18: Multi- bzw. univariate Faktorenanalyse bezüglich NOD**

**Multivariate ( Binary Logistic Regression)**

<b>Tod</b>	<b>p-Value</b>	<b>Exp(B)</b>	<b>95 % CI</b>	<b>Oberes Ende des Konfidenzintervalls</b>
ANV	0,001	2534,794	21,954	292669,08
Geschlecht	0,007	12,054	1,945	75,695
HB	0,036	0,51	0,272	0,956
Kreatinin	0,004	65,548	3,669	1171,173
NOD	0,002	33,743	3,674	309,92
OP-Dauer	0	1,02	1,01	1,03

**Univariate**

<b>Tod</b>	<b>p-Value</b>	<b>Exp(B)</b>	<b>95 % CI</b>	<b>Oberes Ende des Konfidenzintervalls</b>
Alter	0	1,085	1,038	1,134
Cystatin C	0	4,072	2,257	7,326

**Tabelle 19: Multi- bzw. univariate Faktorenanalyse bezüglich Tod**

Für einzelne Endpunkte sind verschiedene Parameter als unabhängige Risikoparameter identifiziert worden, z. B. die Klemmzeit für das Auftreten eines postoperativen ANV.

Interessanterweise scheinen die Operationsdauer oder die Einsatzzeit der HLM keine unabhängigen Risikofaktoren für die Entwicklung eines ANV zu sein, die HLM-Zeit aber für eine NOD, die OP-Dauer hingegen für die Mortalität.

Vergleicht man die hier beschriebenen signifikanten Faktoren für die Komplikationen und die 30-Tage-Mortalität mit denen, die in die Berechnung des EuroSCORE II eingehen, so ergeben sich letztlich nur wenige Überschneidungen: das Alter und die Nierenfunktion.

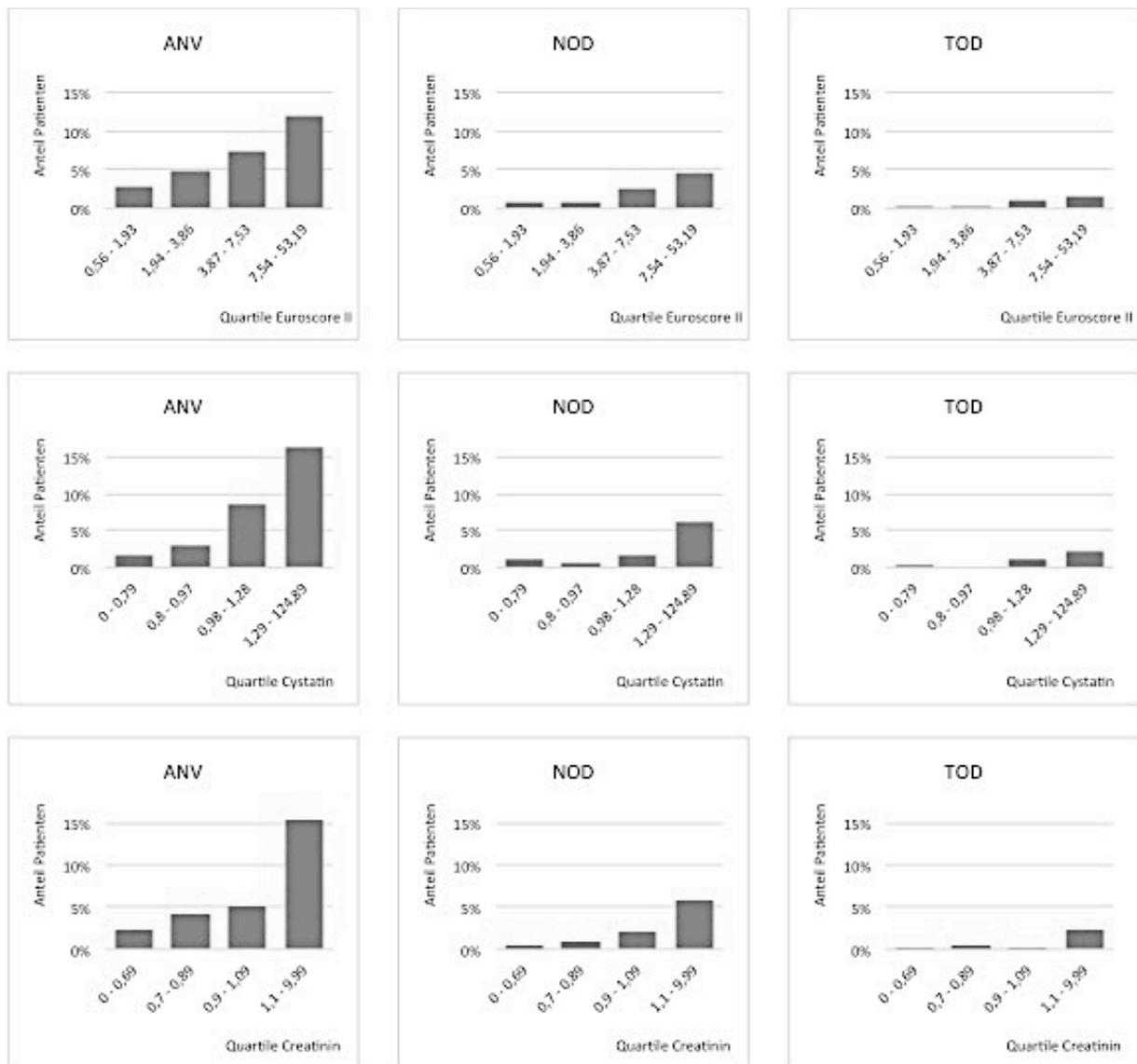
Zusammenfassend ist nur ein kleiner Teil der in den EuroSCORE II eingehenden Parameter als unabhängiger Risikoparameter für Mortalität innerhalb dieser Studienpopulation zu identifizieren.

#### **4.5 EuroSCORE II und Nierenwerte als Prädiktoren für Mortalität, Komplikationen und Verlauf**

Der Einfluss der präoperativen Nierenfunktion auf das Auftreten von Komplikationen und Mortalität wird untersucht. Hierzu werden die präoperativen Retentionsparameter in Quartilen gegen die Häufigkeit eines postoperativen Ereignisses graphisch aufgetragen. In gleicher Weise wird mit dem EuroSCORE II verfahren.

Insbesondere für die Häufigkeit des ANV zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang mit der präoperativen Nierenfunktion; dies verhält sich ganz ähnlich für den EuroSCORE II. Für das Auftreten einer NOD oder die Mortalität, ist dieser Zusammenhang nicht ganz so deutlich.

Abbildung 11: EuroSCORE II, Cystatin C und Kreatinin in Quartile



Wenngleich der EuroSCORE II auf 18 verschiedenen Parametern basiert, ist die graphisch dargestellte Korrelation mit der Mortalität und den Endpunkten ANV und NOD nur unwesentlich verschieden zu den einmalig präoperativ bestimmten Serumwerten von Cystatin C oder Kreatinin.

Nachfolgend soll mittels logistischer Regressionsanalysen untersucht werden, inwieweit Cystatin C, Kreatinin und die eGFR CKD-EPI (auf Basis des Kreatinins) unabhängige Risikoparameter für das Auftreten dieser Endpunkte darstellen. In entsprechenden Modellen erfolgt hierbei eine Adjustierung gegenüber anderen potentiellen Risikoparametern.

**Tabelle 20: Logistische Regressionsanalyse zur Untersuchung des Einflusses von Cystatin C, Kreatinin und eGFR (CKD-EPI) auf die Entwicklung eines ANV, einer NOD und das Auftreten der Mortalität**

ANV	Cystatin C		Kreatinin		eGFR CKD-EPI	
	Exp(B)[1]	Chi <sup>2</sup> (p-Value)	Exp(B)	Chi <sup>2</sup> (p-Value)	Exp(B)	Chi <sup>2</sup> (p-Value)
Rohdaten	6.937	163.266 (0.000)	5.268	95.770 (0.000)	1.087	238.673 (0.000)
Korrigiert 1[2]	4.727	35.459 (0.000)	3.849	70.868 (0.000)	1.092	7.341 (0.000)
Korrigiert2[3]	4.565	13.014 (0.005)	3.628	14.537 (0.002)	1.090	12.177 (0.007)

NOD	Cystatin C		Kreatinin		eGFR CKD-EPI	
	Exp(B)[1]	Chi <sup>2</sup> (p-Value)	Exp(B)	Chi <sup>2</sup> (p-Value)	Exp(B)	Chi <sup>2</sup> (p-Value)
Rohdaten	1.731	19.629 (0.000)	1.124	1.069 (0.301)	1.057	68.976 (0.000)
Korrigiert 1[2]	1.588	28.866 (0.000)	1.114	36.277 (0.000)	1.051	5.719 (0.057)
Korrigiert 2[3]	1.497	11.101 (0.011)	1.067	12.467 (0.006)	1.050	10.752 (0.013)

TOD	Cystatin C		Kreatinin		eGFR CKD-EPI	
	Exp(B)[1]	Chi <sup>2</sup> (p-Value)	Exp(B)	Chi <sup>2</sup> (p-Value)	Exp(B)	Chi <sup>2</sup> (p-Value)
Rohdaten	2.335	48.037 (0.000)	1.352	10.941 (0.001)	1.059	82.978 (0.000)
Korrigiert 1[2]	2.075	36.313 (0.000)	1.376	52.579 (0.000)	1.052	11.769 (0.003)
Korrigiert 2[3]	1.933	13.781 (0.003)	1.325	17.348 (0.001)	1.049	16.238 (0.001)

[1] ExpB = OR

[2] Korrigiert um Alter und Geschlecht

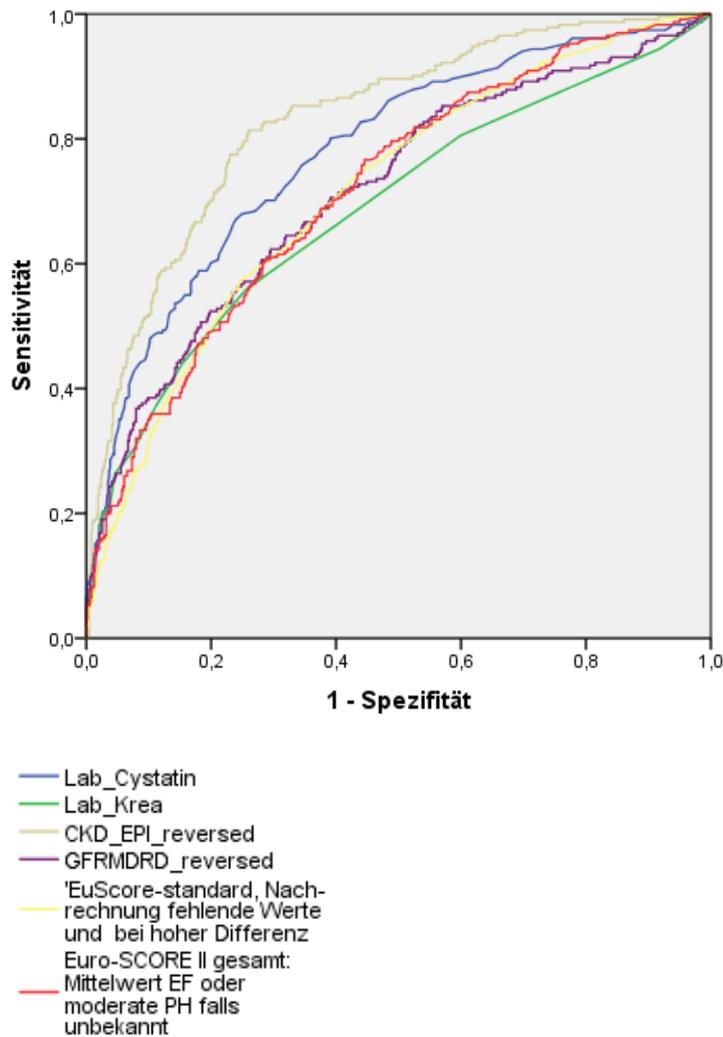
[3] Korrigiert um Alter, Geschlecht, Indikation (Vitium, Endokarditis, Bypass, Aortal), Grunderkrankungen (KHK, pulmonale Hypertonie), EF, ANV, NOD und/oder Tod

Die präoperativ bestimmte Nierenfunktion hat einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung eines akuten Nierenversagens aber auch auf die Mortalität oder das Auftreten einer NOD. Dieses Ergebnis hat auch nach Adjustierung gegenüber verschiedenen potentiellen Einflussfaktoren Bestand.

