

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung II mit Poliklinik (Schwerpunkt: Kinderkardiologie,
Pulmologie und Intensivmedizin)

**Messung des renalen Sauerstoffmetabolismus und der
renalen Hämodynamik mittels Gewebephotospektro-
metrie und Dopplersonographie zur Detektion einer
akuten Nierenschädigung bei Säuglingen nach
Herzoperation mit kardiopulmonalem Bypass**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Marx geb. Wiest, Milena Katharina

2017

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hofbeck

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. B. Drexler

Tag der Disputation: 25. Oktober 2017

Inhaltsverzeichnis

I	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
II	TABELLENVERZEICHNIS	VI
III	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VII
1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Angeborene Herzfehler und Nierenfunktion	1
1.2	Angeborene Herzfehler	2
1.3	Operatives Vorgehen bei komplexen angeborenen Herzfehlern.....	9
1.4	Die Herz-Lungen-Maschine (cardiopulmonary bypass, CPB)	11
1.5	Definition der akuten Nierenschädigung (acute kidney injury, AKI).....	12
1.6	Pathophysiologie der AKI nach Herzoperation mit kardiopulmonalem Bypass (CPB)	13
1.7	Bisherige Methoden zur Diagnostik einer AKI	18
1.7.1	Serumkreatinin und Urinmenge	19
1.7.2	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO ₂) und Laktat	19
1.7.3	Dopplersonographisch bestimmter renaler Resistive Index (RRI)	19
1.7.4	Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS)	20
1.7.5	Urin-und Serumbiomarker	21
1.8	Zielsetzung der Studie.....	23
2	MATERIAL UND METHODEN	24
2.1	Studienrahmen und Studiendesign	24
2.2	Patientenkollektiv	24
2.3	Messmethode „Oxygen to see“ (O2C).....	25
2.3.1	Messparameter der O2C-Methode	27
2.3.2	Physikalisches Messprinzip	27
2.3.3	Technische Daten zum O2C-Gerät	32
2.3.4	Durchführung der renalen O2C-Messung	33
2.4	Dopplersonographische Messung des renalen Resistive Index (RRI)	34
2.5	Studienablauf	36
2.6	Erhebung patientenbezogener Daten.....	37
2.7	Berechnete Parameter des renalen Sauerstoffmetabolismus	39
2.8	Scoring-Systeme	40
2.8.1	pRIFLE-Kriterien	40
2.8.2	Vasoactive-Inotropic-Score (VIS)	41
2.8.3	RACHS-1-Score.....	41
2.9	Perioperatives Flüssigkeitsmanagement nach Operation mit CPB auf der pädiatrischen Intensivstation	43

2.10	Statistische Auswertung	44
2.10.1	Deskriptive Statistik	44
2.10.2	Schließende Statistik	44
2.10.3	Grafische Elemente	44
2.10.4	Begriffsdefinitionen diagnostischer Tests	46
3	ERGEBNISSE	47
3.1	Demographische Patientendaten	47
3.2	Nierenfunktionsparameter und AKI-Stadienverteilung.....	50
3.3	Messzeitpunkte	51
3.4	Verläufe der erhobenen Parameter	52
3.5	Vergleich der präoperativen Messwerte zwischen Patienten mit und ohne AKI nach Herzoperation mit CPB.....	59
3.6	Vergleich der postoperativen Messwerte zwischen Patienten mit und ohne AKI nach Herzoperation mit CPB.....	66
3.7	ROC-Kurven für die postoperativ erhobenen Messwerte	75
3.8	Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI bei Neugeborenen und Säuglingen nach Herzoperation mit CPB.....	84
4	DISKUSSION	90
4.1	Überlegungen zu Material und Methoden	90
4.1.1	Patientenkollektiv und Gruppeneinteilung	90
4.1.2	Zeitfenster der postoperativen Messungen	91
4.1.3	Messmethode „Oxygen to see“ (O2C).....	91
4.1.4	Dopplersonographische Messung des renalen Resistive Index (RRI).....	93
4.1.5	pRIFLE-Score	94
4.2	Einordnung der Ergebnisse in die Literatur	97
4.2.1	Demographische Daten und AKI-Inzidenz	98
4.2.2	Nierenfunktionsparameter und AKI-Stadien	100
4.2.3	Bedeutung der präoperativen O2C-Messwerte	101
4.2.4	Postoperative O2C-Messung der renalen Sauerstoffsättigung (rSO ₂) bei Neonaten und Säuglingen im Vergleich zur NIRS-Messung.....	102
4.2.5	Renaler Sauerstoffmetabolismus bei Vorliegen einer AKI	104
4.2.6	Dopplersonographische Messungen des renalen Resistive Index (RRI).....	108
4.2.7	Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI.....	111
4.2.8	Diagnostische Qualität der O2C-Parameter und des RRI in der Detektion einer AKI im Vergleich zu Urin- und Serumbiomarkern	112
4.2.9	Integrative Beurteilung der O2C-Methode im Einsatz zur frühen Detektion einer AKI bei Neugeborenen und Säuglingen nach Herzoperation mit CPB	115
5	ZUSAMMENFASSUNG	117
IV	LITERATURVERZEICHNIS	IX
V	ANHANG	XXVI

VI ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....	XXX
VII VERÖFFENTLICHUNGEN	XXXI
VIII DANKSAGUNG	XXXII

I ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 2.1 Lichtausbreitung im Gewebe bei Anwendung der O2C-Methode ¹⁰⁸	28
Abb. 2.2 Hämoglobinspektren: Absorption im sichtbaren und nah-infraroten Wellenlängenbereich ¹⁰⁸	30
Abb. 2.3 Hämoglobinspektren bei unterschiedlicher Blutmenge im Gewebe ¹⁰⁸	31
Abb. 2.4 Flachsonde LF-3-023 des O2C-Geräts	33
Abb. 2.5 Bildschirm des O2C-Geräts.....	34
Abb. 2.6 Bildausschnitt Ultraschallkopf, Niere im posterolateralen Querschnitt	35
Abb. 2.7 Farb- und Spektral-Doppler-Ultrasonogramm der Niere	36
Abb. 2.8 Skizze zur zeitlichen Abfolge der durchgeführten Untersuchungen der Studie	36
Abb. 3.1 Verlauf der renalen Sauerstoffsättigung (rSO ₂)	53
Abb. 3.2 Verlauf des relativen renalen Blutflusses (rrFlow).....	54
Abb. 3.3 Verlauf der relativen renalen Hämoglobinmenge (rrHb).....	55
Abb. 3.4 Verlauf der renalen partiellen Sauerstoffextraktion (rFTOE)	56
Abb. 3.5 Verlauf der arterio-renalen Sauerstoffgehaltsdifferenz (arDO ₂)	57
Abb. 3.6 Verlauf des annähernden renalen Sauerstoffmetabolismus (aRMRO ₂)	58
Abb. 3.7 Präoperative renale Sauerstoffsättigung (rSO ₂).....	60
Abb. 3.8 Präoperativer relativer renaler Blutfluss (rrFlow).....	61
Abb. 3.9 Präoperative relative renale Hämoglobinmenge (rrHb).....	62
Abb. 3.10 Präoperative renale partielle Gewebssauerstoffextraktion (rFTOE).....	63
Abb. 3.11 Präoperative arterio-renale Sauerstoffgehaltsdifferenz (arDO ₂).....	64
Abb. 3.12 Präoperative arterielle Sauerstoffsättigung (SpO ₂)	65
Abb. 3.13 Präoperative Hämoglobinmenge (Hb)	65
Abb. 3.14 Präoperativer annähernder renaler Sauerstoffmetabolismus (aRMRO ₂) ..	66
Abb. 3.15 Postoperative renale Sauerstoffsättigung (rSO ₂)	68
Abb. 3.16 Postoperativer relativer renaler Blutfluss (rrFlow)	69
Abb. 3.17 Postoperative relative renale Hämoglobinmenge (rrHb)	70
Abb. 3.18 Postoperative renale partielle Gewebssauerstoffextraktion (rFTOE)	71
Abb. 3.19 Postoperative arterio-renale Sauerstoffgehaltsdifferenz (arDO ₂)	72
Abb. 3.20 Postoperative arterielle Sauerstoffsättigung (SaO ₂).....	73
Abb. 3.21 Postoperative Hämoglobinmenge (Hb).....	73
Abb. 3.22 Postoperativer annähernder renaler Sauerstoffmetabolismus (aRMRO ₂) ..	74
Abb. 3.23 Postoperativer renaler Resistive Index (RRI).....	75
Abb. 3.24 ROC-Kurve für rSO ₂ zur Detektion einer AKI bei Neugeborenen und Säuglingen nach Herzoperation mit CPB.....	77

Abb. 3.25 ROC-Kurve für rrFlow zur Detektion einer AKI bei Neugeborenen und Säuglingen nach Herzoperation mit CPB.....	78
Abb. 3.26 ROC-Kurve für rrHb zur Detektion einer AKI bei Neugeborenen und Säuglingen nach Herzoperation mit CPB.....	79
Abb. 3.27 ROC-Kurve für rFTOE zur Detektion einer AKI bei Neugeborenen und Säuglingen nach Herzoperation mit CPB.....	80
Abb. 3.28 ROC-Kurve für arDO ₂ zur Detektion einer AKI bei Neugeborenen und Säuglingen nach Herzoperation mit CPB.....	81
Abb. 3.29 ROC-Kurve für aRMRO ₂ zur Detektion einer AKI bei Neugeborenen und Säuglingen nach Herzoperation mit CPB.....	82
Abb. 3.30 ROC-Kurve für RRI zur Detektion einer AKI bei Neugeborenen und Säuglingen nach Herzoperation mit CPB.....	83
Abb. 3.31 Postoperative zentralvenöse Sättigung (ScvO ₂)	85
Abb. 3.32 Postoperativer arterieller Mitteldruck (MAD)	86
Abb. 3.33 Postoperativer Vasoactive-Inotropic-Score (VIS).....	87
Abb. 3.34 Postoperatives Laktatlevel	88
Abb. 3.35 Kardiopulmonale Bypasszeit (CPB-Zeit).....	89

II TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 2.1 Messparameter des O2C-Geräts	27
Tab. 2.2 Pädiatrische RIFLE-Kriterien (pRIFLE) nach AKCAN-ARIKAN ET AL. ²⁷	41
Tab. 2.3 Risikokategorien des RACHS-1-Scores nach JENKINS ET AL. ¹⁴⁰	42
Tab. 2.4 Vierfeldertafel zur Auswertung eines diagnostischen Tests	46
Tab. 3.1 Überblick der demographischen Patientendaten und Nierenfunktionsparameter	48
Tab. 3.2 AKI-Stadien der Neugeborenen und Säuglinge nach den pRIFLE- Kriterien	50
Tab. 3.3 Übersicht der Messwerte zu den Verlaufsgrafiken	52
Tab. 3.4 Überblick der Messwerte zu den präoperativen Boxplots der Neugeborenen und Säuglinge mit angeborenem Herzfehler	59
Tab. 3.5 Überblick der Messwerte zu den postoperativen Boxplots der Neugeborenen und Säuglinge nach Herzoperation mit CPB	67
Tab. 3.6 Daten zu den Receiver operating characteristic-Kurven für die postoperativen Messparameter zur Detektion einer AKI	76
Tab. 3.7 Messergebnisse zu den Risikofaktoren für eine AKI bei Neugeborenen und Säuglingen nach Herzoperation mit CPB	84

III ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin converting enzyme
aCMRO ₂	annähernder cerebraler Sauerstoffmetabolismus
ADH	antidiuretisches Hormon
ADQI	acute dialysis quality initiative group
AKI	acute kidney injury, akute Nierenschädigung
AKIN	acute kidney injury network
ANP	atriales natriuretisches Peptid
arDO ₂	arterio-renale Sauerstoffgehaltsdifferenz
aRMRO ₂	annähernder renaler Sauerstoffmetabolismus
ASD	Vorhofseptumdefekt
AU	arbitrary units, beliebige Einheiten
AUC	area under the curve
AV	atrioventrikulär
AVSD	atrioventrikulärer Septumdefekt
BGA	Blutgasanalyse
bzw	beziehungsweise
CaO ₂	arterieller Sauerstoffgehalt
CPB	cardiopulmonary bypass, Herz-Lungen-Maschine
CSA-AKI	cardiac surgery-associated acute kidney injury
CtO ₂	kapillär-venöser Sauerstoffgehalt
CW	continuous wave
DORV	double outlet right ventricle
d-TGA	dextro-Transposition der großen Arterien
eCCI	geschätzte Kreatinin-Clearance
ECMO	extracorporale Membranoxygenierung
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HAST	Harnstoff im Serum
Hb	Hämoglobin
HLHS	hypoplastisches Linksherzsyndrom
KDIGO	kidney disease improving global outcomes

KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LCOS	low cardiac output syndrome
m	männlich
MAD	arterieller Mitteldruck
MAD	arterieller Mitteldruck
MZP	Messzeitpunkt
n	Anzahl
NGAL	neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NIRS	Nah-Infrarot-Spektroskopie
NO	Stickstoffmonoxid
NPW	negativ prädiktiver Wert
O2C	Messmethode „Oxygen to see“ (LEA Medizintechnik, Gießen, Deutschland)
PA	Pulmonalatresie
PPW	positiv prädiktiver Wert
pRIFLE	pediatric Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage renal disease
RACHS-1	risk adjustment for congenital heart surgery 1
rFlow	relativer regionaler Blutfluss
rFTOE	renale partielle Gewebssauerstoffextraktion
rHb	relative regionale Hämoglobinmenge
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage renal disease
ROC	receiver operating characteristic
rrFlow	relativer renaler Blutfluss
rrHb	relative renale Hämoglobinmenge
RRI	renaler Resistive Index
rrVelo	relative renale Blutflussgeschwindigkeit
rSO ₂	renale Sauerstoffsättigung
rVelo	relative regionale Blutflussgeschwindigkeit
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
ScvO ₂	zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SE	Standardfehler
SIRS	systemic inflammatory response syndrome

SO ₂	regionale Sauerstoffsättigung
SpO ₂	pulsoximetrisch bestimmte arterielle Sauerstoffsättigung
Tab.	Tabelle
TAC	Truncus arteriosus communis
TGA	Transposition der großen Arterien
TOF	Fallot-Tetralogie
vgl.	vergleiche
VIS	Vasoactive-Inotropic-Score
VSD	Ventrikelseptumdefekt
w	weiblich
x	Mittelwert
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

Einheiten und Einheitenpräfixe

%	Prozent
μ	Mikro
cm	Zentimeter
d	Tag
dl	Deziliter
g	Gramm
h	Stunde
Hz	Hertz
kg	Kilogramm
M	Mega
m	Meter
m ²	Quadratmeter
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
nm	Nanometer
s	Sekunde
W	Watt

1 EINLEITUNG

1.1 Angeborene Herzfehler und Nierenfunktion

Angeborene Herzfehler gehören zu den häufigsten angeborenen Organfehlbildungen des Menschen und kommen weltweit bei etwa 0,9 %¹ und in Deutschland bei 1,1 %² aller lebend geborenen Kinder vor. Viele Neugeborene und Säuglinge mit angeborenem Herzfehler müssen sich schon in den ersten Wochen oder Monaten nach ihrer Geburt komplexen Operationen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (cardiopulmonary bypass, CPB) unterziehen, die viele Risiken in sich bergen. Eine Komplikation, welche mit einer Inzidenz von bis zu 56 %³⁻⁹ im frühen postoperativen Verlauf auftritt, stellt die akute Nierenschädigung (acute kidney injury, AKI) dar.