In der ROC-Analyse wird die prognostische Wertigkeit des EuroSCORE II für postoperative Komplikationen und die Mortalität mit der von präoperativ erhobenen

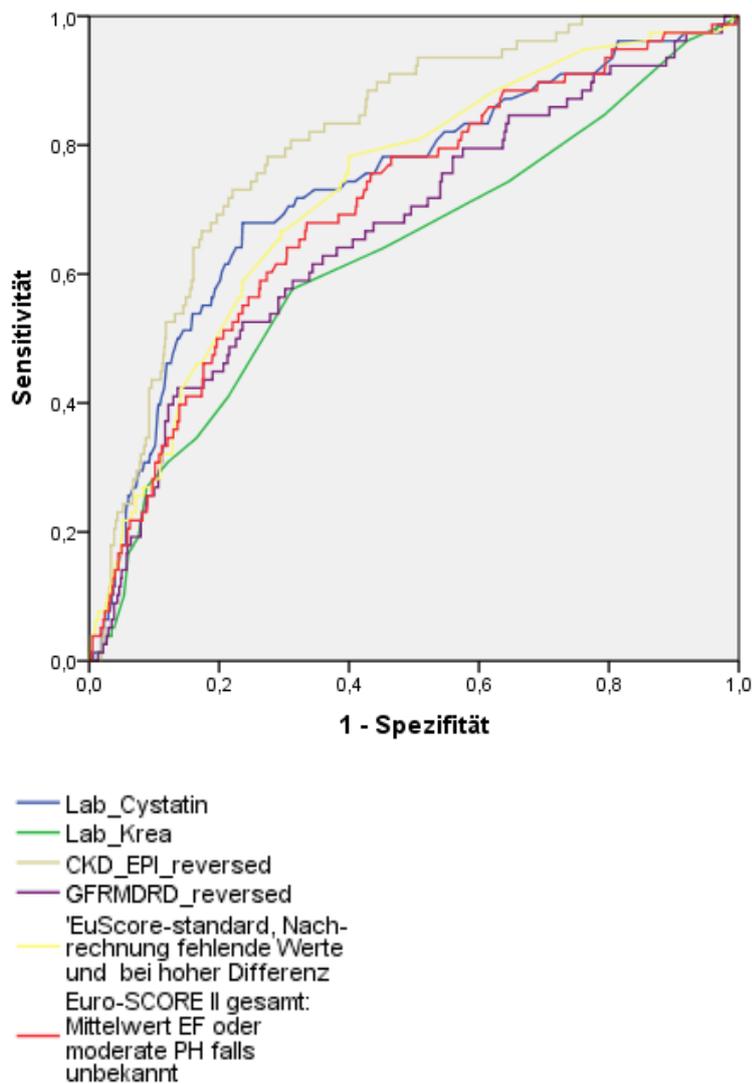
Retentionswerten, bzw. der entsprechend berechneten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) verglichen.

**Abbildung 12: ROC-Kurve für den Endpunkt ANV**



In der gezeigten ROC-Analyse weisen die präoperativen berechneten Nierenfunktionen eine höhere prädiktive Wertigkeit für das Auftreten eines postoperativen ANV auf als der EuroSCORE II. Für die präoperativen Werte ergeben sich vergleichbare Werte (Cystatin C AUC 0,779; Kreatinin 0,889).

Abbildung 13: ROC-Kurve für den Endpunkt NOD und Tod



In der gezeigten ROC-Analyse weisen das Serumkreatinin aber auch die hierüber berechnete eGFR nach CKD-EPI im Vergleich zum Cystatin C eine geringere prädiktorische Wertigkeit auf. Auch der EuroSCORE II weist für das Auftreten einer NOD eine der eGFR vergleichbaren prognostische Wertigkeit auf, wie in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: ROC-Kurve für den Endpunkt NOD und Tod

Variable(n) für Testergebnis bzgl.	NOD	Tod
Cystatin C	0,735	0,75
Kreatinin	0,629	0,666
eGFR-creat nachCKD-EPI	0,698	0,698
EuroSCORE II	0,705	0,732

Die prädiktorische Wertigkeit der präoperativen Nierenfunktion ist auf Basis des Cystatin C für das Auftreten der Mortalität vergleichbar mit der des EuroSCORE II. Besonders erstaunlich ist, dass ein präoperativ einmalig gemessenes Cystatin C bzw. die präoperativ bestimmte Nierenfunktion auf Basis des Kreatinins (CKD-EPI) eine dem EuroSCORE II mindestens vergleichbare prädiktorische Wertigkeit für die Mortalität besitzt – zumindest in der hier untersuchten Studienpopulation.

#### **4.6 FGF-23 als Prognoseparameter für die postoperative Mortalität**

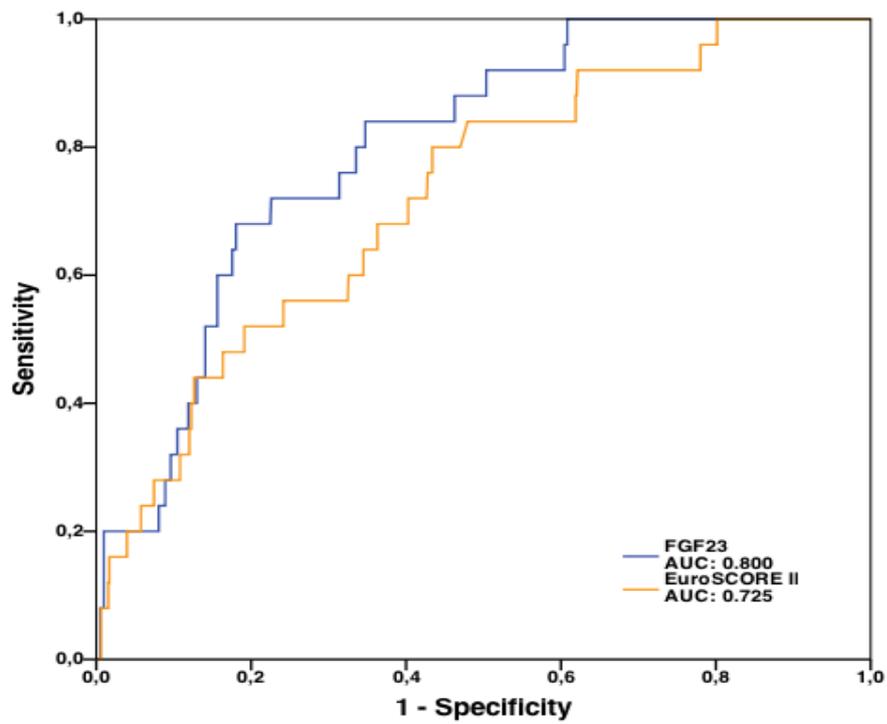
FGF-23 ist einer von vielen präoperativ bestimmten Parametern. Seine physiologische Rolle ist u. a. die Erhöhung der renalen Phosphatausscheidung. Wurde aber in dieser Studie als Parameter der Nierenfunktion geführt, wenngleich es bislang kein Routineparameter im klinischen Alltag ist.

Analog den übrigen klinischen Routineparametern ist das FGF-23 ein unabhängiger Prognoseparameter für das Auftreten eines ANV, einer NOD oder der postoperativen Mortalität.

Besonders herausragend ist seine prognostische Wertigkeit im Hinblick auf die postoperative Mortalität, was hier verdeutlicht werden soll.

Letztlich scheint das präoperativ bestimmte FGF-23 mindestens gleich gut die postoperative Mortalität vorauszusagen wie der 18 Parameter umfassende EuroSCORE II. Die leichte Abweichung der AUC des EuroSCORE II im Vergleich zu den zuvor gezeigten Werten begründet sich in der Tatsache, dass von manchen Patienten kein FGF-23 bestimmt worden war. Daher unterscheidet sich die Gruppengröße etwas (n=851 vs. n=865).

Abbildung 14: ROC-Kurve für FGF-23 und EuroSCORE II für die postoperative Mortalität



## **5 Diskussion**

In der hier vorliegenden Arbeit wurde die Vorhersagekapazität des EuroSCORE II für das Auftreten von Komplikationen und Mortalität untersucht und der Einfluss der darin enthaltenen Parameter auf das Auftreten der gewählten Endpunkte Tod, ANV und NOD. Hierbei zeigte sich, dass einige Parameter in die Berechnung des EuroSCORE II einfließen, die zumindest anhand der hier untersuchten Population scheinbar keinen relevanten Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen oder der Mortalität haben. Interessanterweise geht in die Berechnung des EuroSCORE II die renale Funktion auf Basis des Kreatinins, berechnet nach Cockcroft und Gault ein, dabei besteht ein geringer Einfluss der so berechneten eGFR auf die Höhe des EuroSCORE. Hingegen besitzt eine einmalig präoperativ gemessene Nierenfunktion eine dem 18 Parameter umfassenden EuroSCORE II mindestens vergleichbare prognostische Wertigkeit für das Auftreten von Komplikationen, aber auch für die postoperative Mortalität.

### **5.1 Studienpopulation**

In dieser prospektiven interdisziplinären Studie wurden insgesamt 865 Patienten eingeschlossen. Das Patientenkollektiv ist im Vergleich zu anderen Studien eher groß, die meisten Studien zu Aspekten von Prognosen bei kardiochirurgischen Patienten weisen Populationen von 13 - 302 Patienten auf [35, 36]. Gleichzeitig kann diese Studie nicht mit den großen Registerstudien verglichen werden, bei denen Populationen von mehr als 5.000 Patienten eingehen, z. B. diejenigen, auf denen die Entwicklung und Weiterentwicklung des EuroSCORE beruhen [12, 13].

Der Anteil der Frauen beträgt 31,4 % und ist damit mit dem anderer Studienpopulationen [14, 37] vergleichbar. Das durchschnittliche Lebensalter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation lag bei 63,6 Jahren und ist somit auch ähnlich wie in vergleichbaren Studien [23, 38].

Im Unterschied zu den meisten vergleichbaren Studien ist die Studienpopulation im Hinblick auf die Indikation des Eingriffs sehr heterogen, da auch Kombinations- (41,5 %) und Re-Operationen (12,2 %) eingeschlossen sind. Ziel dieses Vorgehens ist es herauszufinden, inwieweit die Indikation, bzw. der sich hieraus ergebende Eingriff tatsächlich einen Einfluss auf die postoperativen Komplikationen hat und wie ausgeprägt dieser Einfluss im Vergleich zu anderen Parametern wäre. Zu einem gewissen Grad ergibt sich hieraus allerdings die Einschränkung, dass Patienten mit einem Kombinationseingriff häufig auch „kränker“ sind als solche, die lediglich einen

einfachen Bypass erhalten. Dies kann einen Vergleich mit anderen Studien im Hinblick auf die Häufigkeit und das Ausmaß von Komplikationen erschweren. Auf der anderen Seite spiegelt es das breite Operationsspektrum und Patientengut mit den individuell verschiedenen Risikoprofilen wider. Letztlich erlaubt dieses Vorgehen aber abzuschätzen, inwieweit individuelle Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten einen Einfluss auf die Entwicklung postoperativer Komplikationen haben im Vergleich zur Operationsdauer oder auch der Dauer des Einsatzes der HLM.

Die Einschlussquote, gemessen an allen kardiochirurgischen Eingriffen während des Zeitraums dieser Studie lag bei 74 %, da Notfalloperationen, dringende Operationen, die abends oder nachts stattfanden oder Eingriffe, die die Lunge betrafen, nicht in die Studie mit aufgenommen wurden, entsprechend den Vorgaben des Ethikvotums. Trotz dieser hohen Einschlussquote kann sich hierüber aber ein Bias im Vergleich zu anderen Studienpopulationen ergeben, mit nicht nur elektiven Patienten.

## **5.2 Endpunkte der Studie**

Als Endpunkte der Studie waren neben der Mortalität auch das ANV und die NOD ausgewählt worden, da das ANV die häufigste Komplikation [39] und die NOD eine zwar seltenere aber sehr schwere, da häufig letale Komplikation [40-42] nach einem kardiochirurgischen Eingriff darstellen. Bei 9,13 % der Patienten trat postoperativ eine NOD auf und insgesamt 3,12 % der Patienten verstarben innerhalb von 30 Tagen.

### **5.2.1 Tod**

Die postoperative Mortalität nach einem kardiochirurgischen Eingriff liegt entsprechend der neuen Literatur um 4% [43], mit teils großen Abweichungen von bis über 18% [44]. Die postoperative Mortalität lag in der hier vorliegenden Studie bei insgesamt 3,1 % und entspricht daher den neueren Literaturangaben einer vergleichbaren Population.

Entsprechend den Angaben des „Deutscher Herzbericht“ aus dem Jahr 2013 stellt das Alter ein Risikofaktor für das Auftreten postoperativer Komplikationen dar [45]. Beschrieben ist eine Korrelation des Lebensalters mit dem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko [46]. Dies wird auf abnehmende Organreservekapazitäten- und Organfunktionen zurückgeführt [47] sowie im Alter zunehmenden Komorbiditäten zugeschrieben [48]. Der präoperative Gesundheitszustand beeinflusst ebenfalls die postoperative Mortalität. Insbesondere eine eingeschränkte Nierenfunktion [49-51],

Von Bedeutung für die postoperative Mortalität nach kardiochirurgischem Eingriff ist auch das Auftreten von Komplikationen. Das Auftreten eines ANV [23, 36, 52, 53] oder einer NOD [40-42] ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Zusammengefasst liegt die Mortalität in dieser Studie auf einem vergleichbaren Niveau mit dem neueren Studien. Die Mortalität wird u. a. beeinflusst vom Alter, der präoperativen Nierenfunktion sowie dem Auftreten postoperativer Komplikationen.

### **5.2.2 Akutes Nierenversagen**

Ein ANV trat bei 25,9 % der Patienten postoperativ auf und insgesamt 6,36 % der Patienten waren postoperativ dialysepflichtig. Die in der Literatur angegebene Spannweite der Rate des postoperativen ANV ist groß und wird mit Inzidenzen von 0,9 % bis >30 % angegeben. Dies ist auf die teils unterschiedliche Definition des ANV zurückzuführen, wodurch die Vergleichbarkeit der Studien deutlich eingeschränkt ist [54-56].

Auch die Operationsindikation kann einen Einfluss auf die Inzidenz des ANV haben. Im untersuchten Patientenkollektiv liegen heterogene Operationsindikationen vor, wohingegen andere Studien häufig Patientenkollektive betrachten mit einer einheitlichen Operationsindikation, wie zum Beispiel einer Bypass-Operation. In der Literatur finden sich sehr schwankende Angaben zur Häufigkeit des ANV von 7,9 % bis 40,3 % [7, 9]. Dies könnte teilweise auf diese unterschiedlichen Operationsindikationen der Kollektive zurückzuführen sein. In einem gemischten Studienkollektiv, vergleichbar mit der hier vorgestellten Studie wird das Auftreten des ANV in 13,5 % beschrieben [57].

Innerhalb unseres Kollektivs zeigten sich für die verschiedenen Indikationen eine unterschiedliche Häufigkeit eines ANV von 23,5 % bei einem aortalen Ersatz und 31 % bei Bypass-Operationen. Die höchste Rate zeigte sich bei Re-Operationen mit 39 %. Der Einfluss der Operationsindikation und der operationsspezifischen Komplikationen auf die Entwicklung eines ANV scheint daher eher gering zu sein, wenngleich dies einen Einfluss hat auf die Zeit an der HLM bzw. die Operationsdauer, beides bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung eines ANV [22].

Ähnlich unterschiedlich wurden auch die Indikationen bezüglich eines Nierenersatzverfahrens in den verschiedenen Studien gestellt. Gailiunas et al. wählten z. B. einen frühen Beginn der Hämofiltration, was eine Senkung der Mortalität auf 27 % bewirkt haben soll [58]. Hingegen erfolgte in der vorliegenden

Studie nur dann eine Nierenersatztherapie, wenn durch konservative Maßnahmen absolute Dialyseindikationen wie eine Hypervolämie mit respiratorischen Komplikationen sich als therapierefraktär erwiesen. Dieses Vorgehen entspricht eher einer konservativen Indikationsstellung, bzw. einem späten Beginn.

Zusammengefasst ist daher die Vergleichbarkeit der postoperativen Inzidenz des ANV dieser Studie mit der Literatur nur bedingt möglich, erscheint aber nicht auffällig anders zu sein als bei anderen Inzidenzraten mit ähnlicher Population oder OP-Indikation auf der Basis der neueren Definitionen des ANV.

Ein Vergleich des dialysepflichtigen ANV ist neben vorgenannten Unterschieden letztlich auch aufgrund der sehr heterogenen Indikationsstellungen einer Dialyse kaum möglich.

### **5.2.3 Non-okklusive Darmischämie**

Nach einem kardiochirurgischen Eingriff kommt es bei bis zu 5 % der Patienten zu gastrointestinalen Komplikationen [40, 42], darunter auch die „nicht-okklusive mesenteriale Ischämie“ (NOD) [59], einer Sonderform der akut arteriellen Mesenterialischämie [60].

Die Inzidenz der NOD nach einem kardiochirurgischen Eingriff wird mit ca. 1 % angegeben [61] bei recht unterschiedlichen Angaben zur Mortalität zwischen 30 und 90 % [40-42, 59, 62, 63]. In dieser Studie erlitten rund 9 % eine NOD, die Mortalität bei diesen Patienten lag bei rund 24 %. Zwei Besonderheiten dieser Studie im Vergleich zu anderen könnten diese Abweichungen zur Literatur erklären: Insgesamt mehr Patienten litten in der hier untersuchten Population an einer ausgeprägten Herzinsuffizienz als in vergleichbaren Studienpopulationen [64, 65] und diese gilt als Risikofaktor einer NOD [65, 66]. Außerdem erfolgte in der hier vorgestellten Arbeit im Gegensatz zu den in der Literatur beschriebenen Studien bei klinischem Verdacht einer NOD sofort eine Angiographie [64, 67], wo durch die Diagnose und auch die Therapie sehr viel früher eingeleitet werden konnte. Wahrscheinlich hatte dies einen positiven Einfluss auf die Mortalitätsrate, da ein später Therapiebeginn diese negativ beeinflusst [63, 68].

Die Dauer der HLM-Anwendung korreliert mit einem erhöhten Auftreten postoperativer Mesenterialischämien und wird daher als eine pathophysiologische Ursache einer NOD nach kardiochirurgischem Eingriff gesehen [69-72]. Auch das Alter wurde als Risikofaktor für die Entwicklung einer NOD identifiziert [73, 74].

Bislang besteht kein einheitliches System zur Diagnosestellung einer NOD. Dies dürfte eine wesentliche Ursache sein für die unterschiedlichen Angaben zur Häufigkeit der NOD in der Literatur [75]. Als Goldstandard der Diagnose und Beurteilung der Ausprägung der NOD gilt die Angiographie [31, 59]. Bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv wurde die Diagnose wie bei Minko et al. [31] mit Hilfe einer Angiographie und den darauf aufbauenden angiographischen Diagnosekriterien diagnostiziert.

### **5.3 EuroSCORE**

Der EuroSCORE dient der Abschätzung der frühen postoperativen Sterblichkeit herzchirurgischer Patienten [12]. Aufgrund sinkender postoperativer Mortalität durch Fortschritte im operativen, technischen und intensivmedizinischen Bereich überschätzte der EuroSCORE I die Mortalität [76, 77] und wurde zum EuroSCORE II weiterentwickelt [43].

Die 18 eingehenden Parameter werden nachfolgend einzeln diskutiert.

#### **5.3.1 Alter**

Das Alter eines Patienten beeinflusst direkt die Höhe des EuroSCORE II. Es waren von dem Patientenkollektiv, anhand dessen der EuroSCORE II entwickelt wurde insgesamt nur 21 Patienten über 90 Jahre alt, der älteste war 95 und das Durchschnittsalter lag bei 62,5 Jahren, während im klinischen Alltag und anderen Studien das Durchschnittsalter bei ca. 70 Jahren liegt [78]. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv lag das durchschnittliche Alter bei 63,6 Jahren und nur ein kleiner Teil war älter als 80 Jahre. Vor diesem Hintergrund ist das hier untersuchte Patientenkollektiv nur bedingt vergleichbar mit anderen Studien, wohl aber besteht eine hohe Übereinstimmung mit der Altersstruktur des ursprünglichen Patientenkollektivs zur Entwicklung des EuroSCORE II.

Im Rahmen dieser Studie erwies sich das Alter als unabhängiger Risikoparameter für Mortalität. Dies stimmt überein mit den Daten des Institutes für Qualität & Patientensicherheit (Bericht von 2007), wonach bei den über 75-Jährigen die Komplikationsrate nach herzchirurgischen Operationen deutlich höher liegt als bei jüngeren Patienten. Auch in der Registerstudie von Alexander et al. sind bei den über 80-Jährigen im Vergleich zu unter 65-Jährigen schwerwiegende Komplikationen wie zum Beispiel Nierenversagen, Schlaganfall und kardiales Pumpversagen um den Faktor 4 erhöht [79, 80].

Der in unserer Studie gezeigte Einfluss des Alters für Komplikationen, gezeigt für das Auftreten eines ANV, wird auch in anderen Studien beschrieben [81]. In vereinzelt Studien wird das Alter hingegen nicht als Risikofaktor für das Auftreten eines postoperativen ANV gesehen was u. a. an der Definition des ANV liegen könnte aber auch auf Grund der unterschiedlichen Populationen [9].

Die Bedeutung des Patientenalters als in den EuroSCORE II eingehender Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen und der postoperativen Mortalität konnte anhand der hier vorliegenden Untersuchung bestätigt werden.

### **5.3.2 Geschlecht**

In den ACC/AHA 2004 Guidelines wird das weibliche Geschlecht als Risikofaktor beschrieben [82]. Eine weitere Studie, basierend auf der STS nationalen Datenbank mit einem Median bei Frauen mit 70,6 Jahren und bei Männern mit 65,5 Jahren sowie im Verhältnis mehr Männer als Frauen operiert wurden, zeigt, dass das weibliche Geschlecht ein unabhängiger Risikofaktor für operative Mortalität in den niedrigen und mittleren Risikogruppen ist, aber nicht in der Hochrisikogruppe. In dieser scheinen die langfristigen Ergebnisse trotz der erhöhten Gefahr ähnlich denen des männlichen Geschlechtes zu sein. Dies lässt vermuten, dass Frauen im Durchschnitt älter sind, wenn sie operiert werden und dann ein erhöhtes postoperatives Risiko haben [83].

Auch andere Studien verifizierten die höhere operative Mortalität des weiblichen Geschlechts [84]. So verglichen Ivert et al. im Jahr 1989 [85] das Geschlecht der Überlebenden und verstorbenen Patienten nach einer koronaren Bypass-Operation und kamen zu dem Ergebnis, dass der Anteil der Frauen (24,7%) bei den Verstorbenen größer war als bei den Überlebenden (15,5 %). Durch eine weitere Vergleichsstudie der postoperativen Mortalität nach einer koronaren Bypass-Operation wurde ein höherer Anteil für Frauen mit 2,7 % im Vergleich zu den Männern mit 1,8 % dokumentiert. Die Langzeitbeobachtung (5-Jahresüberlebensrate) fiel allerdings zu Gunsten des weiblichen Geschlechts höher mit 93,1 % aus. Dagegen lag die niedrigere 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit der Männer bei 90,0 % [86].

### **5.3.3 Serum Kreatinin**

Die Kreatininkonzentration ist abhängig von der Muskelmasse des Patienten und somit indirekt von Alter, Geschlecht und dem Trainingszustand des Patienten. Die

Abschätzung der renalen Funktion erfolgt daher mittels Formeln, in die zuvor genannte Parameter teilweise eingehen.

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv lässt sich zeigen, dass es deutliche Unterschiede bei der Einschätzung der präoperativen Nierenfunktion je nach verwendeter Formel gibt: das männliche Geschlecht führte zum Beispiel zu einer Überschätzung der Nierenfunktion mit der Cockcroft-Gault-Formel. Zudem zeigt sich für die Cockcroft-Gault Formel eine positive Korrelation von BMI und GFR. Diese BMI-abhängige Fehleinschätzung der Nierenfunktion zeigte sich nicht bei der Verwendung der MDRD- und der CKD-EPI-Formel.

Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie wurde von den meisten Laboren automatisch neben dem Serum Kreatinin auch die eGFR nach MDRD angegeben, da hierzu nur Geschlecht und Alter notwendig sind und diese Daten automatisch durch Vorname und Geburtstag eines Patienten dem Labor vorliegen. Entsprechend den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie wird heutzutage meist eine Berechnung nach CKD EPI verwendet [87, 88]. Hierzu diskrepant wird für die Berechnung des EuroSCORE II die renale Funktion anhand der Cockcroft-Gault-Formel berechnet.

Anhand der hier untersuchten Patienten zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Mortalität und Einschränkung der Nierenfunktion: die höchste Mortalitätsrate zeigte sich bei Dialysepatienten als der schwersten präoperativ bestandenen Einschränkung der renalen Funktion. Die Einordnung dieser Patienten beim EuroSCORE II in die höchste Risikogruppe kann daher bestätigt werden [14]. Eine vorbestehende Niereninsuffizienz ist zudem ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von postoperativen Komplikationen, wie im Rahmen der multivariaten Analyse für alle gewählten Endpunkte gezeigt und so auch in der Literatur beschrieben wird, z. B. für das postoperative ANV [18, 19].

Interessanterweise unterscheiden sich die Parameter bzw. Formeln mit Hilfe derer sich die Nierenfunktion evaluieren lassen in ihrer prädiktorischen Bedeutung, wie weiter unten nochmals detailliert dargestellt.

Wichtig aber ist es festzuhalten, dass ein einzelner, präoperativ bestimmter Kreatinin-Wert kein unabhängiger Risikofaktor für das ANV darstellt, wohl aber für die Mortalität. Die präoperative Nierenfunktion per se, nicht aber das Serum-Kreatinin ist daher besonders relevant für die Abschätzung des Risikos für die Entwicklung von postoperativen Komplikationen.

### **5.3.4 Extrakardiale Arteriopathie**

Das Vorhandensein einer extrakardialen Arteriopathie geht als Risikofaktor für eine postoperative Mortalität in den EuroSCORE II ein. Eine höhergradige Stenose der Extremitätenarterien oder Karotiden, bzw. ein Eingriff an diesen Gefäßen oder der Aorta abdominalis lag bei rund 7 % der Patienten des hier untersuchten Kollektivs vor und von diesen verstarben 7 (0,81 %). Insgesamt erlitten 4 % der Patienten postoperativ einen Stroke und bei jedem von diesen war präoperativ eine Arteriopathie bekannt. Es gilt auch die Folgen bei allgemein schlechter vaskulärer Situation bzw. vorliegender Arteriosklerose zu berücksichtigen, die zum einen zu zerebralen Mikroangiopathien oder eben Infarkten führen aber auch zu peripheren Ischämien. Es ist nachzuvollziehen, dass bei diesen Patienten es zu einer verlängerten Hospitalisation sowie eines längeren Genesungsprozesses kommen kann [89] und damit auch das Vorliegen einer solchen extrakardialen Arteriopathie mit der Höhe des EuroSCORE II (Korrelationskoeffizient  $R=0,574$ ,  $p<0,001$ ) korreliert.