Die Interaktion zwischen den Organen Herz und Niere beruht auf vielschichtigen neurohumoralen Steuerungsmechanismen, welche durch Regulation von Gefäßtonus, Volumenstatus und Herzauswurfleistung die Hämodynamik stabilisieren und somit die Durchblutung der Organe gewährleisten. Kommt es nun zu einer Schädigung des einen Organs, wird das neurohumorale Gleichgewicht gestört und das andere Organ dadurch in seiner Funktion beeinträchtigt. Die Niere erhält unter physiologischen Bedingungen 25 % des Herzminutenvolumens¹⁰ und zeigt deshalb eine hohe Anfälligkeit für eine Minderdurchblutung, welche während und nach Herzoperation durch verminderte Herzleistung und hämodynamische Instabilität häufig auftritt und bei der multifaktoriellen Genese der AKI nach CPB eine bedeutende Rolle spielt. Für die Nierenschädigung durch Herzoperation ist neben der verminderten Herzleistung der Einsatz des CPB selbst mitverantwortlich, welcher die neuroendokrinen Signale beeinflusst und ebenfalls die Nierendurchblutung verändert.^{11,12}

Die Herzoperation mit CPB zählt neben Malignomen, der Sepsis und der Gabe von nephrotoxischen Arzneimitteln zu den häufigsten Ursachen einer AKI bei Kindern¹³.

1.2 Angeborene Herzfehler

Im Folgenden sind häufige angeborene Herzfehler aufgeführt. Sie werden in verschiedene Gruppen unterteilt ¹⁴:

A) Herzfehler mit Links-Rechts-Shunt

Diese Gruppe gehört zu den azyanotischen Herzfehlern.

Ventrikelseptumdefekt (VSD)

Der VSD ist der häufigste angeborene Herzfehler ¹⁵. Es besteht ein Substanzdefekt in der Kammerscheidewand, der eine Verbindung zwischen dem rechten und linken Ventrikel herstellt ². Der VSD kann im muskulären oder membranösen Anteil des Ventrikelseptums liegen.

Um die hämodynamische Auswirkung eines VSD abzuschätzen, sind die Größe des Defekts und die Widerstände im großen und kleinen Kreislauf ausschlaggebend ^{15,16}. Von diesen Parametern hängen Richtung und Ausmaß des Blutflusses über den VSD und damit auch die klinische Symptomatik ab. Ein großer VSD (Defekt > Durchmesser Aortenwurzel) erlaubt einen Druckangleich zwischen den beiden Ventrikeln, wodurch im rechten Ventrikel und in den Pulmonalarterien Systemdruck herrscht und eine pulmonale Hypertonie resultiert. Durch hohe Scherkräfte an den Lungengefäßwänden, die aufgrund der pulmonalen Hypertonie auftreten, entstehen (sub-) endotheliale Läsionen. Diese münden in eine irreversible, lumenvermindernde Gefäßwandhypertrophie der Lungenarteriolen mit progredientem Anstieg des pulmonalen Widerstandes. In der Maximalform ergibt sich eine Shuntumkehr mit Rechts-Links-Shunt, die als Eisenmenger-Reaktion bezeichnet wird. Mittelgroße und kleine VSDs wirken drucktrennend und verhindern damit eine pulmonale Hypertonie. Allerdings wird beim mittelgroßen VSD die Lunge über einen großen Links-Rechts-Shunt überflutet. Dies präsentiert sich klinisch in Form einer Tachy- und Dyspnoe, welche mit Trinkschwäche und Gedeihstörung einhergehen. Bei Vorliegen eines kleinen VSD wirkt bei minimalem Links-Rechts-Shunt kein hämodynamischer Stress auf das Herz, er bleibt meist asymptomatisch. Mit dem Alter des Kindes ändern sich die Druckverhältnisse im Lungenkreislauf, die den Grad des Links-Rechts-Shunts beeinflussen. Bei Neonaten ist der Shunt bei hohem Lungenge-

fäßwiderstand gering. In den ersten Lebenswochen fällt der pulmonale Widerstand ab. Ein (mittel)großer VSD bedingt dann eine Zunahme des Links-Rechts-Shunts mit steigender Volumenbelastung und folgender Hypertrophie des linken Herzens. Eine konsekutive Herzinsuffizienz zeigt sich durch Symptome wie Hepatomegalie, Ödeme oder vermehrtes Schwitzen. ^{2,15,16}

Die operative Korrektur des großen VSD muss aufgrund der Gefahr der irreversiblen pulmonalen Hypertonie in den ersten 6 Lebensmonaten vorgenommen werden ^{15,16}. Der Operationszeitpunkt des mittelgroßen VSD wird durch die Klinik und Volumenbelastung des linken Herzens bestimmt und liegt meist im Kleinkindalter ¹⁶. Der VSD wird mittels autologem Perikard- oder Dacron-Patch verschlossen ². Kleine VSDs verschließen sich häufig spontan, besonders muskuläre und perimembranöse VSDs ^{2,15,16}.

Vorhofseptumdefekt (Atriumseptumdefekt, ASD)

Der ASD wird nach der Lokalisation des Substanzdefekts in verschiedene Typen eingeteilt ¹⁵: Der ASD vom Sekundumtyp (ASD II) stellt den häufigsten Typ dar und hat seinen Defekt in der Fossa ovalis. Der ASD vom Primumtyp (ASD I) zeigt einen Defekt im unteren Anteil des Vorhofseptums nahe der AV-Klappenebene (partieller AVSD ², vgl. unten). Beim ASD vom Sinus-venosus-Typ liegt der Defekt an einer Einmündungsstelle der Hohlvene in den rechten Vorhof. Der ASD vom Sinus-coronarius-Typ weist einen Defekt im Bereich des Sinus coronarius auf. ¹⁵

In Bezug auf die Hämodynamik besteht bei Vorliegen eines ASD ein Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene. Der rechte Vorhof und Ventrikel sind volumenbelastet. Es folgt im Verlauf eine Dilatation des rechten Herzens, welche langfristig zu einer Rechtsherzinsuffizienz führt. Klinisch äußert sich ein ASD meist erst im Erwachsenenalter mit sinkender Belastbarkeit, Dyspnoe und Herzrhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflattern/-flimmern. Im Kindesalter können gelegentlich diskrete Symptome wie vermehrte Infektanfälligkeit oder leichte Belastungsdyspnoe durch erhöhte Lungendurchblutung auffallen. ^{2,14–16}

Ein ASD-Verschluss wird vorallem bei Kindern mit großem Shunt und Volumenbelastungszeichen des rechten Herzens im Kleinkindalter (3-5 Jahre) an-

gestrebt. Als Therapie der ersten Wahl gilt der katheterinterventionelle Verschluss des ASD. Bei nicht interventionell verschließbarem ASD (großer Defekt, ungünstige Randverhältnisse/Lage, ASD I, Sinus-venosus-Defekt) kommt der operative Verschluss mittels Direktnaht oder Patch zum Einsatz. Ein Spontanverschluss ist bei kleinen Defekten des ASD II häufig. ^{2,15,16}

Atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD)

Der AVSD ist charakterisiert durch einen Substanzdefekt im Septum sowohl oberhalb als auch unterhalb der AV-Klappenebene. Der komplette AVSD subsummiert einen ASD I, einen Inlet-VSD und eine gemeinsame AV-Klappe. Der partielle AVSD entspricht dem ASD I bei weitestgehend verschlossenem VSD-Anteil und zwei AV-Klappen mit Mitralklappenspalte, die zur Mitralklappeninsuffizienz führt. ^{2,14,16}

Die hämodynamischen Verhältnisse und die klinischen Symptome gleichen beim partiellen AVSD der Situation bei ASD und beim kompletten AVSD der Situation bei großem VSD ¹⁶. Hinzu kommt beim AVSD eine zusätzliche Volumenbelastung meist des linken Ventrikels durch die Spalten der AV-Klappe(n), die eine Klappeninsuffizienz zur Folge haben und zu einer Zunahme des Links-Rechts-Shunts beitragen ^{2,15,16}. Typische Zeichen einer Herzinsuffizienz (vgl. oben) treten bei komplettem AVSD häufig schon in der frühen Kindheit auf ¹⁵.

Eine pulmonale Hypertonie durch Gefäßumbau im Lungenkreislauf entwickelt sich bei komplettem AVSD noch früher als bei großem VSD und erfordert deshalb eine frühzeitige chirurgische Korrektur spätestens bis zum 6. Lebensmonat ¹⁴. Es wird ein Patchverschluss des AVSD und eine Rekonstruktion der AV-Klappen durchgeführt ¹⁴. Bei partiellem AVSD erfolgt die elektive Korrekturoperation im Kleinkindalter ^{2,14}. Spontanverschlüsse kommen nicht vor ¹⁶.

B) Herzfehler mit Obstruktion

Zu dieser Gruppe gehören die Pulmonalstenose, die Aortenstenose, die Aortenisthmusstenose und der unterbrochene Aortenbogen.

C) Zyanotische Herzfehler

Transposition der großen Arterien (TGA)

Bei der TGA entspringt die Aorta (meist rechts-) anterior aus dem morphologisch rechten Ventrikel und der Truncus pulmonalis geht posterior aus dem morphologisch linken Ventrikel hervor (d-TGA)^{2,15}. Daraus folgt eine Parallelschaltung des Lungen- und des Körperkreislaufs¹⁵. Die komplette Trennung der großen Kreisläufe, welche zu schwerer arterieller Sauerstoffmangelversorgung im Körper führt, ist nicht mit dem Leben vereinbar¹⁵. Die embryonal angelegten Verbindungen zwischen Lungen- und Körperkreislauf, das Foramen ovale und der Ductus arteriosus, sind für betroffene Neugeborene überlebenswichtig¹⁵. Sie erlauben eine Mischung von systemvenösem Blut aus dem Körper und sauerstoffreichem Blut aus der Lunge, von deren Ausmaß die Kreislaufsituation und die Sauerstoffversorgung des Körpers abhängen². Klinisch auffällig werden betroffene Neugeborene meist am 1.-2. Lebenstag nach Verschluss des Ductus arteriosus und daraus folgender zunehmender Zyanose, die sich durch Sauerstoffgabe nicht beeinflussen lässt². Im schlimmsten Falle werden Kinder gleich nach Geburt zyanotisch und erleiden ein Kreislaufversagen^{2,15}.

Folglich steht postnatal bis zur Operation die Erhaltung der embryonalen Verbindungen im Vordergrund. Der Ductus arteriosus wird medikamentös durch intravenöse Gabe von Prostaglandin E1 offen gehalten. Das Rashkind-Manöver, eine atriale Ballon-Septostomie, wird ebenfalls präoperativ durchgeführt, wenn der ASD restriktiv ist und somit nicht genügend Blut auf Vorhofebene durchmischt wird. Danach folgt in den ersten 2 Lebenswochen als Verfahren der Wahl die arterielle Switch-Operation mit anatomischer Korrektur.^{2,14-16}

Fallot-Tetralogie (TOF)

Die Fallot-Tetralogie stellt den häufigsten zyanotischen Herzfehler dar und umfasst die folgenden 4 Anomalien: großer hochsitzender, perimembranöser VSD, überreitende Aorta über dem VSD, Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts und Rechtsherzhypertrophie¹⁴⁻¹⁶. Für die Pathogenese der TOF spielt die Fehlanlage des Infundibulumseptums¹⁵ als Teil des Kammerseptums die entscheidende Rolle. Sie bestimmt Hämodynamik, Klinik und Zeitpunkt der

Therapie. Bei TOF existiert ein Druckangleich beider Ventrikel¹⁵: Im rechten Ventrikel herrscht Systemdruck mit reiner Druckbelastung und folgender Hypertrophie. Die Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts setzt sich aus einer relativ konstanten valvulären und einer unterschiedlich schnell progredienten subvalvulären Stenosekomponente zusammen^{2,16}. Sie schützt das Lungengefäßbett vor Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie. Die progrediente muskuläre Hypertrophie subvalvulär bedingt eine zunehmende Pulmonalstenose und über eine Steigerung des Rechts-Links-Shunts über den VSD eine zunehmende zentrale Zyanose im natürlichen Verlauf der ersten Lebenswochen^{2,15,16}. Die Mehrheit der betroffenen Neugeborenen weist unmittelbar postnatal noch keine Zyanose auf^{15,16}.

Die operative Korrektur erfolgt elektiv im Alter von einigen Monaten^{2,14,15}. Der VSD wird mittels Patch verschlossen, der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt wird subvalvulär durch Myokardresektion und/oder Patcheinbau erweitert und auf valvulärer Ebene wird eine Kommissurotomie der Pulmonalklappe und/oder eine transanuläre Patcherweiterung vorgenommen^{2,14,16}.

Pulmonalatresie mit VSD: Sie wird als Extremvariante der TOF mit kompletter Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes betrachtet und die therapeutische Strategie orientiert sich an der bei TOF. Zusätzlich muss bei der chirurgischen Korrektur der Übergang zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterien durch ein Conduit mit oder ohne Klappe hergestellt werden. Die Lungendurchblutung wird hier neben dem Ductus arteriosus oft über aortopulmonale Kollateralen sichergestellt, die das chirurgische Vorgehen komplizieren und ein palliatives Vorgehen begründen können.²

Double outlet right ventricle (DORV)

Sowohl die Aorta als auch der Truncus pulmonalis entspringen hier komplett oder überwiegend (> 50 %) aus dem rechten Ventrikel². Zusätzlich besteht ein VSD und eine Pulmonalstenose kann vorkommen². Der linke Ventrikel drainiert allein durch den VSD¹⁴. Anhand der Lokalisation des VSD und des Auftretens einer Pulmonalstenose werden verschiedene Typen des DORV unterschieden². Je nach Typ verändert sich das klinische und hämodynamische Profil¹⁵:

Liegt der VSD unterhalb der Aortenklappe, wird oxygeniertes Blut aus dem linken Ventrikel in die Aorta geleitet und die Zyanose bleibt gering^{14,15}. Bei normaler Pulmonalklappenfunktion resultiert eine pulmonale Hypertonie und die Hämodynamik und Klinik ähneln denen bei großem VSD^{14,15}. Bei gleichzeitig vorliegender Pulmonalstenose dagegen erreicht auch venöses Blut die Aorta. Diese Kombination entspricht hämodynamisch und klinisch einer ähnlichen Situation wie bei TOF. Bei einem subpulmonal gelegenen VSD kommt die Situation der TGA nahe und geht ebenfalls mit einer schweren Zyanose einher.¹⁴

Das Therapieziel der biventrikulären Korrektur kann meist realisiert werden. Bei komplizierenden Begleit anomalies und speziellen Typen des DORV kann eine palliative Operation nötig sein. Die operative Versorgung der einzelnen Typen erfolgt analog der Herzfehler, welchen sie ähneln.^{2,14,15}

Truncus arteriosus communis (TAC)

Bei diesem Herzfehler verlässt nur ein einzelner arterieller Truncus das Herz und versorgt sowohl den pulmonalen als auch den systemischen Kreislauf². Der TAC besitzt nur eine Klappe, welche oft eine Insuffizienz zeigt. Unter dem einzelnen Truncus liegt ein großer perimembranöser VSD. Man unterscheidet je nach Verlauf und Ursprung der Pulmonalarterien mehrere Typen².

Durch den großen VSD gleichen sich die Drücke in beiden Ventrikeln an. Postnatal kommt es durch Abfall des Lungengefäßwiderstandes zu einer Lungenüberflutung. Die gesteigerte Lungenperfusion geht mit einer Volumenbelastung beider Ventrikel einher, welche durch die Klappeninsuffizienz der Truncusklappe weiter zunimmt². Klinisch ist eine milde Zyanose meist schon bei Geburt sichtbar und eine Herzinsuffizienz mit Dyspnoe und Gedeihstörung entwickelt sich Tage bis Wochen nach der Geburt^{14,15}.

Der Operationszeitpunkt sollte zwischen dem 2. und 4. Lebensmonat liegen, da sich die Herzinsuffizienz rasch entwickelt und die Gefahr einer irreversiblen pulmonalen Hypertonie droht¹⁶. Zur anatomischen Korrektur wird die Rastelli-Operation in verschiedenen Abwandlungen durchgeführt¹⁴. Dabei wird der VSD so verschlossen, dass der Truncus nur Blut aus dem linken Ventrikel erhält¹⁴. Die Pulmonalarterien werden mit dem rechten Ventrikel über eine klappentra-

gende Gefäßprothese verbunden¹⁴⁻¹⁶. Diese trägt eine menschliche Klappe oder eine Jugularvenenklappe vom Rind¹⁵.

(Funktionell) univentrikuläres Herz

Diese heterogene Gruppe angeborener Herzfehler zeichnet sich durch die Tatsache aus, dass durch eine Operation keine Kreislaufftrennung mit zwei Ventrikeln erwirkt werden kann und eine palliative Behandlung erfolgen muss (vgl. Kapitel 1.3)². Dies kann folgende Ursachen haben: Nur ein Ventrikel ist angelegt, ein Ventrikel ist hypoplastisch oder eine AV-Klappe fehlt oder ist hypoplastisch. Folgende Herzfehler gehören zu dieser Gruppe:

- Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS)

Dieser Herzfehler setzt sich aus mehreren Pathologien zusammen: Der hypoplastische linke Ventrikel mit stark eingeschränkter bis fehlender Funktion ist begleitet von einer Mitralklappenstenose/-atresie und/oder Aortenklappenstenose/-atresie sowie einer Hypoplasie der Aorta ascendens und des Aortenbogens. Intrauterin wird diese schwere Herzanomalie durch den hohen Lungengefäßwiderstand, den offenen Ductus arteriosus und die dadurch aufrecht erhaltene, z.T. retrograde Perfusion der Aorta gut kompensiert¹⁴. Der rechte Ventrikel versorgt beide großen Kreisläufe. Durch den mit einsetzender Atmung abnehmenden Lungengefäßwiderstand und den Ductusverschluss sinkt der Rechts-Links-Shunt und damit der Perfusionsdruck in der Aorta und die Herzauswurfleistung, was zu Tachykardie, Tachydyspnoe und graublauer Hautfarbe mit kardiogenem Schock und Multiorganversagen führt^{2,14,15}. Gleichzeitig wird der Lungenkreislauf überflutet. Das pulmonalvenöse Blut kann nur durch den ASD ins rechte Herz fließen^{14,16}. Dieser Shunt, der zur Mischungszyanose führt, ist überlebenswichtig^{2,16}.

Die Prostaglandin E1-Infusion zum Offenhalten des Ductus verbessert kurzzeitig die Hämodynamik^{2,15}. Chirurgisch wird dem HLHS mit der Fontan-Prozedur begegnet. Die Stadium I-Operation wird im Neugeborenenalter durchgeführt² (vgl. Kapitel 1.3).

- Pulmonalatresie (PA)

PA mit intaktem Ventrikelseptum: Eine komplette Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts mit Atresie, d.h. vollständigem Verschluss der Pulmonalklappe sowie eine unterschiedlich starke Hypoplasie des rechten Ventrikels und der Trikuspidalklappe gehören zu den Merkmalen dieses Herzfehlers². Aufgrund des Suprasystemdrucks im rechten Ventrikel hypertrophiert dieser und der rechte Vorhof dilatiert. Das systemvenöse Blut kann nur über einen ASD mit resultierendem Rechts-Links-Shunt in den linken Vorhof fließen². Die Lungenperfusion ist ductusabhängig². Klinisch bedingt der Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene direkt nach der Geburt eine milde Zyanose¹⁶. Der Ductusverschluss geht mit einer klinischen Verschlechterung durch zunehmende Zyanose einher und bringt das Neugeborene in akute Lebensgefahr².

Unmittelbar postnatal erhält eine Prostaglandin-E1-Infusion die Lungenperfusion aufrecht und ermöglicht das Überleben bis zur Operation/Katheterintervention. Je nach Größe und Funktion des rechten Ventrikels wird die weitere chirurgische Vorgehensweise gewählt. Bei gut entwickeltem rechtem Ventrikel steht die katheterinterventionelle Erweiterung auf Pulmonalklappenebene oder die operative Erweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstrakts an². Bei unzureichender Verbesserung der Lungendurchblutung durch diese erste Maßnahme wird wie bei Patienten mit moderater Hypoplasie des rechten Ventrikels zusätzlich das Einsetzen eines aortopulmonalen Shunts nötig^{2,16}. Ein extrem hypoplastischer rechter Ventrikel rechtfertigt ein palliatives Vorgehen mit dem Ziel der totalen cavopulmonalen Anastomose nach Fontan (vgl. Kapitel 1.3) ohne primäre Beseitigung der Atresie^{2,16}.

1.3 Operatives Vorgehen bei komplexen angeborenen Herzfehlern

A) Korrektur-Operation (Repair): Prinzipiell wird bei der Operation angeborener Herzfehler immer angestrebt, eine Trennung von Lungen- und Systemkreislauf zu erzielen. Von einer biventrikulären Korrektur spricht man, wenn es möglich ist, eine Situation herzustellen, in der jeweils ein Ventrikel der Aorta und dem Truncus pulmonalis zugeordnet ist. Diese Korrekturmöglichkeit betrifft eine große Zahl angeborener Herzfehler. Beispiele dafür sind der Patch-

Verschluss eines VSD oder eines ASD sowie die Korrektur einer Fallot-Tetralogie, die den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (CPB) erfordern.^{2,14-16}

B) Palliativ-Operation bei (funktionell) univentrikulärem Herzen (Palliation): Bei diesen Patienten ist es nicht möglich, eine Korrektur-Operation in der Weise durchzuführen, dass jeweils ein adäquat großer Ventrikel der Aorta und dem Truncus pulmonalis zugeordnet ist. Zu den möglichen Ursachen zählt eine signifikante Hypoplasie, Stenose oder Atresie einer AV-Klappe mit konsekutiver Hypoplasie des dazugehörigen Ventrikels. Für Patienten mit (funktionell) univentrikulärem Herzen kommt nur eine Kreislaufftrennung nach dem Fontan`schen Prinzip in Frage. Die Kreisläufe werden dabei palliativ in der Weise getrennt, dass der vorhandene Ventrikel die Versorgung des Systemkreislaufs übernimmt und das systemvenöse Blut aus dem Körper direkt auf die Pulmonalarterien geleitet wird¹⁶. Voraussetzungen dafür, dass das Blut passiv durch die Pulmonalarterien strömen kann, sind eine gute Pumpfunktion des vorhandenen Ventrikels, ein niedriger Lungengefäßwiderstand, ausreichend große Pulmonalarterien und das Fehlen jeglicher Obstruktion zwischen den Hohlvenen und den zentralen Pulmonalarterien^{2,14}. In der Neugeborenenperiode kann dieses Kreislaufftrennungsprinzip noch nicht angewandt werden, da der zu diesem Zeitpunkt noch erhöhte Lungengefäßwiderstand eine passive Perfusion der Pulmonalarterien nicht zulässt. Die Fontan`sche Kreislaufftrennung wird deshalb bei der Mehrzahl der Patienten in 3 chirurgischen Schritten unter Einsatz des CPB etabliert.

Neonatale Palliation (= Stadium I-Palliation): Diese dient bei Neugeborenen mit (funktionell) univentrikulären Herzen dazu, die Perfusion des Systemkreislaufs und des Pulmonalkreislaufs zu sichern. Darüber hinaus muss eine vernünftige Balance zwischen pulmonaler Perfusion und Perfusion des Systemkreislaufs hergestellt werden. In Abhängigkeit von der spezifischen Anatomie des (funktionell) univentrikulären Herzens können neonatale Palliativoperationen ganz unterschiedlicher Natur sein. Bei Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom wird die Norwood-Operation durchgeführt, bei der eine Rekonstruktion der Aorta erfolgt und die Perfusion der Pulmonalarterien über einen modifizierten

Blalock-Taussig-Shunt gesichert wird. Die Kreislaufsituation bleibt zyanotisch.^{2,14-16}

Stadium II-Palliation: Diese erfolgt durch eine bidirektionale Glenn-Anastomose im Alter von 4-9 Monaten. Es wird hierbei eine End-zu-Seit-Anastomose zwischen der oberen Hohlvene und der rechten Pulmonalarterie geschaffen. Das venöse Blut aus der oberen Körperhälfte wird direkt auf die Pulmonalarterien geleitet. Das Blut aus der unteren Hohlvene strömt nach der bidirektionalen Glenn-Anastomose aber weiterhin in das Herz, sodass bei den Patienten eine Zyanose bestehen bleibt. Der bei der neonatalen Palliation angelegte aortopulmonale Shunt wird im Rahmen der Glenn-Operation wieder entfernt.^{2,14,15}

Stadium III-Palliation: Die Komplettierung der Fontanzirkulation erfolgt meist im Alter von 2-4 Jahren. In diesem letzten Operationsschritt wird auch die untere Hohlvene direkt an die Pulmonalarterien angeschlossen. Die Verbindung kann mittels Gefäßprothese durch ein extrakardiales Konduit oder durch einen intrakardialen Tunnel von der unteren Hohlvene zur rechten Pulmonalarterie hergestellt werden. Nach Durchführung dieser totalen cavopulmonalen Anastomose fließt das gesamte venöse Blut passiv aus den Hohlvenen in den Pulmonalkreislauf. Treibende Kraft ist der Druckgradient zwischen den Hohlvenen und dem linken Vorhof, die Sogwirkung des Systemventrikels sowie der Sog, der im Rahmen der Atemexkursionen bei Inspiration des Patienten entsteht. Durch die Fontan`sche Kreislauftrennung sind Pulmonalkreislauf und Systemkreislauf getrennt, sodass die Zyanose des Patienten beseitigt ist.^{2,16}

1.4 Die Herz-Lungen-Maschine (cardiopulmonary bypass, CPB)

Sowohl die palliative als auch die korrigierende chirurgische Versorgung angeborener Herzfehler benötigt in der Mehrzahl der Fälle während der Operation eine Kreislaufunterstützung durch die Herz-Lungen-Maschine (cardiopulmonary bypass, CPB)¹⁷. Diese übernimmt temporär die Funktion des Herzens und der Lunge, um eine chirurgisch präzise Arbeit am stillgelegten und nahezu blutleeren Herzen zu gewährleisten¹⁷. Technisch wird eine venöse Kanüle im rechten Vorhof oder in den Hohlvenen platziert, die das sauerstoffarme Blut aus dem Körperkreislauf aufnimmt, und eine arterielle Kanüle wird in die aufsteigende

Aorta eingebracht, um dem Körperkreislauf sauerstoffreiches Blut zuzuführen¹⁷. Durch eine Hypothermie wird der Zellmetabolismus gedrosselt und es reicht weniger Sauerstoff und damit ein geringerer Blutfluss für die Erhaltung der Organfunktion aus¹⁸.