Die zunehmende Lebenserwartung sowie auch die Tatsache, dass ein großer Anteil der herzchirurgischen Patienten aus den Altersgruppen der 60- bis 79-Jährigen stammt und in der Regel durch den arteriosklerotischen Prozess bedingt weitere Erkrankungen aufweisen und in Folge dessen ein erhöhtes Operationsrisiko haben. Dies wurde auch in Studien von Rady et al. [90], Weintraub et. al. [91] und von Stephan et al. [92] belegt.

In der Literatur wurde bereits beschrieben, dass sich die NOD mit der KHK möglicherweise auf Grund von Veränderungen im Gefäßsystem, z. B. im Sinne einer generalisierten Gefäßsklerose vergesellschaften lässt. Eine ähnliche Beobachtung wurde bereits von Harmoinen et al. beschrieben [25].

### **5.3.5 Neurologische Dysfunktion**

Erkrankungen, die die Fortbewegung oder den Alltagsablauf einschränken gehen unter dem Begriff der neurologischen Dysfunktion als Risikofaktor in den EuroSCORE II ein.

Dies umfasst einerseits vorbestehende neurologische Defizite wie eine Lähmung als Residuums nach einem Schlaganfall, aber auch durch neurologische Erkrankungen wie Parkinson sich ergebende Defizite im Alltag.

Daneben fallen aber auch eingeschränkte mentale, bzw. kognitive Fähigkeiten unter den Begriff der den Alltag einschränkenden neurologischen Dysfunktion.

Herzpatienten zeigen in verschiedenen Bereichen kognitiver Hirnleistungen präoperativ teilweise dramatische Defizite [93]. Außerdem weisen ältere kardiologische Patienten im Vergleich zur Gesamtbevölkerung präoperativ ein 1,96-fach höheres Risiko kognitiver Beeinträchtigungen auf [94]. Diese Defizite sind bei allgemein schlechter vaskulärer Situation und vorliegender Arteriosklerose insbesondere auf zerebrale Mikroangiopathien und Infarkte zurückzuführen [89, 95, 96]. Weiterhin gehören ausgeprägte Dysfunktionen des linken Herzventrikels (LV-EF  $\leq 30$  %) mit herabgesetzter zerebraler Durchblutung [97, 98] und systolische Hypertonien [99] ebenso zu Prädiktoren einer eingeschränkten postoperativen kognitiven Leistungsfähigkeit.

Eine neurologische Dysfunktion ist bei 33 % der Patienten präoperativ bekannt. Im Vergleich mit den Studienkollektiven zu Berechnung des EuroSCORE II ist dies ein bedeutender Faktor, der auf diese Weise berechneten Mortalität (Korrelationskoeffizient  $R=0,245$ ,  $p=0,164$ ).

### **5.3.6 Reoperation**

Die Häufigkeit von Reoperationen in der Herzchirurgie nimmt zu [100], was teilweise der begrenzten Haltbarkeit der eingebauten Prothesen bei gleichzeitig stetig zunehmender Lebenserwartung der Patienten zugeschrieben wird. Der Anteil an Reoperationen bei Klappenoperationen bewegt sich zwischen 2,5 % und 17 % [101, 102]. Die erneute Operation ist aufgrund von sternokardioperikardialen Adhäsionen und oftmals schon weiter fortgeschrittenen kardialen Pathologien zum Zeitpunkt der Reoperation meist schwieriger durchzuführen als die Erstoperation. Durch den vorausgegangenen Eingriff ist das Risiko für eine kardiale Verletzung bei der erneuten Eröffnung des Sternums erhöht. Des Weiteren wird dieser Eingriff bei einer Patientenpopulation durchgeführt, die - aufgrund ihres Alters und kardialer Vorgeschichte - meist anfälliger für mögliche Komplikationen ist [79]. Von den 27 Patienten die verstarben, hatten 5 eine kardiale Reoperation. Dagegen konnte kein Einfluss vorangegangener extrakardialer Operationen nachgewiesen werden.

Zusammengenommen kann eine Re-Operation als relevanter Risikofaktor für die postoperative Mortalität bestätigt werden.

### **5.3.7 Chronische Lungenerkrankung**

Eine chronische Lungenerkrankung geht als Risikofaktor in den EuroSCORE II ein. Auf der Basis der untersuchten Studienpopulation ergab sich hingegen nur eine

schwache Korrelation zwischen dem Vorhandensein einer chronischen Lungenerkrankung und der Höhe des EuroSCORE II (Korrelationskoeffizient  $R=0,247$ ,  $p=0,126$ ).

Das Risiko, eine Pneumonie als postoperative Komplikation zu entwickeln, ist eng mit der präoperativen pulmonalen Situation verknüpft. Patienten mit einer COPD haben ein größeres Risiko an einer Pneumonie zu erkranken als Patienten ohne diese chronische Lungenerkrankung [103]. Im hier untersuchten Patientenkollektiv hatten 93 Patienten eine chronische Lungenerkrankung und von diesen 64 (7,4 %) eine COPD, was vergleichbar mit den in der Literatur veröffentlichten Werten ist, z. B. 9,7 % in einer Studie von Leontyev und Kollegen [103].

Insgesamt verstarben 3 der Patienten bei denen präoperativ eine COPD bekannt war. Die Bedeutung der COPD für die Mortalität scheint auf der Basis unserer Daten somit nicht wirklich ausgeprägt zu sein, bzw. kein bedeutender Risikofaktor für die postoperative Mortalität.

### **5.3.8 Aktive Endokarditis**

Eine aktive Endokarditis geht als Risikofaktor in den EuroSCORE II ein. Auf der Basis unserer Daten zeigt sich eine gute Korrelation zwischen dem Vorliegen einer Endokarditis und der Höhe des EuroSCORE II (Korrelationskoeffizient  $R=0,569$ ,  $p<0,001$ ).

In der hier untersuchten Population lag eine aktive Endokarditis bei rund 2,5 % vor und einer dieser Patienten verstarb. In der Literatur finden sich ähnliche Angaben zur Inzidenz einer präoperativen Endokarditis wie zum Beispiel bei Nyawo mit 2,94 % [104]. Es gilt zu beachten, dass laut der DGK Leitlinien von 2015 eine Operation und keine antibiotische Therapie nur bei folgenden Indikationen erfolgen soll: Herzinsuffizienz, unkontrollierte Infektion und Prävention um durch die Endokarditis bedingte embolische Ereignisse zu verhindern. Auch Pericart et al. kommt in seiner Studie zu dem Entschluss, dass ein früher Operationszeitpunkt mit einer kürzeren Hospitalisation assoziiert ist und eine gesteigerte Mortalität mit einem späten Operationszeitpunkt. Aber dennoch ist der optimale Zeitpunkt unbekannt [105].

### **5.3.9 Kritischer präoperativer Status**

Ein kritischer präoperativer Status ist gekennzeichnet durch das Vorliegen einer oder mehrerer der nachfolgend genannten Faktoren: eine invasive Beatmungstherapie, eine katecholaminpflichtige Kreislauftsituation, ein Status nach mechanischer

Reanimation, ein ANV mit Oligurie  $<10$  ml/h oder das Vorliegen einer lebensbedrohlichen Rhythmusstörung (Kammertachykardie, Kammerflimmern oder Asystolie).

Keiner der Patienten, die in die Studie eingeschlossen sind, ist zum Operationszeitpunkt in einem kritischen präoperativen Status. Dies geht letztlich auf die Bedingungen des Ethikvotums zurück, da ein Patient in solch einem kritischen Zustand in der Regel nicht in der Lage ist, sein Einverständnis zu einer Studie zu geben. Auf Basis unserer Daten kann daher keine Aussage über die Bedeutung einer solchen präoperativ kritischen Situation und dem daraus resultierenden Ergebnis des EuroSCORE II gemacht werden.

### **5.3.10 Diabetes mellitus**

Ein insulinabhängiger Diabetes wurde als Risikofaktor für eine erhöhte postoperative Mortalität beschrieben. Daher wurde der insulinabhängige Diabetes in den EuroSCORE II als Risikofaktor aufgenommen (Korrelationskoeffizient  $R=0,068$ ,  $p=0,015$ ) [43].

Auch andere Autoren beschreiben Diabetes mellitus als unabhängigen Prädiktor für das Auftreten postoperativer Komplikationen wie Schlaganfall, Ateminsuffizienz, Notwendigkeit einer Reintubation, Niereninsuffizienz, Delirium oder einer sternalen Instabilität/Infektion und der damit verbundenen verlängerten Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation [106, 107].

In der hier gezeigten Studie lag der Anteil an Diabetikern bei 17,1 %. Von diesen wurde rund jeder Dritte (5,8 %) mit Insulin behandelt. Die Inzidenzrate des insulinpflichtigen Diabetes mellitus ist vergleichbar mit der Studie von Nashef et al. mit einer Inzidenz von 35 % an Diabetes, bzw. einer Rate von 7,6 % Insulin abhängiger Form [43].

Die Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus lag im untersuchten Studienkollektiv bei 0,81 % und bei den insulinpflichtigen Diabetikern bei 0,12 % und damit unterhalb der Mortalitätsrate der Studienpopulation. Hierzu passend zeigte sich in unserer Studie auch nur eine schwache Korrelation zwischen der Höhe des EuroSCORE II und dem Vorliegen eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus.

Zusammengefasst kann auf der Basis unserer Daten das Vorliegen eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus nicht als relevanter Risikofaktor für die postoperative Mortalität nachvollzogen werden.

### **5.3.11 CCS class 4 angina**

Eine Angina mit dem Ausprägungsgrad CCS-Klasse 4 ist letztlich der höchste klinische Ausprägungsgrad einer koronaren Herzerkrankung mit Beschwerden bei bereits geringer Belastung und/oder in Ruhe. 44 der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten (5 %) litten an einer Angina der CCS-Klasse 4. Trotz dieser hochgradigen klinischen Ausprägung zeigte sich keine signifikante Korrelation einer CCS-4-Angina und der Höhe des EuroSCORE II (Korrelationskoeffizient  $R=0,219$ ,  $p=0,128$ ). Dies mag darauf zurückgeführt werden, dass bei Patienten mit diesem Merkmal andere, sehr viel stärker gewichtete Risikofaktoren vorlagen.

Die Mortalität dieser 44 Patienten lag bei 2,67 % und damit niedriger als bei den 22 (18,18 %) Patienten ohne CCS-Klasse, die verstarben. In vergleichbaren Studienpopulationen ist der Anteil der Patienten mit CCS-Klasse 4 auf ähnlicher Höhe bei einem vergleichbaren Anteil von KHK-Patienten. Bei Hemingway et al. war die CCS-Klasse linear assoziiert mit angiographischen Befunden, Revaskularisierungsraten, Mortalität und nicht tödlich verlaufenden Myokardinfarkten. Diese Ergebnisse unterstützen die Bedeutung einer vierstufigen Einstufung der Symptomschwere bei Angina-Patienten [108]. In der Zusammenschau ist zwar in unserer Population der Anteil von Patienten mit CCS-Klasse 4 recht klein und wahrscheinlich daher auch die Korrelation mit der Höhe des EuroSCORE II in unserer Population nicht signifikant, dennoch ist die CCS-Klasse 4 klar als Risikofaktor in anderen Studie nachgewiesen [108, 109].

### **5.3.12 NYHA**

Die Klassifizierung und Beurteilung der Herzfunktion erfolgt durch den subjektiven Eindruck des Untersuchers anhand des klinischen Erscheinungsbildes und des Leidensdruckes des Patienten und wird dann anhand der NYHA Stadien klassifiziert. Hierbei kann die Beurteilung des Untersuchers deutlich beeinflusst werden.

Die meisten Patienten mit 74,0 % hatten eine NYHA III also eine Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit aber keine Beschwerden im Ruhezustand und von diesen verstarben 16 Patienten (21,6 %).

Es gibt ein zunehmendes Risiko für eine postoperative Mortalität mit zunehmender NYHA-Klasse. Daher gehen die NYHA-Klassen unterschiedlich stark als Risikofaktor in den EuroSCORE II ein: NYHA IV mit einem Korrelationskoeffizient von 0,465, III mit 0,231 und II mit 0,021 [43]. Aufgrund der subjektiven Einstufung durch den

Untersucher kann eine Falscheinteilung des Patienten in eine zu hohe oder aber zu niedrige Risikogruppe erfolgen. Aufgrund der hohen Zahl an Patienten in der hier untersuchten Population dürfte es in vergleichbar vielen Fällen zu einer Über- und Unterschätzung gekommen sein, so dass sich dieser Effekt bezogen auf die Gesamtpopulation sich aufheben dürfte. Im Einzelfall können auf diese Weise aber Abweichungen auftreten.

### **5.3.13 Linksventrikulären (LV) – Dysfunktion**

Die Linksventrikuläre Auswurfleistung wurde als Risikofaktor in die Berechnung des EuroSCORE II integriert, da sie mit der Höhe des EuroSCORE II korreliert, wobei mit abnehmender Pumpfunktion das Mortalitätsrisiko zunimmt.

Dies steht im Einklang mit anderen Publikationen: Shennib et al. [110] beschrieben in einer retrospektiven Analyse erhöhte Mortalitäten bei Patienten mit deutlich reduzierter linksventrikulärer Auswurfleistung. Al-Ruzzeh et al. konnten zeigen, dass bei einer LV-EF  $\leq 35$  % ein Trend zu einer höheren 30-Tage-Mortalität besteht [111].

Die durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag in unserem Patientenkollektiv bei 48,0 % ( $\pm 26,1$  %). Dies entspricht den Literaturangaben vergleichbarer Studien, z. B. der von Biancari und Kollegen [112].

Ebenfalls kann anhand der Daten dieser Studie eine zunehmende Mortalität bei abnehmender EF bestätigt werden: 43 Patienten wiesen präoperativ eine EF kleiner als 30 % auf, von diesen verstarben insgesamt 4 (9,3 %), was einer rund 3-fachen Mortalitätsrate verglichen mit der Gesamtpopulation entspricht.

Bei der Beurteilung der linksventrikulären Pumpfunktion spielt formal die diastolische Funktionsstörung keine Rolle. Dennoch ist diese ein erheblicher Risikofaktor für das Auftreten einer postoperativen Mortalität. Hierzu wäre aber eine detaillierte echokardiographische Analyse der diastolischen Funktion notwendig, was stark mit der Erfahrung des Untersuchers korreliert. Dieser in der Literatur bekannte Risikofaktor wurde in unserer Population nicht systematisch erfasst und geht auch nicht in den EuroSCORE II ein.

In der Summe ist die linksventrikuläre Pumpleistung des Herzens ein relevanter Risikofaktor für die postoperative Mortalität nach einem kardiochirurgischen Eingriff [113].

### **5.3.14 Kürzlicher Mykardinfarkt**

Bei der Berechnung des EuroSCORE II geht ein 90 Tage präoperativ erfolgter Mykardinfarkt als Risikofaktor ein. Die Relevanz dieses Aspektes wird auch in anderen Studien dargestellt [12].

55 Patienten (6,4 %) hatten innerhalb der 90 präoperativen Tage einen Herzinfarkt. Von diesen verstarben 3 (5,45 %). Wenngleich die Mortalitätsrate höher ist als im gesamten Studienkollektiv ergab sich keine signifikante Korrelation mit der Höhe des EuroSCORE II (Korrelationskoeffizient  $R=0,222$ ,  $p=0,262$ ).

Dies mag einerseits darauf zurückzuführen sein, dass diese Gruppe im Verhältnis zur Größe des Studienkollektivs relativ klein war. Im Vergleich zur Literatur wird diese meist zwischen 15 % und 28 % angegeben [12, 114]. Selbst in Publikationen, in denen nicht 90, sondern 21 präoperative Tage als Periode für das Auftreten eines Mykardinfarktes eingehen, weisen Inzidenzraten um 20 % auf [51, 115].

In der Summe zeigte sich zwar anhand unserer Daten eine erhöhte Mortalität, wenn 90 Tage präoperativer ein Mykardinfarkt aufgetreten war. Allerdings ist dieses Risiko weniger ausgeprägt anhand des hier vorgestellten Studienkollektivs, was wahrscheinlich auf die recht geringe Anzahl von Infarkten zurückgeführt werden kann.

### **5.3.15 Pulmonale Hypertonie**

Das Vorhandensein einer pulmonalen Hypertonie ist ein in den EuroSCORE II eingehender Risikofaktor für die postoperative Mortalität. Auch in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass eine schwere pulmonale Hypertonie (definiert als PAPsys  $>60$  mmHg) einen starken Risikofaktor sowohl für die perioperative Mortalität als auch für die Spätmortalität nach zum Beispiel einem operativen Aortenklappenersatz darstellt [116-120].

Anhand des hier untersuchten Studienkollektivs kann dies bestätigt werden: Es zeigte sich eine signifikante Korrelation des EuroSCORE II bei moderater PAH:  $R=0,171$ ,  $p=0,158$  und schwere PAH:  $R=0,345$ ,  $p=0,037$ .

Eine wichtige Limitation dieser Arbeit ist die Tatsache, dass nicht bei allen Patienten die pulmonale Hypertonie bestimmt worden war. Als die Studie zu dieser Arbeit geplant wurde, war der EuroSCORE I zur Berechnung des OP-Risikos verwendet worden. Gemäß gängiger Leitlinie basiert die Diagnose einer pulmonalen Hypertonie auf den mittleren pulmonalarteriellen Druckwerten und nicht auf systolischen

pulmonalarteriellen Druckwerten [121]. Jedoch ist die Bestimmung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks im klinischen Alltag leichter, da dieser nicht-invasiv mittels einer Rechtsherzkatheteruntersuchung sondern durch eine echokardiographische Untersuchung abgeschätzt werden kann. Leider lag auch solch eine echokardiographische Abschätzung bei einigen Patienten nicht vor und ging daher „als Durchschnitt berechnet in den EuroSCORE II ein“, wie in Material und Methoden beschrieben. Letztlich kann sich hierüber ein systematischer Fehler ergeben. Allerdings ist anzunehmen, dass aufgrund der recht hohen Zahl der Patienten Über- oder Unterschätzungen der Einzelfälle sich statistisch für die gesamte so berechnete Population aufheben dürften. Ungeachtet dessen ergibt sich im Einzelfall auf Basis dieser Methode eine teils deutliche Abweichung bei der Berechnung des EuroSCORE II, wenngleich der Durchschnitt dieser Berechnungen gewertet wurde. Daher kann sich für den individuellen Einzelfall eine Einschränkung bei der prognostischen Wertigkeit des EuroSCORE II ergeben, basierend auf dieser rechnerischen Herangehensweise. Wie oben ausgeführt, dürfte aber die in dieser Arbeit eingehende Betrachtung der gesamten Population hiervon kaum betroffen sein.

### **5.3.16 Notfall**

Für die Definition der Notfall-Operation existiert kein definiertes Zeitfenster. Ausschlaggebend ist lediglich, dass die Operation sofort oder vor Beginn des nächsten Arbeitstages stattfindet. Dieser Aspekt ist allerdings für diese Studie nicht relevant, da nur Patienten berücksichtigt sind, die nicht als Notfall operiert wurden. Entsprechend dem Ethik-Votum mussten Patienten einwilligungsfähig sein und die Einwilligung vor Einschluss eingeholt werden. Anhand der Daten kann daher keine Aussage zur Relevanz eines Notfalls als Risikofaktor für den EuroSCORE II gemacht werden.

### **5.3.17 Anzahl der Eingriffe**

Die Anzahl der geplanten kardiochirurgischen Eingriffe während der Operation geht als Risikofaktor in die Berechnung des EuroSCORE II ein. Isolierte Bypass-Operationen haben ein geringeres Risiko während Off-Pump-Operationen mit einer höheren Mortalität assoziiert sind. Auch Operationen an der Aorta gehen mit einer höheren Mortalität einher und gehen somit stärker in die Wertung mit ein [122].

Von den 865 Patienten haben 170 (19,7 %) Patienten einen isolierten Koronararterien-Bypass (CABG) erhalten und keiner von diesen verstarb. 238 (27,5 %) erhielten einen isolierten Eingriff von denen 8 (0,92 %), sowie 230 (26,6 %) einen Kombinationseingriff aus zwei Prozeduren und 227 (26,2 %) Patienten haben drei Eingriffe bekommen von denen jeweils 7 (0,82 %) verstarben. Dies spiegelt sich auch an den Korrelationskoeffizienten wider (single non CABG -0,039 vs. Weight of procedure 3+ 0,965). Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich dies auch: je höher die Anzahl der Eingriffe war, desto höher lag die Mortalität. Vor diesem Hintergrund kann die Anzahl der Eingriffe als ein relevanter Risikofaktor für den EuroSCORE II bestätigt werden.

Wenn auch scheinbar viele Faktoren identifiziert sind, die möglicherweise mit dem Auftreten von Komplikationen assoziiert werden, erweisen sich im Rahmen der univariaten Analyse nur noch wenige dieser Faktoren als potentielle Risikofaktoren. Als Beispiel wäre hier die Operationsindikation „Bypass“ zu nennen, die mit dem Auftreten vieler Komplikationen assoziiert zu sein scheint, konnte aber in der univariaten Analyse nur als Risikofaktor für das ANV und die NOD identifiziert werden (p-Value 0,007 bzw. 0,002), aber nicht als unabhängiger Risikofaktor in der Multivariat-Analyse. Patienten nach einer reinen Bypass-Operation erlitten in 23,4 % der Fälle ein ANV bzw. 8,6 % eine NOD. In der Literatur wird ein Einfluss der Operationsindikation auf die Entstehung eines postoperativen ANV beobachtet, dies konnte anhand unserer Daten nicht bestätigt werden [12, 26].

Die Patienten, die sich einer Kombinationsoperation aus Bypass- und Vitien-Operation unterzogen, haben eine höhere Komplikationsrate (43,4 % ANV und 15,6 % NOD) als die Patienten mit einem singulären Eingriff. Diese höhere Komplikationsrate scheint weniger in Zusammenhang mit der Operationsindikation oder der Operationstechnik zu stehen, als vielmehr der längeren Operations- und HLM-Zeit. In dem untersuchtem Patientenkollektiv sind die Durchschnittszeiten der OP-Dauer 202,3 min vs. 173,2 min und HLM-Dauer und 101,4 min vs. 158,5 min, was für das postoperative Outcome eine wesentliche Rolle spielt.

### **5.3.18 Indikation und Operation**

Eng verknüpft mit der Frage des Mehrfacheingriffs ist natürlich die Frage nach der zugrundeliegenden Indikation für die Operation. Diese geht ebenfalls als Risikofaktor in die Berechnung des EuroSCORE II ein.

18 (2,08 %) Patienten die eine Vitienoperation hatten verstarben, bei 8 von diesen war eine KHK und bei 4 eine Pathologie der Aorta zusätzlich eine Operationsindikation. Von den Patienten die als Operationsindikation eine KHK hatten verstarben 13 (1,50 %) und 6 (0,69 %) verstarben, deren Operationsindikation eine Pathologie der Aorta war.

Abgesehen von der Mortalität stellt sich die Frage, inwieweit die Indikationen einen Einfluss auf das postoperative Komplikationsrisiko ungeachtet der Mortalität haben. Anhand unserer Daten ergibt sich kein klarer Einfluss der Indikation, bzw. des durchgeführten Operationstyps auf das Auftreten von Komplikationen. Das Auftreten eines ANV liegt nach Bypass-OP im Vergleich zu einer Klappen-OP bei 23,4 % bzw. 21,9 %.

Bei der NOD ergibt sich anhand unserer Daten eine gewisse Tendenz des verstärkten Auftretens bei einer koronaren Herzerkrankung, da eine NOD bei nur 4,8 % der Vitien-Operationen, allerdings bei 8,6 % der Bypass-Operationen aufgetreten ist. Diese Beobachtung ist auch in anderen Studien gemacht worden. Die Vergesellschaftung der NOD mit der KHK ist möglicherweise durch Veränderungen im Gefäßsystem, z. B. im Sinne einer generalisierten Gefäßsklerose, erklärbar [25].

Neben der Operationsindikation per se scheint auch deren Anzahl, bzw. ein sich hieraus ggf. ergebender Kombinationseingriff mit einer höheren Komplikationsrate vergesellschaftet zu sein im Vergleich zu Patienten mit einem singulären Eingriff. So ist bei 43,4 % der Patienten nach einem Kombinationseingriff aus Bypass- und Vitien-Operation ein ANV aufgetreten und in 15,6 % die NOD. Dies dürfte auf eine längere Operationsdauer, bzw. Einsatzzeit der HLM zurückzuführen sein.

In der Zusammenschau scheinen einzelne Indikationen unterschiedlich stark postoperative Komplikationen nach sich zu ziehen. Die Komplikationsrate nimmt bei Kombinationseingriffen, bzw. der Operationsdauer zu und dem Einsatz der HLM. Zusätzlich begünstigt eine KHK, bzw. das Vorliegen einer Gefäßsklerose das Auftreten einer NOD.

### **5.3.19 Zusammenfassung: EuroSCORE II als Abbildung relevanter Komorbiditäten**

Für das postoperative Auftreten von Komplikationen nach einer kardiochirurgischen Operation scheinen verschiedene Faktoren eine Rolle zu spielen. Neben Fragen der Operation und Indikation dürften hierbei die Komorbiditäten eines Patienten wesentlich sein. Die Summe der präoperativen Komorbiditäten beschreibt letztlich

den Gesundheitszustand des Patienten recht gut. Organsysteme, die bereits präoperativ in ihrer Funktion eingeschränkt sind, dürften häufiger und leichter Komplikationen entwickeln als gesunde und voll funktionsfähige.