1.5 Definition der akuten Nierenschädigung (acute kidney injury, AKI)

Die akute Nierenschädigung wird definiert als plötzlich (über Stunden bis Tage) einsetzende, grundsätzlich reversible Nierenfunktionsstörung mit Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und/oder der Diurese, mit dysreguliertem Volumenhaushalt, Elektrolytdysbalance und Anreicherung von Stoffwechselabfallprodukten im Blut¹⁹⁻²¹.

Auf Grundlage neuer Forschungsergebnisse ist anzunehmen, dass schon geringe Einschränkungen in der Nierenfunktion mit nur geringem Anstieg des Serumkreatinins (auch innerhalb des Referenzbereichs) die Prognose der Patienten hinsichtlich Morbidität und Mortalität merklich verschlechtern und daher bereits einer Diagnose und Therapie bedürfen^{19,22}. Diese Erkenntnis hat dazu geführt, dass das akute Nierenversagen heute als harter Endpunkt einer schon viel früher beginnenden Nierenschädigung verstanden wird¹⁹. Die akute Nierenschädigung (AKI) fasst in der internationalen Literatur das gesamte Spektrum der Nierenfunktionsstörungen, die milderen frühen Formen bis zum akuten Nierenversagen, in einem Begriff zusammen und hat das akute Nierenversagen als Terminus abgelöst^{19,23,24}.

In der Literatur finden sich drei verschiedene Systeme zur Definition und Klassifikation der AKI. Sie nutzen Laborparameter wie das Serumkreatinin, die Urinproduktion und Patientendaten wie Geschlecht, Größe und Alter zur Beschreibung der Nierenfunktion. Zum einen wird der RIFLE-Score (Risk, Injury, Failure, Loss, Endstage kidney disease) zur Definition einer AKI verwendet, welcher von der Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)-Gruppe im Jahre 2004 als erster internationaler Konsens veröffentlicht wurde²⁵. Dabei geht bei Erwachsenen der absolute Anstieg des Serumkreatinins, die prozentuale Abnahme der GFR oder die Urinproduktion in die AKI-Stadieneinteilung ein, während die pädiatrische Ausführung pRIFLE unter Berücksichtigung pädiatrischer Besonderheiten

der Nierenfunktion die geschätzte Kreatininclearance nach SCHWARTZ ET AL.²⁶ oder die ausgeschiedene Urinmenge als Grundlage für die AKI-Definition anwendet (vgl. Kapitel 2.8.1)^{25,27}. Die sogenannten AKIN-Kriterien, die von dem Acute Kidney Injury Network 2007 entwickelt wurden, charakterisieren die Nierenfunktion allein durch die absoluten Kreatininwerte im Serum, welche prozentual je nach Stadium der AKI zunehmen müssen, und durch die Urinproduktion²³. Die Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)-Arbeitsgruppe veröffentlichte 2012 in ihrer Leitlinie eine Kombination dieser zwei Klassifikationssysteme als drittes System, wobei die spezielle Ausrichtung auf pädiatrische Patienten fehlt²⁸. Für eine AKI nach CPB wurde der Begriff der cardiac surgery-associated AKI (CSA-AKI) geprägt und als eigene Kategorie behandelt, weil ihr eine andere Pathogenese zugrunde liegt und die Prognose variiert^{19,29}.

1.6 Pathophysiologie der AKI nach Herzoperation mit kardiopulmonalem Bypass (CPB)

In der Pathogenese der CSA-AKI spielen viele Mechanismen eine ursächliche Rolle. Deren genaues Zusammenspiel und die zeitliche Abfolge konnten jedoch bisher nicht vollständig geklärt werden. In der Literatur werden fünf Hauptschädigungsmechanismen beschrieben, die zur Entstehung einer CSA-AKI wesentlich beitragen²⁹:

- Exogene und endogene Toxine
- Metabolische Faktoren
- Ischämie-Reperfusionsschädigung und oxidativer Stress
- Entzündungsreaktion
- Neurohumorale Aktivität

Diese fünf Prozesse nehmen sowohl in der präoperativen, intraoperativen als auch in der postoperativen Phase Einfluss auf die Nierenfunktion²⁹. Im Folgenden werden die Mechanismen erläutert, die bei Neugeborenen und Säuglingen mit angeborenem Herzfehler von Bedeutung sind.

A) Präoperative Phase

Exogene und endogene Toxine: Nephrotoxische Arzneimittel wie bestimmte Antibiotika oder nicht-steroidale antiinflammatorische Analgetika können eine Nierenfunktionseinschränkung verursachen³⁰ und die Autoregulation des renalen Blutflusses beeinträchtigen³¹. Neugeborene und Säuglinge haben eine physiologisch geringe GFR, die hauptsächlich durch Angiotensin II aufrecht erhalten wird³². Deshalb sollte die Gabe von ACE-Hemmern nur nach gründlicher Abwägung erfolgen³³. Auch Prostaglandinsynthese-Hemmer schränken die Vasodilatation in der Niere und damit die Durchblutung ein³². Präoperative Untersuchungen mit Kontrastmittel wie z.B. eine Koronarangiografie schädigen die Niere durch Einschränkung des renalen Blutflusses^{32,34}.

Metabolische Faktoren: Mangelernährung und ein niedriges Geburtsgewicht stellen Risikofaktoren für die CSA-AKI dar³⁵. Die Aufrechterhaltung der Körpertemperatur bei Neugeborenen und Säuglingen ist wichtig, da eine Hypothermie zu renaler Vasokonstriktion mit sinkender GFR führt³².

Ischämie-Reperfusionsschädigung und oxidativer Stress: Bereits vor der Operation kann durch den Herzfehler der Säuglinge ein low cardiac output-Syndrom (LCOS), eine inadäquate Sauerstoffversorgung des Systemkreislaufs, welche den metabolischen Bedarf der Organsysteme nicht deckt³⁶, auftreten. Es führt zu renaler Minderdurchblutung. Die Nieren zeigen eine hohe Vulnerabilität für Ischämie, da sie zu den am besten durchbluteten Organen gehören¹⁰. Trotz überproportionalem Sauerstoffangebot unter normalen Kreislaufverhältnissen im Vergleich zum metabolischen Bedarf der Nieren ist vor allem das äußere Nierenmark anfällig für ischämiebedingte Schädigung, da dort schon bei guter Nierenperfusion das Sauerstoffangebot niedrig ist^{37,38}.

Renale Ischämie löst eine subletale Endothelschädigung aus, wodurch vasodilatatorische Mediatoren wie z.B. Stickstoffmonoxid (NO) vermindert und vasoconstrktorische Stoffe vermehrt ausgeschüttet werden³⁹. Die Endothelschädigung verursacht außerdem eine verstärkte Leukozytenadhäsion am Endothel mit Kapillarobstruktion und eine Koagulopathie^{11,37,40}. All diese durch Endothelschädigung hervorgerufenen Faktoren münden schließlich in einer weiteren Aggravation der Ischämie mit nachfolgender Zellschädigung und

halten den entstehenden Circulus vitiosus mit steigendem Nierengefäßwiderstand aufrecht. Die Ischämie sowie die Reperfusion des ischämischen Gewebes bewirken auf molekularer Ebene die Bildung toxischer Sauerstoffradikale⁴¹, die durch Lipidperoxidation direkt Zellmembranen schädigen, Leukozyten aktivieren und die proinflammatorische Zytokinproduktion erhöhen⁴². Der oxidative Stress bildet also die gemeinsame Endstrecke aller Mechanismen, die zur Ischämie-Reperfusionsschädigung beitragen^{29,43}.

Entzündungsreaktion: Das präoperative Vorhandensein inflammatorischer Mediatoren im Blut wie z.B. Endotoxin erhöht die Vulnerabilität der Niere für eine Schädigung, ohne dass klinische Zeichen einer Infektion vorliegen müssen³⁹.

Neurohumorale Aktivität: Durch die eingeschränkte Herzfunktion wird der Sympathikotonus kompensatorisch gesteigert, wodurch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System angeregt und die Ausschüttung von antidiuretischem Hormon verstärkt wird^{29,32,44}. Diese neurohumorale Aktivitätssteigerung zieht eine ubiquitäre Vasokonstriktion nach sich, die einen Abfall der renalen Filtration und eine gesteigerte Flüssigkeits- und Natriumretention bedingt, um den Blutdruck aufrecht zu erhalten. Als Folge steigt die Nachlast für das Herz und das Herzminutenvolumen nimmt weiter ab, sodass ein Circulus vitiosus generiert wird²⁹. Angiotensin II begünstigt die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen in der Niere⁴⁵, die auch die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies fördern⁴⁶. Letztlich resultieren alle erläuterten Pathomechanismen in einer renalen Minderperfusion. Die Reserve der Niere zur Kompensation der operativen Auswirkungen auf die Nierendurchblutung wird so schon präoperativ vermindert³⁹.

B) Intraoperative Phase

Exogene und endogene Toxine: Präoperativ gegebene nephrotoxische Arzneistoffe wirken teilweise auch intraoperativ auf die Niere ein. Die Dauer der kardiopulmonalen Bypasszeit steht in direktem Zusammenhang mit dem Risiko für eine CSA-AKI^{9,47,48}. Dies ist auf verschiedene Faktoren zurückzuführen: Das Blut der Kinder kommt mit artifiziellen Oberflächen in Kontakt und ist Scherkräften ausgesetzt, wodurch eine mechanische Hämolyse provoziert wird⁴⁹. Das freigesetzte Hämoglobin und das daraus entlassene freie Eisen

reagieren als endogene Toxine⁵⁰. Freies Eisen trägt durch sein Redoxpotential zur Entstehung gewebeschädigender Sauerstoffradikale bei^{51,52}. Freies Hämoglobin bindet NO und verstärkt so die renale Vasokonstriktion⁴³. Außerdem erzeugt freies Hämoglobin durch tubuläre Präzipitation eine akute Tubuluszellnekrose^{49,53} und unterstützt die systemische Inflammationsreaktion³². Die resultierende hämolytische Anämie reduziert das Sauerstoffangebot in der Niere weiter. RICCI ET AL. identifizierten die Hämolyse speziell bei Kindern < 1 Jahr als einen wichtigen nierenschädigenden Faktor⁵⁴, denn die Diskrepanz zwischen eigenem Blutvolumen und nötigem Volumen zum Befahren des CPB ist höher als bei Erwachsenen^{49,55}. Somit wird vermehrt Spenderblut eingesetzt, um das fehlende Volumen aufzufüllen, welches sich noch anfälliger für Hämolyse zeigte⁵⁶. Auf dieser Grundlage wird die AKI nach herzchirurgischen Eingriffen mit CPB als zumindest partielle Pigmentnephropathie angesehen⁵⁷.

Metabolische Faktoren: Der Einsatz des CPB bewirkt eine metabolisch-azidotische Stoffwechsellage, welche an der Entstehung einer AKI beteiligt ist²⁹. Hypothermie und vor allem die Wiedererwärmungsphase bei CPB-Operationen nehmen einen negativen Einfluss auf den renalen Blutfluss und erhöhen die Vulnerabilität der Niere für hypoxische Schädigung^{29,58}.

Ischämie-Reperfusionsschädigung und oxidativer Stress: Bei den Vorbereitungen im Operationssaal ist der Patient durch Narkoseeinleitung, invasive Beatmung, Lagerungsmanöver und Anlage von Zugängen zur invasiven Kreislaufüberwachung hämodynamischen Schwankungen ausgesetzt, welche bei Unterschreiten eines bestimmten Blutdrucks einen Ausfall der renalen Autoregulation bewirken³⁹. Die renale Minderperfusion wird durch Vertiefung der Narkose, intraoperativen Blutverlust und mechanische Manipulation der herznahen Gefäße weiter verschlimmert. Während der Operation selbst unterliegt die Hämodynamik ebenfalls ständigen Schwankungen. Der nicht-pulsatile Fluss des CPB induziert eine Veränderung im Nierengefäßwiderstand und verursacht vermutlich eine Minderperfusion der Niere^{32,59}. (Luft-) Embolien in der renalen Zirkulation können während des Einsatzes des CPB generiert werden³⁹. Dies kann zu Mikroinfarkten im Nierenparenchym führen. Die Operation mittels CPB geht weiterhin mit einer Hämodilution mit vermindertem Sauerstoffangebot

durch die verminderte Sauerstoffbindungskapazität bei sinkendem Hämatokrit einher ^{39,60}. Die inflammatorisch verursachte systemische Vasodilatation, Kontraktionsstörungen des Myokards mit LCOS und der Abgang von dem CPB können eine Kreislaufinstabilität bewirken, die eine renale Minderperfusion zur Folge hat. ²⁹

Entzündungsreaktion: Der CPB setzt eine systemische Entzündungsreaktion (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) in Gang ^{10,32,61}. Als Trigger dafür fungiert der Kontakt des Blutes mit körperfremden, artifiziellen Oberflächen des CPB ²⁹. Durch diesen Kontakt kommt es zur Aktivierung des Komplementsystems im Blut ⁶², die in der Produktion proinflammatorischer Mediatoren und der Aktivierung zellulärer Blutbestandteile wie Thrombozyten und Makrophagen mündet. Der nächste Schritt besteht in der Aktivierung neutrophiler Granulozyten und Gefäßendothelzellen, die zur Produktion weiterer proinflammatorischer Zytokine angeregt werden und zusätzlich durch die Ausschüttung lysosomaler Enzyme direkt das Nierengewebe schädigen ^{11,63}. Durch Zellmembranschädigung kommt es zu einem zellulären Ödem mit folgendem Zelltod mit einer interstitiellen Entzündung und Tubulusnekrose ⁶². Die durch CPB aktivierten neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten docken an das Endothel der renalen Kapillaren an, wodurch es zu einer Verstopfung der Mikrozirkulation mit resultierender Ischämie und oxidativem Stress kommt ^{39,64}. Der oxidative Stress bildet eine unterhaltende Kraft der Inflammationsreaktion ⁶².

Neurohumorale Aktivität: Sympathomimetische Hormone, die während der CPB-Zeit im Blut erhöht sind, führen zu verminderter Nierendurchblutung. Zusätzlich wird die Homöostase anderer Hormone wie z.B. Renin oder Thyroxin durch den CPB gestört. Der Gesamteffekt der neurohumoralen Dysbalance induziert einen sinkenden renalen Blutfluss. ²⁹

C) Postoperative Phase

Exogene und endogene Toxine: Nephrotoxine in Form von Medikamenten spielen genauso wie prä- und intraoperativ eine Rolle ²⁹.

Ischämie-Reperfusionsschädigung und oxidativer Stress: Die kardiale Funktion spielt die zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung der Nierenfunktion. Die Nie-

rendurchblutung kann postoperativ durch ein LCOS infolge eines noch verbleibenden residuellen Herzfehlers³², einer Herzbeutelamponade oder infolge von Herzrhythmusstörungen beeinträchtigt werden²⁹. Ein hoher peripherer Gefäßwiderstand (z.B. durch hochdosierte Vasopressorengabe) zur Aufrechterhaltung des systemischen Blutdrucks steigert die Nachlast und kann ebenfalls die Ursache eines LCOS oder sogar eines kardiogenen Schocks sein²⁹.

Ein hoher zentralvenöser Druck durch kardiale Dysfunktion und damit ein hoher Druck in den Nierenvenen hat einen negativen Einfluss auf die Nierenfunktion⁴⁶. Durch venösen Rückstau steigt der Druck auch intrarenal an und sowohl die Nierendurchblutung als auch die GFR fallen ab^{65,66}.

Entzündungsreaktion: Ein postoperatives SIRS bzw. eine Sepsis mit systemischer Vasodilatation und Volumenverlust durch gesteigerte kapilläre Permeabilität kann an der ischämischen Nierenschädigung mit beteiligt sein³⁹.

Neurohumorale Aktivität: Der Sympathikotonus ist auch postoperativ erhöht²⁹. Ebenso erfolgt zur Aufrechterhaltung des systemischen Blutdrucks eine weitere Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems²⁹. Diese Kompensationsmechanismen verlieren allmählich ihre Effektivität und wirken sich dann sogar nachteilig auf die Nierenfunktion aus, es kommt zu erhöhtem systemischem Widerstand mit renaler Minderperfusion⁶⁷.

Das Zusammenspiel aller Pathomechanismen führt zu Ischämie mit akuter Tubulusnekrose, Serumkreatininanstieg und sinkender Urinmenge^{29,37,39}.

1.7 Bisherige Methoden zur Diagnostik einer AKI

Aufgrund der erhöhten Morbidität und Mortalität und den potentiellen Langzeitfolgen, die mit einer AKI einhergehen, kommt der frühzeitigen Diagnosestellung eine überaus große Bedeutung zu¹⁰. Hieraus ergibt sich die Möglichkeit der frühen Therapieeinleitung⁶⁸, die Voraussetzung für eine erfolgreiche AKI-Behandlung ist und einem komplikationsträchtigen Krankheitsverlauf mit schlechter Prognose entgegenwirken soll^{69,70}.

Deshalb konzentriert sich die Forschung in diesem Bereich darauf, schneller verfügbare Biomarker zu validieren und einfach zu handhabende klinische

Messmethoden zu entwickeln, die eine AKI früher und sensitiver anzeigen als die konventionellen Parameter (Serumkreatinin und Urinmenge).

Im Folgenden sollen die wichtigsten Methoden, die derzeit Teil der Standarddiagnostik sind, erläutert werden:

1.7.1 Serumkreatinin und Urinmenge

Die Bestimmung des Serumkreatinins als Korrelat für die GFR und die Überwachung der Urinproduktion sind in der klinischen Praxis gängige Methoden, um die Nierenfunktion zu beurteilen und eine AKI zu diagnostizieren²³. Sie stellen trotz bekannter Limitationen den momentanen Goldstandard in der AKI-Diagnostik dar⁷¹. Das Serumkreatinin ist ein spezifischer Marker der Nierenfunktion und steigt bei AKI an, unterliegt aber dem Einfluss von nichtrenalen Faktoren wie z.B. Muskelmasse, Alter, Geschlecht oder Medikamenten^{23,72,73}. Die Abnahme der Urinproduktion stellt einen unspezifischen Marker dar, eine AKI kann trotz normaler Urinmenge vorliegen⁷³.

1.7.2 Zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO₂) und Laktat

Die ScvO₂ gibt Auskunft über das Verhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf und spiegelt als globaler Parameter die Sauerstoffversorgung des Gesamtorganismus wider^{74,75}. Sie sinkt, wenn der Bedarf größer ist als das Angebot. Dieser Zustand führt im Gewebe zu einer Laktatazidose mit steigendem Laktat⁷⁴, das ebenfalls als etablierter Parameter zur Erfassung einer Sauerstoffminderversorgung dient. Die ScvO₂ und das Laktat werden nach pädiatrischer Herzchirurgie zur Überwachung der Sauerstoffversorgung im Körper eingesetzt⁷⁴⁻⁷⁶. Sie sind Surrogatparameter für die Herzauswurfleistung^{6,77}. Eine niedrige ScvO₂ und ein hohes Laktat signalisieren nach Herzoperation indirekt eine sinkende Herzleistung und weisen auf eine hämodynamische Instabilität hin, wodurch die Entwicklung einer AKI begünstigt wird (vgl. Kapitel 1.6)^{6,74,76}.

1.7.3 Dopplersonographisch bestimmter renaler Resistive Index (RRI)

Der mithilfe der Dopplersonographie bestimmte RRI gibt Auskunft über die Perfusion der großen Nierengefäße und korreliert mit dem Nierengefäßwiderstand.

Laut aktueller Studienlage eignet sich der Parameter zur Vorhersage einer AKI nach Herzoperation mit CPB bei Erwachsenen, da in der Literatur ein erhöhter Nierengefäßwiderstand mit einhergehender Minderdurchblutung der Niere bei Vorliegen einer AKI beschrieben wird.^{38,78–81}

1.7.4 Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS)

Die NIRS stellt eine nicht invasive Technologie dar, welche durch Einsatz einer Nah-Infrarot-Lichtquelle die regionale Sauerstoffsättigung im Gewebe misst. Licht im Nah-Infrarot-Spektrum gelangt von der Messsonde durch die Haut bis in das zu untersuchende Gewebe und unterliegt dort den physikalischen Gesetzen von Absorption und Reflektion. Anhand der Quantität der reflektierten Photonen jeder Wellenlänge erfolgt ein Rückschluss auf die Oxygenierung des Hämoglobins im untersuchten Gewebe, die durch das Verhältnis zwischen desoxygeniertem und oxygeniertem Hämoglobin mit unterschiedlichen Absorptionsspektren definiert ist⁸². Weil sich mengenmäßig der Hauptteil des Blutes im venösen Abschnitt der Blutzirkulation befindet, repräsentieren NIRS-Werte die kapillär-venöse Sauerstoffsättigung⁸³ und geben somit Auskunft über die Balance zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf. Die NIRS-Methode ermöglicht ein kontinuierliches Monitoring der organspezifischen Sauerstoffversorgung in Echtzeit⁸⁴. Im klinischen Alltag kommt vor allem ein spezielles NIRS-Gerät zum Einsatz, das weit verbreitete INVOS (5100)-Gerät (Covidien, Irland/USA), das zwei Wellenlängen von Infrarot-Licht (730 und 810 nm) emittiert^{85,86}. Laut Hersteller bewegt sich die Messtiefe der Messsonde zwischen 1 und 2 cm. Mit der konventionellen NIRS-Technologie kann ein individuelles Trendmonitoring der Sauerstoffsättigung erfolgen, jedoch können im Nierengewebe keine Absolutwerte der Sauerstoffsättigung bestimmt werden.^{86,87}

Die aktuelle Studienlage rechtfertigt die Annahme, dass eine mittels NIRS gemessene, niedrige renale Sauerstoffsättigung bei Neonaten und Säuglingen nach Operation eines angeborenen Herzfehlers mit dem Auftreten einer AKI assoziiert ist. Bereits intraoperativ oder im frühen postoperativen Verlauf konnte durch die NIRS-Methode eine AKI detektiert werden.^{6,88–90}

Die klinische Validierung der NIRS-Methode ist noch nicht abgeschlossen und die Nutzung der NIRS-Werte als alleinige Grundlage für Therapieentscheidungen bei AKI genügt bisher nicht den Standards der evidenzbasierten Medizin ⁹¹.

1.7.5 Urin-und Serumbiomarker

Bestrebungen, die AKI-Diagnostik zu beschleunigen und deren Genauigkeit zu steigern, führten zur klinischen Validierung verschiedener Biomarker im Urin und im Serum. Die wichtigsten Biomarker, Cystatin C und NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin), steigen bei Intensivpatienten aller Altersklassen in verschiedenen klinischen Situationen ⁷². Auch nach Herzoperation mit CPB bei Kindern mit angeborenem Herzfehler konnte ein Anstieg dieser Biomarker gefunden und mit der Entwicklung einer AKI in Zusammenhang gebracht werden ^{92,93}. Besonderes Augenmerk wird auf Biomarker gelegt, welche in einen frühen Schritt der Pathogenese einer AKI involviert sind, um eine frühestmögliche Diagnosestellung zu erreichen.

Einteilung der Biomarker im Urin/Serum ⁹⁴:

A) Funktionelle Biomarker, die Änderungen der Nierenfunktion anzeigen

Cystatin C: Cystatin C ist ein Cystein-Protease-Hemmer, der von allen kernhaltigen Zellen synthetisiert und in einer relativ konstanten Menge ins Blut abgegeben wird ⁹⁵. Cystatin C stellt wie das Serumkreatinin einen Marker für die GFR dar und zeigt nicht direkt eine akute Tubulusnekrose an ⁹⁶. Es wird im Glomerulum frei filtriert, komplett rückresorbiert, aber nicht aktiv in das Tubulussystem sezerniert ^{72,97} und wird nicht wie das Serumkreatinin durch Alter, Geschlecht und Muskelmasse beeinflusst ⁷². Cystatin C bewies klinischen Nutzen in der AKI-Diagnostik bei Kindern nach Herzoperation mit CPB ⁹⁷⁻¹⁰¹.

B) Biomarker, die eine direkte Schädigung der Niere anzeigen

NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin): Die Expression dieses Proteins wird in der Niere nach ischämischer oder nephrotoxischer Schädigung im distalen Tubulus stark hochreguliert und das Protein wird in den Urin abgegeben ¹⁰². NGAL kann sowohl im Urin als auch im Serum bestimmt werden. NGAL ist unabhängig von der GFR ¹⁰³, wird aber durch koexistente Krankheiten wie

z.B. eine Infektion beeinflusst⁹⁴. NGAL erwies sich in der Mehrzahl der veröffentlichten Studien als bester und frühester unabhängiger Biomarker zur Vorhersage einer AKI^{103,104}.

Die Vielfalt an Biomarkern zur Vorhersage und frühen Diagnose einer AKI umfasst noch weitere Biomarker, welche hier jedoch aufgrund kontroverser Datenlage und fehlender Validierung nicht weiter erläutert werden sollen^{96,105–107}.

1.8 Zielsetzung der Studie

Ziel dieser Studie war es, die nicht invasive Messmethode „Oxygen to see“ (O2C) hinsichtlich ihres diagnostischen Nutzens in Bezug auf die frühe Detektion einer akuten Nierenschädigung (AKI) bei Neugeborenen und Säuglingen mit angeborenem Herzfehler nach Operation mit kardiopulmonalem Bypass (CPB) zu prüfen. Als weiteres Ziel sollte die Bedeutung der dopplersonographischen Messung des renalen Resistive Index (RRI), einer bereits im klinischen Alltag etablierten Methode zur Beurteilung der Nierenfunktion, für das Erkennen einer AKI und für die Einschätzung der renalen Perfusion bei Neonaten und Säuglingen nach Herzoperation untersucht und mit den O2C-Messungen verglichen werden. Die O2C-Messdaten sollten dann dahingehend analysiert werden, ob anhand einer Kombination aller O2C-Parameter (renale Sauerstoffsättigung, relativer renaler Blutfluss, relative renale Hämoglobinmenge) neue Erkenntnisse zum Zustand der renalen Mikrozirkulation bei AKI gewonnen werden können und ob diese zum Verständnis der hämodynamischen Verhältnisse und des Sauerstoffmetabolismus in der Niere bei Vorliegen einer AKI beitragen. Auf dieser Grundlage wurde die Hypothesenbildung zu ursächlichen Prozessen bei der Entstehung einer AKI nach Herzoperation angestrebt.

Die Pathogenese der AKI nach CPB-Einsatz (vgl. Kapitel 1.6) legt folgende zu untersuchende *Hypothesen* nahe: Bei einer AKI kommt es aufgrund der Ischämie zu gesteigerter Sauerstoffextraktion im Nierengewebe und die renale Sauerstoffsättigung (rSO_2) fällt ab. Im Falle einer AKI und damit einhergehender Vasokonstriktion der Nierengefäße sinken der renale Blutfluss (rrFlow) und die relative Hämoglobinmenge (rrHb) in der Niere und der renale Resistive Index (RRI) steigt an.