In den EuroSCORE II fließen letztlich neben Alter und Geschlecht auch der Gefäßstatus, die Nierenfunktion, das Vorhandensein eines Diabetes mellitus, neurologische Vorerkrankungen, die Herzfunktion gemessen und in der klinischen Ausprägung sowie die Lungenfunktion und eine pulmonale Hypertonie ein.

Erstaunlich ist, dass die häufigste präoperative Komorbidität, die arterielle Hypertonie, nicht in den EuroSCORE II eingeht. In der untersuchten Studienpopulation wiesen 88 % eine arterielle Hypertonie auf. Wenngleich dieser Faktor in einigen Studien als relevant erachtet wird, ging er nicht in den EuroSCORE II ein [123, 124].

Auf der anderen Seite gehen in den EuroSCORE II aber auch Faktoren ein, die bei vielen Patienten vorliegen. 86 % der Patienten unserer Population hatten eine Herzinsuffizienz. Die meisten Patienten wurden dem Stadium III nach der NYHA-Klassifikation zugeteilt. Vergleichbare Zahlen lassen sich auch in der Literatur finden [38, 81]. Wenngleich die Herzinsuffizienz als damit sehr häufige Komorbidität in die Berechnung des EuroSCORE II eingeht konnte ihre Bedeutung als Risikofaktor für ANV, NOD oder den Tod in der hier vorgestellten Studie nicht bestätigt werden.

Scheinbar gibt es Komorbiditäten, die erst im Zusammenhang mit anderen Faktoren wie der Altersstruktur, der Operation und Indikation wahrscheinlich als Risikofaktor eine Rolle spielen. Hierin dürfte begründet liegen, weshalb einige der in den EuroSCORE II eingehenden Komorbiditäten in unserer Studienpopulation sich zwar als tendenziell relevant für die postoperative Morbidität und Mortalität zeigten, letztlich aber nur eine schwache Korrelation mit der Höhe des berechneten EuroSCORE II vorlag.

### **5.3.20 Prognostische Wertigkeit des EuroSCORE II für Mortalität und Morbidität**

Seit Anfang 2012 existiert der neue EuroSCORE II [43] der eine überarbeitete Version des ursprünglichen EuroSCORE I darstellt und eine an die heutigen Verhältnisse angepasste postoperative 30-Tage-Mortalität prognostizieren soll.

Patienten des in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektivs, die verstarben, wurden anhand des EuroSCORE II überwiegend der Hochrisikogruppe zugeordnet. Die prädiktorische Wertigkeit des EuroSCORE II für Mortalität lag in dieser Arbeit bei

0,725. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen Geissler et al., mit einer AUC von 0,755 in der ROC-Analyse [11]. sowie Nilsson et al. in einer sehr großen Population mit rund 4.500 Patienten (AUC 0,80) [125]. Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen demnach mit den meisten in der Literatur gemachten Angaben überein und ergeben eine recht gute prognostische Wertigkeit des EuroSCORE II für die postoperative Mortalität nach kardiochirurgischen Eingriffen.

Die Übertragbarkeit von Daten über Ländergrenzen hinweg kann unter Umständen schwierig sein. Für den EuroSCORE II hingegen konnte anhand von rund 600.000 Patientendaten bei ähnlichen medizinischen, wirtschaftlichen und sozialen Standards eine Vergleichbarkeit der prognostischen Wertigkeit auch über Landesgrenzen hinweg nachgewiesen werden [13, 126]. Die Übertragbarkeit des EuroSCORE II über Landesgrenzen hinweg kann auch anhand unserer Arbeit bestätigt werden.

Die meisten der für kardiochirurgischen Eingriffe üblicherweise verwendeten Scores wurden zur Prognose der postoperativen Mortalität entwickelt, wie zum Beispiel Cleveland Clinic Score, Ontario Province Risk- und French-Score [12, 127-131] aber auch der EuroSCORE II. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass anhand des EuroSCORE II auch die Vorhersage postoperativer Komplikationen in einem gewissen Umfang möglich ist, z. B. für das postoperative Nierenversagen [122, 132]. Darüber hinaus soll die Höhe des EuroSCORE II mit den Kosten und der Dauer des Intensivaufenthaltes korrelieren [125], die indirekt als Maßstab für Komplikationen gesehen werden können.

Auch in dieser Studie können Komplikationen anhand der Höhe des präoperativ berechneten EuroSCORE II zu einem gewissen Umfang vorhergesagt werden. Die prädiktorische Wertigkeit für die Vorhersage einer NOD lag bei einer AUC von 0,706 in der ROC-Analyse, die für die Vorhersage eines postoperativen ANV bei 0,699.

Für eine möglichst gute präoperative Nutzen-Risiko-Abwägung werden Risikofaktoren postoperativer Komplikationen und oder einer erhöhten Mortalität in einem Score kombiniert. In den EuroSCORE II gehen 18 solcher Faktoren ein [43], wodurch letztlich neben dem Mortalitätsrisiko auch der präoperative Gesundheitszustand eines Patienten abgebildet wird. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass die präoperative Bestimmung der Nierenfunktion in Form des Cystatin C eine

dem EuroSCORE II vergleichbare prädiktive Kapazität des postoperativen Mortalitätsrisikos aufweist.

Wie könnte ein einzelner präoperativer Parameter als Prognoseparameter einer Vielzahl von Risiko- und Prognoseparametern in einem Score zusammengefasst ein vergleichbares Ergebnis liefern? Gibt es Prognoseparameter, die tatsächlich derartig herausragende prädiktive Eigenschaften besitzen?

Dies würde dann möglich erscheinen, wenn ein solcher Parameter eine „systemrelevante“ Organfunktion besonders gut reflektiert. Denn der präoperative Gesundheitszustand hat einen erheblichen Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen und auf das postoperative Überleben. Die Bedeutung der präoperativen renalen Funktion als Prognoseparameter bei kardiochirurgischen Patienten ist etabliert [133, 134].

Darüberhinausgehend stellen die Ergebnisse dieser Arbeit dar, dass der präoperativ bestimmte Cystatin C-Wert dem EuroSCORE II mindestens vergleichbar das postoperative Outcome vorhersagt. Erstaunlich daran ist, dass in den Euro-SCORE II eigentlich auch die renale Funktion eingeht, allerdings basierend auf Kreatinin, bzw. berechnet nach der Formel nach Cockcroft-Gault. Es ist hinlänglich bekannt, dass eine Abschätzung der Clearance auf diesem Wege weniger genau ist verglichen mit der heutzutage eher üblichen Berechnung mittels der CKD-EPI-Formel auf Basis von Kreatinin oder Cystatin C [25]. Auch wurde in dieser Arbeit gezeigt, dass Kreatinin und Cystatin C eine unterschiedliche prognostische Wertigkeit für verschiedene Endpunkte aufweisen, wobei Cystatin C tendenziell der günstigere Prognoseparameter ist. Dies unterstreicht die oben aufgestellte These, dass ein Parameter, der eine wichtige Organfunktion möglichst präzise widerspiegelt den Zustand dieses „systemrelevanten“ Organs sehr gut abbildet und sich hierüber letztlich die prognostische Wertigkeit für Komplikationen erklären lässt.

Zusammengefasst ist das Cystatin C ein Parameter, dessen Serumspiegel die Organfunktionen oder physiologische Zustände der Niere sehr gut widerspiegelt. Dies könnte die erstaunliche prognostische Kapazität für Komplikationen und das Outcome im Vergleich zum komplexen und aus vielen Risikoparametern zusammengefassten EuroSCORE II erklären, zumal die hierin eingehenden

Risikofaktoren anhand der hier untersuchten Studienpopulation nicht allesamt als relevante Risikoparameter bestätigt werden konnten.

## **6 Biomarker für postoperative Mortalität und Komplikationen**

Eines der Hauptziele der Studie war es, Risikofaktoren für postoperative Komplikationen nach einer elektiven kardiochirurgischen Operation zu identifizieren. Patienten, die eine Komplikation erlitten (ANV, NOD oder Tod) waren u. a. älter und insgesamt kränker. Sie haben häufiger eine KHK in der Vorgeschichte, eine kardiale Reoperation oder weisen eine eingeschränkte Nierenfunktion auf. Als unabhängiger Risikofaktor für alle Endpunkte ist das Alter offensichtlich identifizierbar. Diese Patienten sind rund 10 Jahre älter als diejenigen, die weder ein ANV noch eine NOD erlitten oder verstarben.

Wie bereits in der Literatur beschrieben ist auch eine präoperative Nierenfunktionsstörung per se ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung von Komplikationen [18, 19, 30]. Auch in dieser Arbeit konnte dies bestätigt werden. So zeigte sich in der multivariaten Analyse die präoperative Nierenfunktion als ein unabhängiger Faktor für die untersuchten Endpunkte Mortalität, ANV und NOD. Wie bereits zuvor erläutert sind die Methoden zur Bestimmung der Nierenfunktion nicht einheitlich. Je nach verwendeten Parameter(n) bzw. Formeln können sich daher intraindividuelle Unterschiede ergeben. Ein erhöhter Cystatin C-Wert ist hoch prädiktiv für ein ANV, wohingegen sich das Kreatinin hierfür nicht als unabhängiger Risikofaktor erwies.

Cystatin C wird in seiner Konzentration von Steroiden, Schilddrüsenhormonen, einem Tumor oder einer Schwangerschaft beeinflusst aber im Gegensatz zum Kreatinin nicht durch das Alter, das Geschlecht oder die Muskelmasse [25]. Für das kardiochirurgische Patientenkollektiv spielen die zuerst genannten Faktoren eine eher untergeordnete Rolle. Ebenfalls ist es wie beim Kreatinin auch auf Basis des Cystatin C Wertes möglich die GFR zu berechnen, die entsprechend vom Labor anhand von Rodt oder Fleisch ausgegeben wurde [135]. Außerdem gibt es beim Cystatin C keinen blinden Bereich, so dass eine Funktionseinschränkung der Nieren auch in den Bereichen erfasst wird bei denen das Kreatinin normwertig ist. Daher eignet sich das Cystatin C gut als ein möglicher Screening-Parameter zur Abschätzung der renalen Funktion [136].

Die präoperative Nierenfunktion erwies sich als besonders relevant für die Entwicklung von möglichen postoperativen Komplikationen. Auch andere Arbeiten in der Literatur haben auf die Bedeutung der präoperativen renalen Funktion für das

Auftreten eines ANV oder die Mortalität hingewiesen [81, 137]. Allerdings ist diese Arbeit die erste, die einen prognostischen Vergleich der renalen Funktion mit einem komplexen präoperativen Score unternimmt. Hierbei erwies sich insbesondere das Cystatin C als prädiktorisch vergleichbar dem EuroSCORE II, obwohl in diesen 18 Parameter eingehen, bzw. eine Vielzahl von Komorbiditäten.

## 7 Schlussfolgerungen

Auf Basis des hier untersuchten Studienkollektivs kann eine gute prognostische Wertigkeit des EuroSCORE II für die postoperative Mortalität und Morbidität bestätigt werden.

Es zeigt sich allerdings für einzelne in den EuroSCORE II eingehende Risikofaktoren, dass deren Risiko für Mortalität und Morbidität auf Basis des hier untersuchten Kollektivs recht gering ausgeprägt ist.

Interessanterweise aber gibt es einzelne präoperativ gemessene Parameter und Biomarker, die über eine mindestens gleichwertige prädiktive Kapazität verfügen, wie der 18 Faktoren einschließende EuroSCORE II: Cystatin C und FGF-23 hatten eine dem EuroSCORE II wenigstens gleichwertige prognostische Wertigkeit für die postoperative Mortalität. Und dies auch ungeachtet der Tatsache, dass der EuroSCORE II für die Vorhersage der postoperativen Mortalität entwickelt wurde.

Dies wirft die zentrale Frage auf, ob ein einzelner Parameter überhaupt in der Lage sein kann, eine solche prädiktorische Wertigkeit aufzuweisen wie 18 Risikofaktoren und Komorbiditäten gemeinsam. Anhand der Daten dieser Arbeit lässt sich die These aufstellen, dass ein Parameter, der eine wichtige Organfunktion möglichst präzise widerspiegelt und damit den Zustand dieses „systemrelevanten“ Organs sehr gut abbildet eine gute prognostische Wertigkeit für Komplikationen hat. Cystatin C und FGF-23 sind zwei solcher Parameter. Beim FGF-23 ist noch nicht geklärt, ob hierbei die renale Funktion oder auch ggf. die kardiale, ggf. auch beide erfasst werden. Beim Cystatin C ist die renale Funktion sehr präzise abgebildet, gleichzeitig ist die Nierenfunktion von zentraler Bedeutung für Morbidität und Mortalität.