Langfristig soll mit dem Wissen aus dieser Studie ein nicht invasives perioperatives Überwachungsverfahren der renalen Mikrozirkulation entwickelt werden, welches eine frühzeitige Detektion einer AKI nach Herzoperation mit CPB bei Neugeborenen und Säuglingen ermöglicht und so die frühe therapeutische Intervention mit verbessertem klinischem Outcome erlaubt.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studienrahmen und Studiendesign

Nach Erhalt der Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums Tübingen im Januar 2013 (571/2012BO1) wurde die Arbeit an unserer prospektiven, monozentrischen, longitudinalen Beobachtungsstudie aufgenommen. Die interdisziplinäre pädiatrische Intensivstation und die Kinderkardiologische Station der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen waren die Orte der Durchführung aller Messungen und der Datenerhebung. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich über ein Jahr bis Januar 2014. Vor der Aufnahme eines Patienten in unser Studienkollektiv wurden die Eltern (bzw. sorgeberechtigten Personen) ausführlich über die Studie aufgeklärt und gaben nach eingeräumter Bedenkzeit ihr schriftliches Einverständnis. Das ausgehändigte Informationsblatt und das Formular für die Dokumentation der Einverständniserklärung befinden sich im Anhang.

2.2 Patientenkollektiv

Es wurden 52 Neugeborene und Säuglinge (Kinder < 1 Jahr) mit angeborenem Herzfehler für die Studie rekrutiert, die sich im ersten Lebensjahr einer korrigierenden oder palliativen Operation an der Herz-Lungen-Maschine unterzogen. Einziges Ausschlusskriterium war die Ablehnung der Studienteilnahme durch die Eltern.

Gruppeneinteilung der Patienten:

Für die Datenanalyse wurden die Neugeborenen und Säuglinge anhand des Operationsverfahrens zur Behandlung ihres Herzfehlers mit daraus resultierendem unterschiedlichem hämodynamischem Profil und anhand ihrer postoperativen Nierenfunktion in folgende vier Gruppen eingeordnet:

- Gruppe 1: Korrektur-Operation (=Repair) ohne AKI
- Gruppe 2: Korrektur-Operation (=Repair) mit AKI
- Gruppe 3: Palliativoperation (=Palliation) ohne AKI
- Gruppe 4: Palliativoperation (=Palliation) mit AKI

Unter die Kategorie „Repair“ fielen Patienten mit biventrikulär korrigierten Herzfehlern wie ASD, VSD, AVSD, TOF, d-TGA und TAC. Bei Patienten der Kategorie „Palliation“ wurde entweder eine Stadium I- oder Stadium II-Palliationsoperation bei den Herzfehlern HLHS, PA und DORV durchgeführt (vgl. Kapitel 1.3).

Die postoperative Nierenfunktion wurde mithilfe der pädiatrischen RIFLE-Kriterien (vgl. Kapitel 2.8.1) quantifiziert und das Auftreten einer akuten Nierenschädigung anhand dieser Kriterien definiert.

Ab einem pRIFLE-Stadium von \geq Risk (1) lag per Definition eine AKI vor.

2.3 Messmethode „Oxygen to see“ (O2C)

Die Messmethode „Oxygen to see“ (O2C, LEA Medizintechnik, Gießen, Deutschland) ermöglicht durch die Kombination zweier optischer Techniken, der Weißlichtspektrometrie und der Laser-Doppler-Spektroskopie, die nicht invasive Messung der absoluten Sauerstoffsättigung (SO_2), der relativen Hämoglobinemenge (rHb), der relativen Gewebesperfusion (rFlow) und der relativen Blutflussgeschwindigkeit (rVelo) im Gewebe. Beide Techniken zusammen werden als Gewebephotospektrometrie bezeichnet und wurden im Jahre 2002 erstmals vorgestellt.¹⁰⁸

Die adäquate Sauerstoffversorgung und der adäquate Abtransport von gewebe-toxischen Abfallprodukten des Stoffwechsels bilden die Grundlage für die Vitalität und Funktionsfähigkeit jedes Gewebes. Die O2C-Messparameter erlauben eine Aussage über die regionale Sauerstoffversorgung bestimmter Organe und damit deren Funktionszustand. Die Differenz zwischen arterieller Sättigung (SaO_2) und zentralvenöser Sättigung ($ScvO_2$) liefert nur einen Durchschnittswert für die Sauerstoffausschöpfung des Gesamtorganismus und lässt keine Aussage zur Sauerstoffextraktion einzelner Organe zu, die eine große Heterogenität aufweist. Deshalb sind die mittels O2C gewonnenen Informationen für das Verständnis der lokalen organversorgenden Mikrozirkulation essentiell.¹⁰⁹

Da sich ungefähr 85 % des Blutes im kapillär-venösen System befinden und damit der venöse Schenkel der Mikrozirkulation den Hauptanteil im Gewebe ausmacht^{83,110}, misst das O2C hauptsächlich im Bereich der postkapillären

Venolen. Eine kritisch verminderte Sauerstoffversorgung tritt zuerst in diesem Gebiet, also am venösen Ende der Kapillaren, in Erscheinung, weil hier das sogenannte Prinzip der letzten Wiese mit kleinstem Sauerstoffangebot nach Sauerstoffabgabe entlang des Kapillarbetts greift. Damit bietet das O2C eine sensitive Methode zur Erkennung einer Gewebehypoxie.¹⁰⁸

Das vom O2C-Gerät ausgesendete Licht wird in Gefäßen mit einem Durchmesser von größer als etwa 100 µm vollständig absorbiert, sodass kein Licht zur Detektorsonde reflektiert wird¹¹¹. Somit kann sichergestellt werden, dass nur die kleinsten Gefäße der organversorgenden Mikrozirkulation erfasst werden.

Für die O2C-Methode wurden bereits verschiedene Validierungs- und Evaluierungsstudien durchgeführt, wobei die Messergebnisse mit etablierten Referenzverfahren wie Blutgasanalysen oder Mikrosphären im Schweinemodell verglichen wurden. Die O2C-Parameter bewiesen eine gute Reliabilität¹¹² und Reproduzierbarkeit¹¹³ und wurden schon in verschiedenen klinischen Settings zur Beurteilung der Mikrozirkulation unterschiedlicher Organe angewendet (Gastrointestinaltrakt^{114–116}, Fuß mit diabetischem Ulcus¹¹⁷, Brustwand/ Unterarm nach Entnahme von arteriellen Transplantaten für koronaren Bypass^{118,119}, Gehirn während neurochirurgischen Eingriffen^{120,121}).

Nach aktuellem Stand der veröffentlichten Literatur ist die vorliegende Beobachtungsstudie die erste Studie, die diese Messtechnik für die Evaluation der Mikrozirkulation in der Niere bei Neugeborenen und Säuglingen anwendet.

2.3.1 Messparameter der O2C-Methode

Die vier O2C-Parameter sind in **Tab. 2.1** im Überblick dargestellt.

Tab. 2.1 | Messparameter des O2C-Geräts

O2C-Parameter	Abkürzung	Einheit	Bedeutung
Absolute Sauerstoffsättigung	SO ₂	%	Maß für Sauerstoffausschöpfung im lokalen Gewebe und somit für Funktionszustand der lokalen Mikrozirkulation, Marker für lokale Gewebehypoxie ¹⁰⁹
Relative Hämoglobinmenge	rHb	AU	Korrelat für Venolenfüllung, Marker für venösen Stau (rHb steigt an), abhängig von Mikrogefäßdichte und Hämoglobinmenge ¹⁰⁸⁻¹¹⁰
Relativer Blutfluss	rFlow	AU	Maß für Volumenfluss im lokalen Gewebe, zeigt Ischämie/Hyperämie an ^{108,109}
Relative Blutfluss-geschwindigkeit	rVelo	AU	Durchschnittsgeschwindigkeit der Erythrozyten in der Mikrozirkulation, zur Berechnung von rFlow nötig, allein keine klinische Relevanz ¹⁰⁸

AU Arbitrary Units, beliebige Einheiten

Die O2C-Messparameter wurden in der Auswertung für das Nierengewebe spezifisch als rSO₂ (renale Sauerstoffsättigung), rrHb (relative renale Hämoglobinmenge) und rrFlow (relativer renaler Blutfluss) abgekürzt.

2.3.2 Physikalisches Messprinzip

Die O2C-Messmethode setzt Weißlicht eines kontinuierlichen Spektrums im Wellenlängenbereich von etwa 500-850 nm ein, welches gleichzeitig mit dem verwendeten Laserlicht der spezifischen Wellenlänge von 830 nm ausgesendet und detektiert wird. Beide Lichtquellen produzieren ein kontinuierliches Lichtsignal. (Angaben des Herstellers, Benutzerhandbuch O2C)

Das Licht wird von einer der Gewebeoberfläche direkt aufliegenden Sonde ausgesendet und zur selben Sonde, welche sowohl den emittierenden als auch den detektierenden Pol enthält, zurückgeworfen. Vereinfachend geht man von einer halbkreisförmigen Ausbreitung (=statistischer Weg) des emittierten Lichts im Gewebe aus (vgl. **Abb. 2.1**) ¹⁰⁸. Je weiter die emittierende und detektierende Glasfaser der Messsonde auseinander liegen, desto tiefer dringen also das

Weißlicht und das Laserlicht in das Gewebe ein ¹²². Diesen Abstand zwischen den Glasfasern bezeichnet man auch als Separation (vgl. **Abb. 2.1**) ¹⁰⁸.

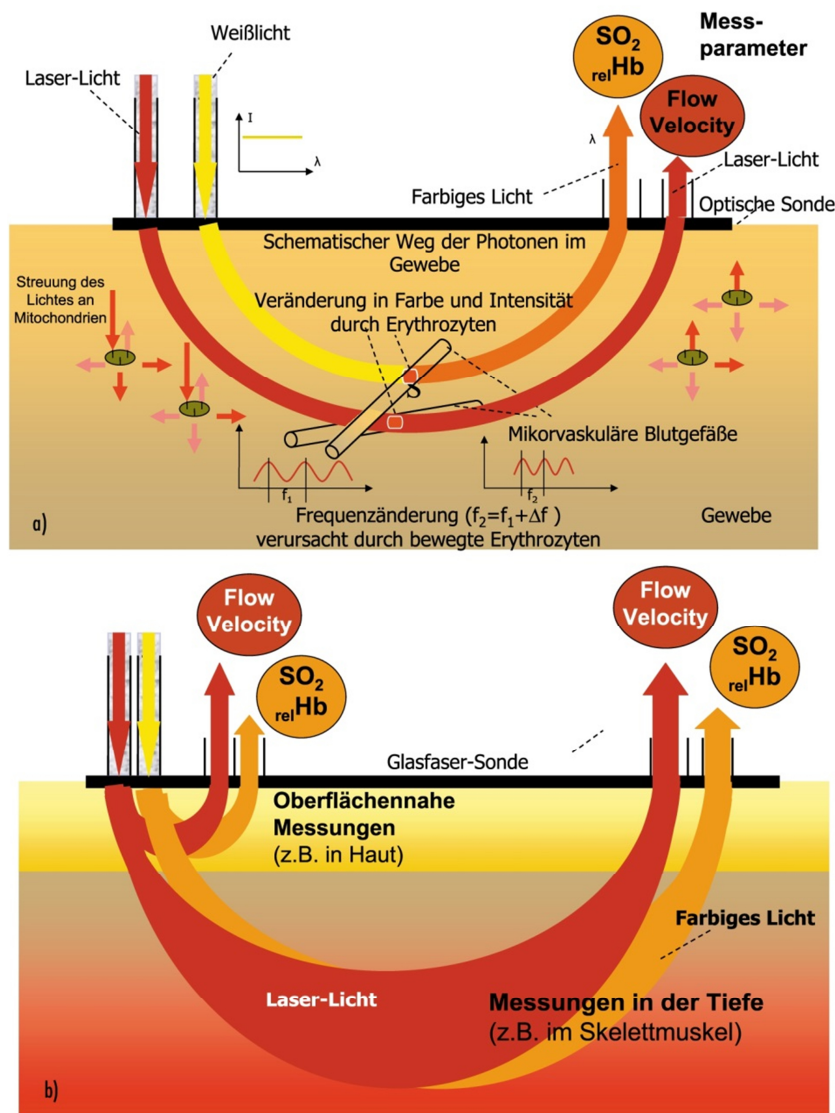


Abb. 2.1 | Lichtausbreitung im Gewebe bei Anwendung der O2C-Methode ¹⁰⁸

- a) Spektrometrische Oxygenierungsbestimmung mit Weißlicht und Bestimmung des Blutflusses aus der Doppler-Messung an bewegten Erythrozyten
- b) Messungen in verschiedenen Tiefen durch Veränderung der Separation

SO_2 regionale Sauerstoffsättigung, *relHb* relative Hämoglobinmenge

Das eingestrahelte Licht tritt auf dem Weg durch das Gewebe mit verschiedenen Gewebekomponenten in Wechselwirkung. Dabei verhalten sich Weißlicht und Laserlicht gleich. Das ausgesendete Licht wird an den Mitochondrien in alle Raumrichtungen gestreut ¹²³, wodurch sich die Richtung des Lichts verändert

und somit die Intensität des detektierten Lichts vermindert wird. Bestimmte Wellenlängen des Lichts werden durch Hämoglobin und andere Gewebefarbstoffe absorbiert und damit wird die Farbe des detektierten Lichts verändert. Es erreicht also nur ein kleiner Teil des ausgesendeten Lichts den Detektor der Sonde wieder. Beim Empfangen des Lichts wird das Licht in seine einzelnen Wellenlängen aufgespalten.¹⁰⁸

Im Folgenden werden die optischen Techniken der O2C-Methode vereinfacht erklärt.

A) Weißlichtspektrometrie

Die Weißlichtspektrometrie stellt die optische Technik zur Bestimmung der absoluten Sauerstoffsättigung (SO_2) und der relativen Hämoglobinmenge (rHb) dar. Sauerstoff wird zum größten Teil an Hämoglobin gebunden von der Lunge ins Gewebe transportiert. Die absolute Sauerstoffsättigung des Hämoglobins wird anhand des Verhältnisses von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin, welches die Blutfarbe determiniert, bestimmt. Je nach Blutfarbe bzw. je nach Oxygenierungszustand des Blutes werden unterschiedliche Wellenlängen des ausgesendeten Weißlichts zur detektierenden Sonde zurückgesendet. Daraus gewinnt das O2C-Gerät ein Absorptionsspektrum, das mit Referenzspektren für Hämoglobin bekannter Sauerstoffsättigung verglichen wird (vgl. **Abb. 2.2**). Aus diesem Vergleich resultiert dann die SO_2 .^{108,124,125}

Die gemessene SO_2 ist ein Absolutwert in %, da das O2C den gesamten Wellenlängenbereich des sichtbaren Lichts einsetzt und zur Auswertung nutzt. Auf diese Weise können Streuungs- und Absorptionsartefakte im detektierten Licht minimiert werden. Diese Artefakte verändern die Lichtmenge, die von einer bestimmten Wellenlänge die Sensorsonde erreicht. Das emittierte Licht unterschiedlicher Wellenlänge interagiert verschieden mit bestimmten Gewebefarbstoffen und Störgrößen wie z.B. die Streuung nehmen je nach Wellenlänge unterschiedlichen Einfluss auf die reflektierte Lichtmenge. Wird die Analyse auf ein paar wenige Wellenlängen beschränkt, können die Änderungen der detektierten Lichtmenge keinem ursächlichen Störfaktor zugeordnet werden. Da aber O2C alle Wellenlängen des sichtbaren Lichts mit in die Auswertung einbezieht,

können Störgrößen wie Streuung und Absorption identifiziert und in der Berechnung der Messergebnisse berücksichtigt werden: Die Streuung und die Absorption, die hauptsächlich durch das Hämoglobin verursacht wird, folgen über den gesamten Wellenlängenbereich bestimmten Mustern. Werden diese Muster von Spektren nun verändert, kann man anhand der Art der Spektrumsveränderung auf den kausalen Störfaktor zurückschließen und dessen Einfluss auf die Ergebnisse quantifizieren. So werden bei jeder O2C-Messung die Störgrößen neu evaluiert und in die Ergebnisberechnung mit aufgenommen.¹⁰⁹

Je nach Eindringtiefe des Lichts, also je nach Separation, variiert der Wellenlängenbereich, der zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung und der Hämoglobinmenge genutzt wird. In der von uns untersuchten Tiefe von 1,6-1,8 cm wird der Bereich zwischen 650-800 nm analysiert, da diese Wellenlängen im Gewebe eine weniger starke Absorption erfahren (vgl. **Abb. 2.2**) und so die zur Sonde zurückkehrende Menge an Licht trotz großer Eindringtiefe noch ausreicht, um die SO_2 und die rHb zu bestimmen.¹⁰⁸

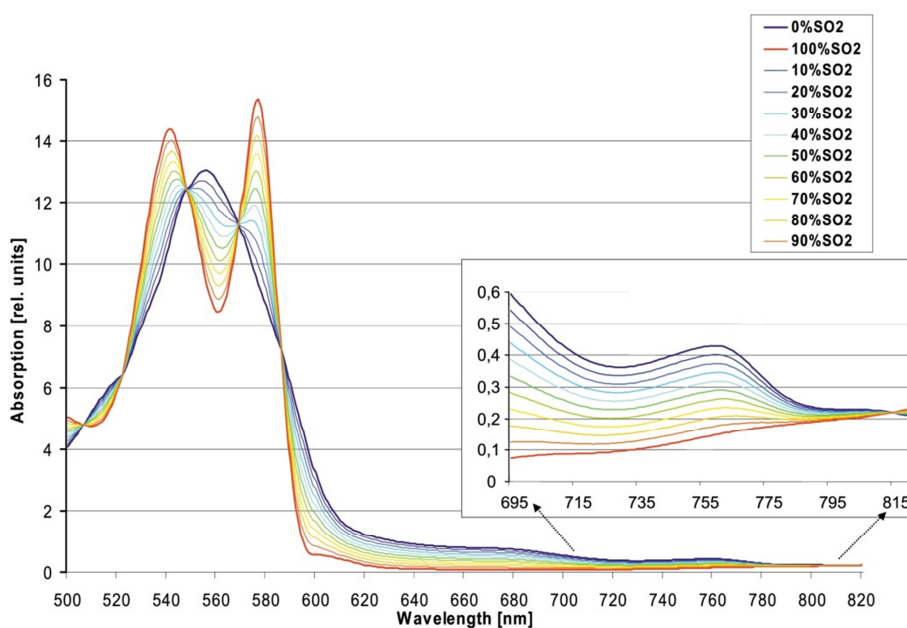


Abb. 2.2 | Hämoglobinspektren: Absorption im sichtbaren und nah-infraroten Wellenlängenbereich¹⁰⁸

Die Oxygenierung im Bereich von 0-100 % variiert in Intervallen von 10 %, SO_2 absolute Sauerstoffsättigung

Die rHb wird durch die Intensität des reflektierten Anteils des Weißlichts bestimmt¹⁰⁸. Da das Hämoglobin im Gewebe das Licht am stärksten absorbiert, bedingt eine große Blutmenge mit viel Hämoglobin eine geringe Menge an reflektiertem Licht, aus welcher das O2C-Gerät ein Absorptionsspektrum generiert (vgl. **Abb. 2.3**) und darauf basierend die rHb errechnet¹⁰⁸. Die unterschiedlich starke Absorption des Lichts durch Hämoglobin je nach Sauerstoffsättigungsgrad wird ebenfalls in die Bestimmung der rHb mit einbezogen¹¹⁸.

Da für rHb keine definierte Einheit besteht, wird rHb in AU („Arbitrary Units“, also „beliebige Einheiten“) angegeben^{108,109}.

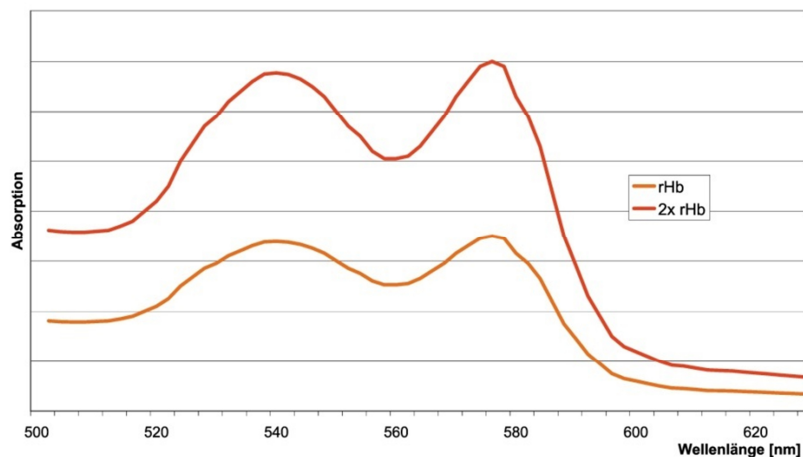


Abb. 2.3 | Hämoglobinspektren bei unterschiedlicher Blutmenge im Gewebe¹⁰⁸

rHb relative Hämoglobinmenge

B) Laser-Doppler-Spektroskopie

Mithilfe der Laser-Doppler-Spektroskopie können die relative Blutflussgeschwindigkeit (rVelo) und der relative Blutfluss (rFlow) im Gewebe ermittelt werden. Da sich die Erythrozyten im Gefäßbett bewegen, erfolgt bei Auftreffen des Laserlichts auf einen bewegten Erythrozyten eine Frequenzverschiebung zwischen dem emittierten und dem detektierten Laserlicht an der ruhenden Messsonde, die sich proportional zur Geschwindigkeit der Erythrozyten verhält. Dieser Effekt wird Doppler-Shift genannt (vgl. **Abb. 2.1**).^{108,126}

Das O2C-Gerät berechnet aus dieser Frequenzverschiebung die rVelo und unter zusätzlicher Verwendung der Anzahl der bewegten Erythrozyten bzw. eines

ihr proportionalen Korrelats, der Intensität des Laserlichtsignals am Detektor, schließlich den rFlow: Durch die Streuung des Laserlichts an den Mitochondrien in alle Raumrichtungen entsteht ein Lichtvektor, dessen Bewegungsrichtung der der Erythrozyten gleicht. Dieser Lichtvektor ruft die maximal mögliche Dopplerverschiebung hervor. Da sich in der Mikrozirkulation die Kapillarströme in alle Richtungen bewegen, stellt die Lichtstreuung die einzige Möglichkeit dar, alle diese Bewegungsrichtungen im optimalen Einstrahlwinkel, also in Bewegungsrichtung der Erythrozyten, zu erfassen. Nach Zuordnung der vielen verschiedenen Dopplershifts bzw. der daraus resultierenden Blutflussgeschwindigkeiten der einzelnen Erythrozyten im Kapillarnetz (v_i) zu der zugehörigen Erythrozytenmenge (N_i), die sich mit dieser Geschwindigkeit fortbewegt, werden daraus Produkte gebildet, die addiert werden zum rFlow: $\sum_i v_i \cdot N_i = \text{rFlow}$.¹⁰⁸

Der Hauptanteil des emittierten Laserlichts kommt jedoch nach Streuung im Gewebe wieder in der ausgesendeten Frequenz, also ohne Dopplerverschiebung, zurück zur Sonde und enthält Informationen zu den Eigenschaften des Gewebes. Jeder Gewebetyp hat andere, spezifische optische Eigenschaften¹²⁷. Die so ermittelten Gewebemerkmale werden als Bezugsgröße verwendet, um den dopplerverschobenen Laserlichtanteil auf genau diese Gewebeeigenschaften zu eichen.¹⁰⁸

Der rFlow und die rVelo besitzen ebenfalls die relative Einheit AU¹⁰⁸.

2.3.3 Technische Daten zum O2C-Gerät

Der verwendete Gerätetyp wird als LW 3333, Version 2 bezeichnet. Die eingesetzte Flachsonde LF-3-023 (12 mm breit, 5,5 mm hoch, 44,5 mm lang, vgl. **Abb. 2.4**) für die Messungen an der Niere wird über Glasfaserkabel mit dem Gerät verbunden und verfügt über eine Messtiefe von ca. 1,6-1,8 cm (Angabe des Herstellers). Die Sonde enthält zwei emittierende und zwei detektierende Glasfasern, jeweils eine für das Weiß- und eine für das Laserlicht.¹⁰⁹

Das verwendete Weißlicht wird von einer Halogenlampe mit 20 W emittiert, das Laserlicht wird von einem Halbleiterdiodenlaser der Laserklasse 3B, Schutzklasse I im CW-Modus mit einer Leistung von < 30 mW erzeugt (Angabe des Herstellers, Benutzerhandbuch O2C). Damit ist von keiner relevanten Erwär-

mung des untersuchten Gewebes auszugehen ¹²⁸. Das O2C-Gerät ist nach DIN ISO 9001 und ISO 13485 zertifiziert und das Gerät genügt den Anforderungen des Medizinproduktegesetzes MPG ¹⁰⁹.

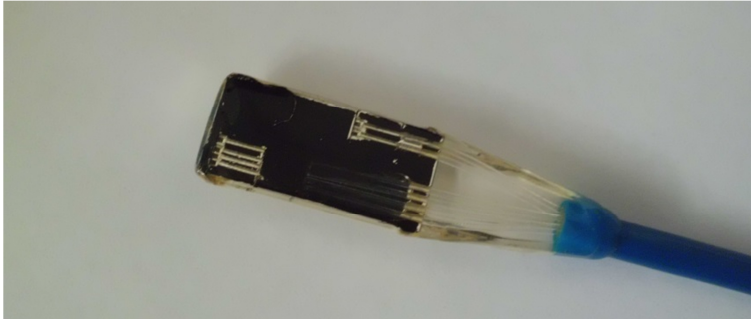


Abb. 2.4 | Flachsonde LF-3-023 des O2C-Geräts

1 Kanal Sauerstoffsättigungs-/Hämoglobinemengen-Messung, 1 Kanal Blutflussmessung

2.3.4 Durchführung der renalen O2C-Messung

Die verwendete Flachsonde wurde bei jedem Patienten an zwei genau determinierten Stellen über den Nieren platziert. Den O2C-Messungen ging postoperativ die sonographische Nierendarstellung voraus, sodass die Messstelle für jede Niere unter sonographischer Kontrolle aufgesucht wurde. Präoperativ wurden die Messstellen anhand von anatomischen Landmarken bestimmt.

Die Messsonde wurde an jeder Messstelle mittels eines kleinen hautverträglichen Klebestreifens befestigt. Nach Einschalten der Sonde wurde eine Umgebungslichtkorrektur (=Weißlichtabgleich im Untersuchungsraum) durchgeführt, um die Störung der O2C-Messung durch Licht aus der Umgebung zu vermeiden. Auf eine konstante Umgebungstemperatur wurde geachtet. Auf dem Bildschirm des O2C-Messgeräts wurden das Hämoglobinspektrum und die 4 Messparameter in Echtzeit visualisiert (vgl. **Abb. 2.5**). War das Rohspektrum des eingestrahlten Weißlichts oder das Hämoglobinspektrum durch wechselnde Lichteinflüsse aus der Umgebung verändert, wurde die Sonde abgedeckt und eine erneute Umgebungslichtkorrektur vorgenommen. Mithilfe der Spektren konnte während der Messung die Signalqualität beurteilt werden. Erst wenn konstante, stabile Kurvenverläufe auf dem Bildschirm verzeichnet wurden, begann die Messzeit von 5 min pro Stelle, in welcher die 4 Messparameter aufgezeichnet und gespeichert wurden. Um einen Schutz vor Laserlicht für Patient

und Untersucher zu garantieren, wird die Laseremission automatisch gestoppt, wenn der Messsensor den Kontakt zur Haut verliert. Die O2C-Messungen wurden alle vom selben Untersucher durchgeführt.