Wenngleich Cystatin C und FGF-23 eine dem EuroSCORE II vergleichbare Morbidität und Mortalität aufweisen, müssen die Ergebnisse und Thesen dieser Studie erst in weiteren Studien bestätigt werden. Langfristig könnten diese Parameter präoperativ zur Abschätzung des perioperativen Mortalitätsrisikos bestimmt werden, anstelle des aufwendig zu berechnenden EuroSCORE II.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Herzstiftung, D., *Der Deutsche Herzbericht*. 2013.
2. Baehner, T., et al., [*Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery*]. *Anaesthesist*, 2012. **61**(10): p. 846-56.
3. Reiche, D., *Lexikon Medizin*. Vol. Vierte Auflage. 1999, München: Urban und Fischer Verlag.
4. Karkouti, K., et al., *Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005. **129**(2): p. 391-400.
5. Frank Münch, E., leitender Kardiotechniker / Johannes Rösch, Biologe, Leiter wiss. Dokumentation. *Aufbau und Funktion der Herz-Lungen-Maschine (HLM)*. letzte Aktualisierung: April 2008.
6. Abuelo, J.G., *Normotensive ischemic acute renal failure*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(8): p. 797-805.
7. Benedetto, U., et al., *Acute kidney injury after coronary artery bypass grafting: does rhabdomyolysis play a role?* *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010. **140**(2): p. 464-70.
8. Holt, S. and K. Moore, *Pathogenesis of renal failure in rhabdomyolysis: the role of myoglobin*. *Exp Nephrol*, 2000. **8**(2): p. 72-6.
9. Conlon, P.J., et al., *Acute renal failure following cardiac surgery*. *Nephrol Dial Transplant*, 1999. **14**(5): p. 1158-62.
10. Bhat, J.G., et al., *Renal failure after open heart surgery*. *Ann Intern Med*, 1976. **84**(6): p. 677-82.
11. Geissler, H.J., et al., *Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2000. **17**(4): p. 400-6.
12. Nashef, S.A., et al., *European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE)*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999. **16**(1): p. 9-13.
13. Nashef, S.A., et al., *Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002. **22**(1): p. 101-5.
14. Roques, F., et al., *Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999. **15**(6): p. 816-22; discussion 822-3.
15. Roques, F., et al., *Does EuroSCORE work in individual European countries?* *Eur J Cardiothorac Surg*, 2000. **18**(1): p. 27-30.
16. Roques, F., et al., *The logistic EuroSCORE*. *Eur Heart J*, 2003. **24**(9): p. 881-2.
17. Mehta, R.L., et al., *Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury*. *Crit Care*, 2007. **11**(2): p. R31.
18. Kim, M.Y., et al., *Incidence, risk factors, and prediction of acute kidney injury after off-pump coronary artery bypass grafting*. *Ren Fail*, 2011. **33**(3): p. 316-22.
19. Ostermann, M.E., et al., *Acute renal failure following cardiopulmonary bypass: a changing picture*. *Intensive Care Med*, 2000. **26**(5): p. 565-71.
20. Vieira, J.M., Jr., et al., *Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients*. *Crit Care Med*, 2007. **35**(1): p. 184-91.
21. Widyastuti, Y., et al., *Pre-operative and intraoperative determinants for prolonged ventilation following adult cardiac surgery*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2012. **56**(2): p. 190-9.

22. Sirvinskas, E., et al., *Cardiopulmonary bypass management and acute renal failure: risk factors and prognosis*. *Perfusion*, 2008. **23**(6): p. 323-7.
23. Loef, B.G., et al., *Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival*. *J Am Soc Nephrol*, 2005. **16**(1): p. 195-200.
24. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. *Nephron*, 1976. **16**(1): p. 31-41.
25. Harmoinen, A., et al., *Diagnostic accuracies of plasma creatinine, cystatin C, and glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft-Gault and Levey (MDRD) formulas*. *Clin Chem*, 2003. **49**(7): p. 1223-5.
26. Bokenkamp, A., et al., *Cystatin C--a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height*. *Pediatrics*, 1998. **101**(5): p. 875-81.
27. Helin, I., M. Axenram, and A. Grubb, *Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children*. *Clin Nephrol*, 1998. **49**(4): p. 221-5.
28. Lock, G. and J. Scholmerich, *Non-occlusive mesenteric ischemia*. *Hepatogastroenterology*, 1995. **42**(3): p. 234-9.
29. Bolcal, C., et al., *Gastrointestinal complications after cardiopulmonary bypass: sixteen years of experience*. *Can J Gastroenterol*, 2005. **19**(10): p. 613-7.
30. Groesdonk, H.V., et al., *Risk factors for nonocclusive mesenteric ischemia after elective cardiac surgery*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013. **145**(6): p. 1603-10.
31. Minko, P., et al., *A scoring system for the assessment of angiographic findings in non-occlusive mesenteric ischemia (NOMI)*. *Rofo*, 2012. **184**(9): p. 805-9.
32. Kaleya, R.N. and S.J. Boley, *Acute mesenteric ischemia: an aggressive diagnostic and therapeutic approach*. 1991 Roussel Lecture. *Can J Surg*, 1992. **35**(6): p. 613-23.
33. Clark, R.A. and T.E. Gallant, *Acute mesenteric ischemia: angiographic spectrum*. *AJR Am J Roentgenol*, 1984. **142**(3): p. 555-62.
34. O'Neill, R.T., *Secondary endpoints cannot be validly analyzed if the primary endpoint does not demonstrate clear statistical significance*. *Control Clin Trials*, 1997. **18**(6): p. 550-6; discussion 561-7.
35. Bragadottir, G., B. Redfors, and S.E. Ricksten, *Mannitol increases renal blood flow and maintains filtration fraction and oxygenation in postoperative acute kidney injury: a prospective interventional study*. *Crit Care*, 2012. **16**(4): p. R159.
36. Hashemzadeh, K., S. Hashemzadeh, and M. Dehdilani, *Risk factors and outcomes of acute renal failure after open cardiac surgery*. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2012. **20**(3): p. 275-80.
37. Cleveland, J.C., Jr., et al., *Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity*. *Ann Thorac Surg*, 2001. **72**(4): p. 1282-8; discussion 1288-9.
38. Keller, T., et al., *Cystatin C and cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease and normal or mildly reduced kidney function: results from the AtheroGene study*. *Eur Heart J*, 2009. **30**(3): p. 314-20.
39. Mangos, G.J., et al., *Acute renal failure following cardiac surgery: incidence, outcomes and risk factors*. *Aust N Z J Med*, 1995. **25**(4): p. 284-9.
40. Rodriguez, F., et al., *Gastrointestinal complications after coronary artery bypass grafting: a national study of morbidity and mortality predictors*. *J Am Coll Surg*, 2007. **205**(6): p. 741-7.

41. Geissler, H.J., et al., *Incidence and outcome of gastrointestinal complications after cardiopulmonary bypass*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2006. **5**(3): p. 239-42.
42. Abboud, B., R. Daher, and J. Boujaoude, *Acute mesenteric ischemia after cardio-pulmonary bypass surgery*. *World J Gastroenterol*, 2008. **14**(35): p. 5361-70.
43. Nashef, S.A., et al., *EuroSCORE II*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012. **41**(4): p. 734-44; discussion 744-5.
44. Osawa, E.A., et al., *Effect of Perioperative Goal-Directed Hemodynamic Resuscitation Therapy on Outcomes Following Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial and Systematic Review*. *Crit Care Med*, 2016. **44**(4): p. 724-33.
45. Johnson, W.M., et al., *Cardiac surgery in octogenarians: does age alone influence outcomes?* *Arch Surg*, 2005. **140**(11): p. 1089-93.
46. Trummer, G. and F. Beyersdorf, *[Heart surgery in the elderly]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2005. **130**(12): p. 731-4.
47. Priebe, H.J., *The aged cardiovascular risk patient*. *Br J Anaesth*, 2000. **85**(5): p. 763-78.
48. Friedrich, I., et al., *Cardiac surgery in the elderly patient*. *Dtsch Arztebl Int*, 2009. **106**(25): p. 416-22.
49. Wang, F., et al., *An analysis of the association between preoperative renal dysfunction and outcome in cardiac surgery: estimated creatinine clearance or plasma creatinine level as measures of renal function*. *Chest*, 2003. **124**(5): p. 1852-62.
50. Zakeri, R., et al., *Relation between mild renal dysfunction and outcomes after coronary artery bypass grafting*. *Circulation*, 2005. **112**(9 Suppl): p. I270-5.
51. Cooper, W.A., et al., *Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database*. *Circulation*, 2006. **113**(8): p. 1063-70.
52. Chertow, G.M., et al., *Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients*. *J Am Soc Nephrol*, 2005. **16**(11): p. 3365-70.
53. Lassnigg, A., et al., *Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study*. *J Am Soc Nephrol*, 2004. **15**(6): p. 1597-605.
54. Valsson, F., et al., *Effects of atrial natriuretic peptide on acute renal impairment in patients with heart failure after cardiac surgery*. *Intensive Care Med*, 1996. **22**(3): p. 230-6.
55. Bastien, O., et al., *Continuous venovenous hemodialysis after cardiac surgery*. *Contrib Nephrol*, 1991. **93**: p. 76-8.
56. Frost, L., et al., *[Prognosis and risk factors in acute dialysis-requiring renal failure after open-heart surgery]*. *Ugeskr Laeger*, 1992. **154**(37): p. 2481-5.
57. Ryckwaert, F., et al., *Incidence, risk factors, and prognosis of a moderate increase in plasma creatinine early after cardiac surgery*. *Crit Care Med*, 2002. **30**(7): p. 1495-8.
58. Gailunas, P., Jr., et al., *Acute renal failure following cardiac operations*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1980. **79**(2): p. 241-3.
59. Klotz, S., et al., *Diagnosis and treatment of nonocclusive mesenteric ischemia after open heart surgery*. *Ann Thorac Surg*, 2001. **72**(5): p. 1583-6.
60. *American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on intestinal ischemia*. *Gastroenterology*, 2000. **118**(5): p. 951-3.

61. Ghosh, S., et al., *Risk factors for intestinal ischaemia in cardiac surgical patients*. Eur J Cardiothorac Surg, 2002. **21**(3): p. 411-6.
62. Filsoufi, F., et al., *Predictors and outcome of gastrointestinal complications in patients undergoing cardiac surgery*. Ann Surg, 2007. **246**(2): p. 323-9.
63. Kramer, S.C., et al., [*Non-occlusive mesenteric ischemia*]. Rofo, 2003. **175**(9): p. 1177-83.
64. Groesdonk, H.V., et al., *Risk factors for nonocclusive mesenteric ischemia after elective cardiac surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012.
65. Trompeter, M., et al., *Non-occlusive mesenteric ischemia: etiology, diagnosis, and interventional therapy*. Eur Radiol, 2002. **12**(5): p. 1179-87.
66. Acosta, S., et al., *Fatal nonocclusive mesenteric ischaemia: population-based incidence and risk factors*. J Intern Med, 2006. **259**(3): p. 305-13.
67. Minko, P., et al., *A Scoring System for the Assessment of Angiographic Findings in Non-Occlusive Mesenteric Ischemia (NOMI)*. Rofo, 2012.
68. Schutz, A., et al., *Acute mesenteric ischemia after open heart surgery*. Angiology, 1998. **49**(4): p. 267-73.
69. Kumle, B., et al., *Influence of prolonged cardiopulmonary bypass times on splanchnic perfusion and markers of splanchnic organ function*. Ann Thorac Surg, 2003. **75**(5): p. 1558-64.
70. Musleh, G.S., et al., *Off-pump coronary artery bypass surgery does not reduce gastrointestinal complications*. Eur J Cardiothorac Surg, 2003. **23**(2): p. 170-4.
71. Baca, I., et al., *Vergleichende Studie uber pulsatilen und kontinuierlichen Fluss wahrend des extracorporalen Kreislaufs. Auswirkungen auf die Leberfunktion und endokrine Pankreassekretion*. Chir Forum Exp Klin Forsch, 1979: p. 49-53.
72. Larmi, T.K. and P. Karkola, *Prolonged cardiopulmonary by-pass and liver function*. Bull Soc Int Chir, 1974. **33**(4): p. 241-53.
73. Krane, M., et al., *Twenty years of cardiac surgery in patients aged 80 years and older: risks and benefits*. Ann Thorac Surg, 2011. **91**(2): p. 506-13.
74. Akins, C.W., et al., *Cardiac operations in patients 80 years old and older*. Ann Thorac Surg, 1997. **64**(3): p. 606-14; discussion 614-5.
75. Clair, D.G. and J.M. Beach, *Mesenteric Ischemia*. N Engl J Med, 2016. **374**(10): p. 959-68.
76. Gummert, J.F., et al., *EuroSCORE overestimates the risk of cardiac surgery: results from the national registry of the German Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Clin Res Cardiol, 2009. **98**(6): p. 363-9.
77. Siregar, S., et al., *Performance of the original EuroSCORE*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **41**(4): p. 746-54.
78. Poullis, M., et al., *The validity of the original EuroSCORE and EuroSCORE II in patients over the age of seventy*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2015. **20**(2): p. 172-7.
79. Alexander, K.P., et al., *Outcomes of cardiac surgery in patients > or = 80 years: results from the National Cardiovascular Network*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(3): p. 731-8.
80. .
81. Parolari, A., et al., *Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management*. Ann Thorac Surg, 2012. **93**(2): p. 584-91.
82. Eagle, K.A., et al., *ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the*

- 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation*, 2004. **110**(14): p. e340-437.
83. Edwards, F.H., et al., *Impact of gender on coronary bypass operative mortality*. *Ann Thorac Surg*, 1998. **66**(1): p. 125-31.
  84. Mickleborough, L.L., et al., *Is sex a factor in determining operative risk for aortocoronary bypass graft surgery?* *Circulation*, 1995. **92**(9 Suppl): p. II80-4.
  85. Ivert, T., et al., *Early mortality after 2,902 coronary artery bypass operations*. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989. **23**(1): p. 3-8.
  86. Abramov, D., et al., *The influence of gender on the outcome of coronary artery bypass surgery*. *Ann Thorac Surg*, 2000. **70**(3): p. 800-5; discussion 806.
  87. Earley, A., et al., *Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review*. *Ann Intern Med*, 2012. **156**(11): p. 785-95, W-270, W-271, W-272, W-273, W-274, W-275, W-276, W-277, W-278.
  88. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. *Ann Intern Med*, 2009. **150**(9): p. 604-12.
  89. Roach, G.W., et al., *Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators*. *N Engl J Med*, 1996. **335**(25): p. 1857-63.
  90. Rady, M.Y., T. Ryan, and N.J. Starr, *Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery*. *Crit Care Med*, 1998. **26**(2): p. 225-35.
  91. Weintraub, W.S., et al., *In-hospital and long-term outcome after reoperative coronary artery bypass graft surgery*. *Circulation*, 1995. **92**(9 Suppl): p. II50-7.
  92. Stephan, W.J., et al., *Coronary angioplasty versus repeat coronary artery bypass grafting for patients with previous bypass surgery*. *J Am Coll Cardiol*, 1996. **28**(5): p. 1140-6.
  93. Rankin, K.P., et al., *Presurgical cognitive deficits in patients receiving coronary artery bypass graft surgery*. *J Int Neuropsychol Soc*, 2003. **9**(6): p. 913-24.
  94. Cacciatore, F., et al., *Congestive heart failure and cognitive impairment in an older population. Osservatorio Geriatrico Campano Study Group*. *J Am Geriatr Soc*, 1998. **46**(11): p. 1343-8.
  95. Selnes, O.A. and G.M. McKhann, *Neurocognitive complications after coronary artery bypass surgery*. *Ann Neurol*, 2005. **57**(5): p. 615-21.
  96. Zuccala, G., et al., *Hypotension and cognitive impairment: Selective association in patients with heart failure*. *Neurology*, 2001. **57**(11): p. 1986-92.
  97. Almeida, O.P. and S. Tamai, *Congestive heart failure and cognitive functioning amongst older adults*. *Arq Neuropsiquiatr*, 2001. **59**(2-B): p. 324-9.
  98. Boodhwani, M., et al., *Predictors of early neurocognitive deficits in low-risk patients undergoing on-pump coronary artery bypass surgery*. *Circulation*, 2006. **114**(1 Suppl): p. I461-6.
  99. Elias, M.F., et al., *Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003. **27**(2): p. 260-8.
  100. Gummert, J.F., et al., *Cardiac surgery in Germany during 2010: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery*. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2011. **59**(5): p. 259-67.
  101. Cohn, L.H., et al., *Decrease in operative risk of reoperative valve surgery*. *Ann Thorac Surg*, 1993. **56**(1): p. 15-20; discussion 20-1.

102. Biglioli, P., et al., *Reoperative cardiac valve surgery: a multivariable analysis of risk factors*. *Cardiovasc Surg*, 1994. **2**(2): p. 216-22.
103. Leontyev, S., et al., *Redo aortic valve surgery: early and late outcomes*. *Ann Thorac Surg*, 2011. **91**(4): p. 1120-6.
104. Nyawo, B., R. Graham, and S. Hunter, *Aortic valve replacement with the Sorin Pericarbon Freedom stentless valve: five-year follow up*. *J Heart Valve Dis*, 2007. **16**(1): p. 42-8.
105. Pericart, L., et al., *Long-Term Outcome and Valve Surgery for Infective Endocarditis in the Systematic Analysis of a Community Study*. *Ann Thorac Surg*, 2016. **102**(2): p. 496-504.
106. Meinertz, T. and K. Sydow, *[Diabetes mellitus--risk factor for atrial fibrillation. Potential therapeutic implications]*. *Herz*, 2014. **39**(3): p. 320-4.
107. Downs, J.R., et al., *Design & rationale of the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)*. *Am J Cardiol*, 1997. **80**(3): p. 287-93.
108. Hemingway, H., et al., *Prospective validity of measuring angina severity with Canadian Cardiovascular Society class: The ACRE study*. *Can J Cardiol*, 2004. **20**(3): p. 305-9.
109. Pohlen, M., et al., *Risk predictors for adverse outcomes after percutaneous coronary interventions and their related costs*. *Clin Res Cardiol*, 2008. **97**(7): p. 441-8.
110. Shennib, H., et al., *Surgical revascularization in patients with poor left ventricular function: on- or off-pump?* *Ann Thorac Surg*, 2002. **74**(4): p. S1344-7.
111. Al-Ruzzeh, S., et al., *Validation of four different risk stratification systems in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery: a UK multicentre analysis of 2223 patients*. *Heart*, 2003. **89**(4): p. 432-5.
112. Biancari, F., et al., *Changing risk of patients undergoing coronary artery bypass surgery*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2009. **8**(1): p. 40-4.
113. Kaw, R., et al., *Effect of diastolic dysfunction on postoperative outcomes after cardiovascular surgery: A systematic review and meta-analysis*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016. **152**(4): p. 1142-53.
114. Seccareccia, F., et al., *The Italian CABG Outcome Study: short-term outcomes in patients with coronary artery bypass graft surgery*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006. **29**(1): p. 56-62; discussion 62-4.
115. Ferguson, T.B., Jr., et al., *A decade of change--risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. Society of Thoracic Surgeons*. *Ann Thorac Surg*, 2002. **73**(2): p. 480-9; discussion 489-90.
116. Ben-Dor, I., et al., *Clinical profile, prognostic implication, and response to treatment of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis*. *Am J Cardiol*, 2011. **107**(7): p. 1046-51.
117. Kirsh, M.M., et al., *Pulmonary hypertension--a complication of aortic valve disease*. *Mich Med*, 1970. **69**(1): p. 33-5.
118. Malouf, J.F., et al., *Severe pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis: clinical profile and prognostic implications*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **40**(4): p. 789-95.
119. Copeland, J.G., et al., *Isolated aortic valve replacement in patients older than 65 years*. *JAMA*, 1977. **237**(15): p. 1578-81.

120. Carnero-Alcazar, M., et al., *Short- and mid-term results for aortic valve replacement in octogenarians*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010. **10**(4): p. 549-54.
121. Badesch, D.B., et al., *Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(1 Suppl): p. S55-66.
122. Biancari, F., et al., *Validation of EuroSCORE II in patients undergoing coronary artery bypass surgery*. *Ann Thorac Surg*, 2012. **93**(6): p. 1930-5.
123. Morosin, M., et al., *Clinical and echocardiographic predictors of long-term outcome of a large cohort of patients with bicuspid aortic valve*. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2017. **18**(2): p. 74-82.
124. Balzer, F., et al., *High Postoperative Blood Pressure After Cardiac Surgery Is Associated With Acute Kidney Injury and Death*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016. **30**(6): p. 1562-1570.
125. Nilsson, J., et al., *Early mortality in coronary bypass surgery: the EuroSCORE versus The Society of Thoracic Surgeons risk algorithm*. *Ann Thorac Surg*, 2004. **77**(4): p. 1235-9; discussion 1239-40.
126. Chen, C.C., et al., *Application of European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE) in coronary artery bypass surgery for Taiwanese*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2004. **3**(4): p. 562-5.
127. Higgins, T.L., et al., *Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score*. *JAMA*, 1992. **267**(17): p. 2344-8.
128. Parsonnet, V., D. Dean, and A.D. Bernstein, *A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease*. *Circulation*, 1989. **79**(6 Pt 2): p. 13-12.
129. Pons, J.M., et al., *Assessing open heart surgery mortality in Catalonia (Spain) through a predictive risk model*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997. **11**(3): p. 415-23.
130. Roques, F., et al., *Quality of care in adult heart surgery: proposal for a self-assessment approach based on a French multicenter study*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1995. **9**(8): p. 433-9; discussion 439-40.
131. Tu, J.V., S.B. Jaglal, and C.D. Naylor, *Multicenter validation of a risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery. Steering Committee of the Provincial Adult Cardiac Care Network of Ontario*. *Circulation*, 1995. **91**(3): p. 677-84.
132. Mihajlovic, B., et al., *Correlation between EuroSCORE and intensive care unit length of stay after coronary surgery*. *Med Pregl*, 2011. **64**(1-2): p. 46-50.
133. Ng, S.Y., et al., *Prediction of acute kidney injury within 30 days of cardiac surgery*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014. **147**(6): p. 1875-83, 1883 e1.
134. Chertow, G.M., et al., *Preoperative renal risk stratification*. *Circulation*, 1997. **95**(4): p. 878-84.
135. Segarra, A., et al., *Assessing glomerular filtration rate in hospitalized patients: a comparison between CKD-EPI and four cystatin C-based equations*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011. **6**(10): p. 2411-20.
136. Fliser, D. and E. Ritz, *Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly*. *Am J Kidney Dis*, 2001. **37**(1): p. 79-83.
137. Shlipak, M.G., et al., *Presurgical serum cystatin C and risk of acute kidney injury after cardiac surgery*. *Am J Kidney Dis*. **58**(3): p. 366-73.

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Additiver EuroSCORE I Risikogruppen .....	13
Tabelle 2: EuroSCORE I mit additiven und logistischen Werten.....	15
Tabelle 3: Parameter für EuroSCORE II .....	18
Tabelle 4: AKIN-Stadien .....	19
Tabelle 5: Datenerhebung .....	25
Tabelle 6: Übersicht über Studienpopulation mit Euroscore relevanten Parametern	33
Tabelle 7: Basisparameter.....	33
Tabelle 8: Parameter zur Messung der renalen Funktion .....	35
Tabelle 9: EuroSCORE II Berechnung bei fehlender Angabe zur PAH .....	42
Tabelle 10: EuroSCORE II der Studienpopulation ohne Ejektionsfraktion und mit pulmonaler Hypertonie .....	42
Tabelle 11: Berechnung EuroSCORE II bei fehlenden Angaben zur Ejektionsfraktion und PAH .....	43
Tabelle 12: Einfluss auf EuroSCORE II.....	46
Tabelle 13: Logistischer EuroSCORE I der Studienpopulation .....	47
Tabelle 14: Häufigkeit von schwerwiegenden postoperativen Komplikationen in Prozent .....	48
Tabelle 15: Univariate Faktorenanalyse signifikanter Parameter für das Auftreten der dargestellten Ereignisse und die Höhe des EuroSCORE II, gezeigt wird der P-Wert	49
Tabelle 16: Multi- bzw. univariate Faktorenanalyse bezüglich ANV .....	50
Tabelle 17: Multi- bzw. univariate Faktorenanalyse bezüglich HD .....	50
Tabelle 18: Multi- bzw. univariate Faktorenanalyse bezüglich NOD .....	51
Tabelle 19: Multi- bzw. univariate Faktorenanalyse bezüglich Tod .....	51
Tabelle 20: Logistische Regressionsanalyse zur Untersuchung des Einflusses von Cystatin C, Kreatinin und eGFR (CKD-EPI) auf die Entwicklung eines ANV, einer NOD und das Auftreten der Mortalität .....	54
Tabelle 21: ROC-Kurve für den Endpunkt NOD und Tod.....	56

## 10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Todesursachen Bundesrepublik Deutschland 2013 .....	9
Abbildung 2: Flussdiagramm zur Studienpopulation .....	31
Abbildung 3: Alters-/Geschlechterverteilung .....	34
Abbildung 4: Einfluss des Alters auf die Hohe des EuroSCORE II .....	35
Abbildung 5: Abhängigkeit der GFR-Formeln vom BMI (n = 721).....	36
Abbildung 6: Einfluss des Alters auf die Nierenfunktion anhand des Cystatin C.....	37
Abbildung 7: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF).....	40
Abbildung 8: Pulmonale Hypertonie (mmHg) .....	41
Abbildung 9: Operationsindikationen.....	44
Abbildung 10: Anzahl der Eingriffe innerhalb einer OP .....	45
Abbildung 11: EuroSCORE II, Cystatin C und Kreatinin in Quartile .....	53
Abbildung 12: ROC-Kurve für den Endpunkt ANV .....	55
Abbildung 13: ROC-Kurve für den Endpunkt NOD und Tod .....	56
Abbildung 14: ROC-Kurve für FGF-23 und EuroSCORE II für die postoperative Mortalität.....	58

## **11 Danksagung**

Herrn Dr. M Klingele möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas danken und dass er stets geduldig für Fragen zur Verfügung stand und zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Ein großer Dank geht aber auch an meine Eltern, Geschwister und Freunde, die mich nicht nur tatkräftig unterstützt haben, sondern mich stets aufbauten und einen essentiellen Bestandteil in der Erstellung meiner Doktorarbeit leisteten sowie immer an meiner Seite sind.