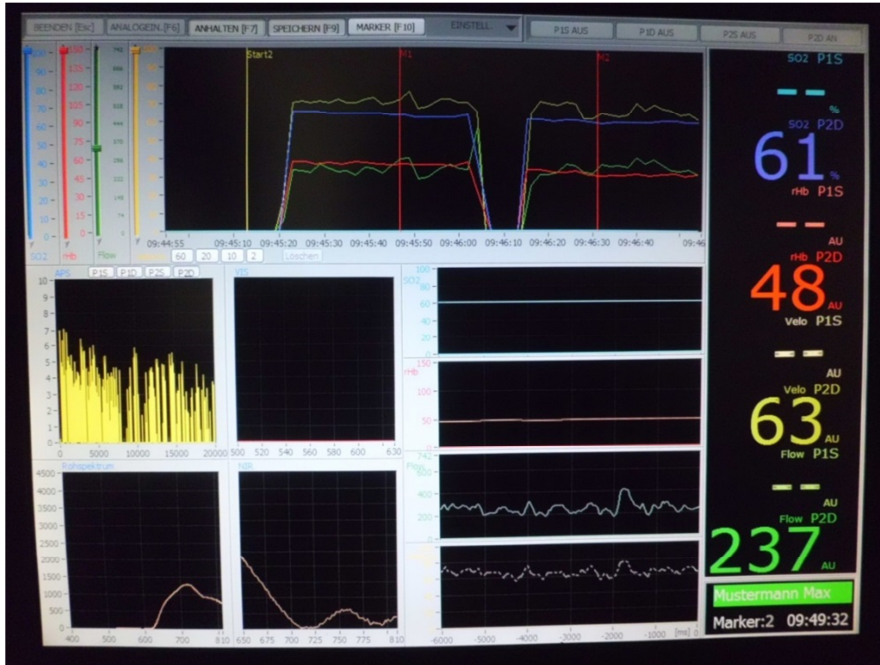


Abb. 2.5 | Bildschirm des O2C-Geräts

Rechter Bildschirmrand: aktuellste Messwerte der 4 Parameter: blau SO₂ [%], rot rHb [AU], gelb rVelo [AU], grün rFlow [AU], **oberer Messbalken:** Verlauf der 4 Messparameter über die Zeit t, **4 Fenster links unten:** Kontrolle der Signalqualität, *Fenster links oben:* Histogramm der Geschwindigkeitsverteilung der Erythrozyten, Laser-Doppler-Kanal, x-Achse Doppler-Shift-Frequenzen, y-Achse Häufigkeit der Geschwindigkeit; *Fenster links unten:* Rohspektrum des eingestrahltten Weißlichts (Kontrolle von Störungen durch Fremdlicht möglich), *Fenster rechts unten:* Weißlichtspektrum im Nahinfrarot-Wellenlängenbereich, korrigiertes Hämoglobinspektrum (vgl. **Abb. 2.2**), **4 Messbalken Mitte:** Verlauf der 4 Messparameter in höherer Auflösung als im oberen Messbalken.

2.4 Dopplersonographische Messung des renalen Resistive Index (RRI)

Zur Ermittlung des RRI wurden die intraparenchymatösen Nierengefäße mittels farbkodierter Duplexsonographie¹²⁹ von posterolateral im Querschnitt der Niere dargestellt. Pro Niere wurde der RRI in 3 verschiedenen proximalen Segmentarterien (vgl. **Abb. 2.6**) bestimmt^{78,130}. Für jede RRI-Messung wurden mindestens 5 aufeinanderfolgende Pulszyklen¹³¹ der generierten Spektralkurve des Blutflusses in der jeweiligen Segmentarterie ausgewertet (vgl. **Abb. 2.7**). Die Flusskurve basiert auf Blutflussgeschwindigkeiten, die nach Platzierung des Messvolumens im Gefäß (vgl. **Abb. 2.7**) durch Spektraldopplersonographie ge-

wonnen werden ¹²⁹. In die Berechnung des RRI gehen die systolische Spitzengeschwindigkeit sowie die enddiastolische Geschwindigkeit als Parameter der Flusskurve wie folgt ein ¹³²:

$$\text{RRI} = \frac{\text{Systolische Spitzengeschwindigkeit} - \text{enddiastolische Geschwindigkeit}}{\text{Systolische Spitzengeschwindigkeit}}$$

Für die weitere Auswertung wurde für jede Niere ein Mittelwert aller gemessenen RRIs gebildet ¹³³. Ein hoher RRI entsteht bei großem Unterschied zwischen der systolischen und enddiastolischen Spitzengeschwindigkeit des Blutes und weist auf einen hohen Nierengefäßwiderstand hin, wie er z.B. bei AKI auftritt ⁷⁸.

Eine enddiastolische Geschwindigkeit von 0 m/s ergibt einen RRI von 1, auch bei negativer enddiastolischer Geschwindigkeit in den Segmentarterien wurde in der vorliegenden Studie ein RRI von 1 festgehalten.

Bevorzugt verwendet wurde das Ultraschallgerät Antares Sonoline, SIEMENS, Deutschland mit einem P 10-4 MHz-Linearschallkopf, der eine hohe Auflösung aufweist ¹³².

Alle Messungen wurden vom selben Untersucher durchgeführt.

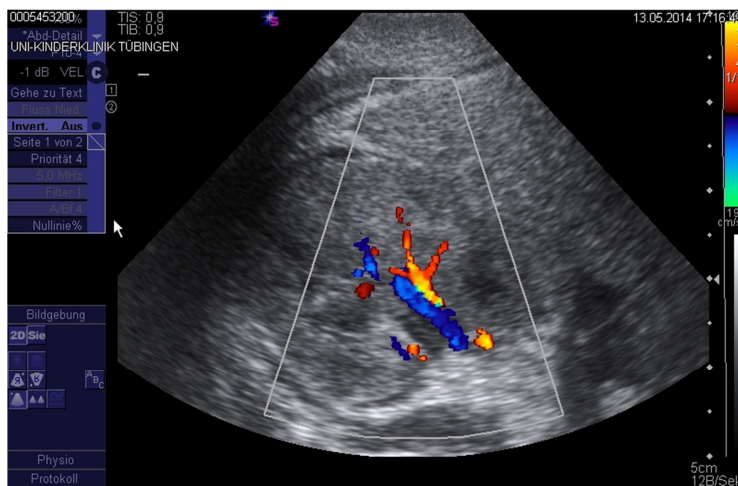


Abb. 2.6 | Bildausschnitt Ultraschallkopf, Niere im posterolateralen Querschnitt

Farbkodierte Darstellung der Arteria renalis und ihrer Aufteilung in 3 sichtbare proximale Segmentarterien (rot) mit entsprechenden benachbarten Venen (blau)

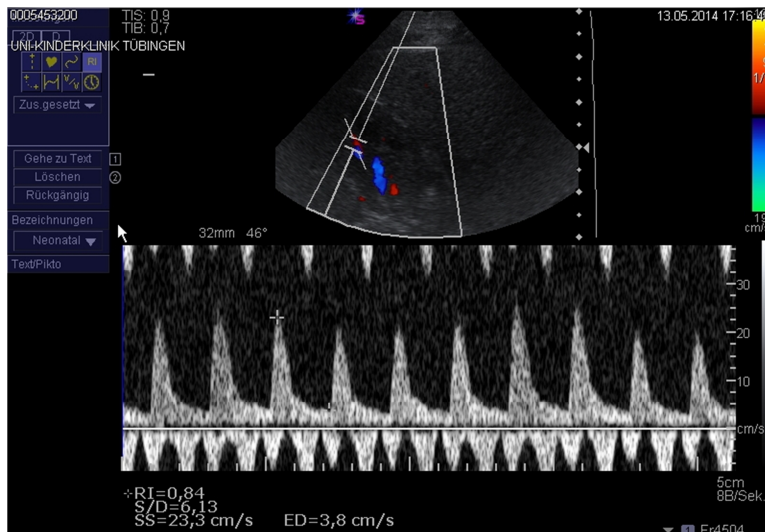


Abb. 2.7 | Farb- und Spektral-Doppler-Ultraschallbild der Niere

Oben: Platzierung des Messvolumens (sample volume) in eine Segmentarterie der Niere mit Anpassung an Gefäßverlaufsrichtung und Gefäßkaliber zur Erstellung einer Spektralkurve. **Unten:** Bestimmung des $RRI=0,84$ beispielhaft an einem Pulszyklus der Spektralkurve des Blutflusses einer Segmentarterie der Niere.

2.5 Studienablauf

An jedem Patienten wurden insgesamt drei Untersuchungen vorgenommen (vgl. **Abb. 2.8**).

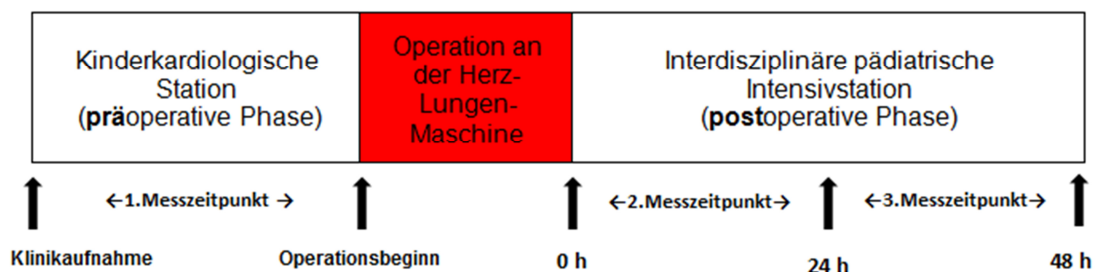


Abb. 2.8 | Skizze zur zeitlichen Abfolge der durchgeführten Untersuchungen der Studie

Die präoperative Messung (1. Messzeitpunkt) wurde im Rahmen der präoperativen Routinekontrolle auf der Kinderkardiologischen Station durchgeführt. Mit der O2C-Messung wurde für jede Niere simultan die rSO_2 , die $rrHb$, der $rrFlow$ und die $rrVelo$ im Nierengewebe erfasst. Der genaue Ablauf der Messung wird in Kapitel 2.3.4 erläutert. Zusätzlich wurden das Serumkreatinin, der Hämoglobingewert (Hb) im Blut und die arterielle Sauerstoffsättigung (SpO_2) vor Operation ermittelt.

Nach der Herzoperation mit CPB kamen die Patienten analgosediert und invasiv beatmet auf die pädiatrische Intensivstation. Während der postoperativen Messungen waren die Patienten daher ruhig und stabil.

Auf Intensivstation wurden zwei postoperative Messungen unternommen, von denen die eine im Zeitintervall von 0-24 h nach der Operation (2. Messzeitpunkt) und die andere 24-48 h postoperativ (3. Messzeitpunkt) stattfand. Die postoperativen Messungen umfassten jeweils eine dopplersonographische Bestimmung des RRI (vgl. Kapitel 2.4) und eine O2C-Messung (vgl. Kapitel 2.3.4) über beiden Nieren. Zu beiden Messzeitpunkten wurden zusätzlich folgende Parameter erhoben: Blutdruck, arterieller Mitteldruck (MAD), Parameter der arteriellen Blutgasanalyse (BGA), zentralvenöse Sättigung (ScvO₂), Art und Dosierung der kreislaufunterstützenden und/oder vasoaktiven Medikamente, Kreatinin- und Harnstoffkonzentration im Blut.

2.6 Erhebung patientenbezogener Daten

Die Dokumentationssysteme Carevue (ICA, Version 1, 2010) und ICCA (Produktivsystem, Version 0, 2013) boten zusammen mit der Patientenakte die Hauptplattform zur Datenrecherche auf der pädiatrischen Intensivstation. Für jeden Patienten wurden damit die demographischen Daten, die Kreislauf- und die Nierenfunktionsparameter erfasst. Die Operationsberichte der Abteilung für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Tübingen lieferten uns die Daten zur Operation der Patienten. Die Laborwerte wurden dem Klinikprogramm Lauris (SWISSLAB, Version 10, 2012) entnommen. Das Programm O2CevaTime (2010) ermöglichte die Analyse der O2C-Parameter.

Die aus der Datenerhebung hervorgegangenen Ergebnisse wurden für jeden Patienten pseudonymisiert in einem Patientenstammblatt zusammengestellt (vgl. Anhang).

Demographische Daten: Für jeden Patienten wurden das Geschlecht, das Alter bei Operation, das präoperative Gewicht und die Größe, die kardiologische Diagnose, das Operationsverfahren und der zugehörige RACHS-1-Score (vgl. Kapitel 2.8.3) sowie die kardiopulmonale Bypasszeit (CPB-Zeit) festgehalten.

Nierenfunktionsparameter: Bei jedem Patienten wurde ein Dauerblasenkatheter zur postoperativen Flüssigkeitsbilanzierung angelegt, mithilfe dessen wir die Urinmenge stündlich in den ersten 48 h nach der Operation messen konnten. Im Falle des Einsatzes eines Dialyseverfahrens während des postoperativen Intensivstationsaufenthalts (max. 2 Wochen berücksichtigt) wurde dieser notiert und das genaue Verfahren festgehalten. Der dopplersonographische RRI (vgl. Kapitel 2.4) und der pRIFLE-Score (vgl. Kapitel 2.8.1) wurden an beiden postoperativen Messzeitpunkten bestimmt.

Kreislaufparameter: Präoperativ wurde die arterielle Sättigung pulsoximetrisch (Philips Monitore) ermittelt. Zum 2. und 3. Messzeitpunkt wurde mithilfe eines arteriellen Zugangs der Blutdruck mit Mitteldruck (MAD) bestimmt und Parameter der routinemäßig intermittierend abgenommenen arteriellen BGAs (arterielle Sättigung (SaO₂), Hämoglobin (Hb), Laktat) notiert. Jeder Patient hatte einen zentralen Venenkatheter mit Lage vor dem rechten Vorhof, über den die zentralvenöse Sättigung (ScvO₂) gemessen wurde. Die Laufraten der Perfusoren für kreislaufunterstützende und/oder vasoaktive Medikamente wurden vermerkt und daraus der Vasoactive-Inotropic-Score (vgl. Kapitel 2.8.2) bestimmt. Der Einsatz einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) zur Kreislaufunterstützung wurde erfasst.

Laborwerte: Die Analyse der Laborwerte erfolgte aus routinemäßig abgenommenen Blutproben im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen. Präoperativ (meist ein Tag vor Operation) wurden Serumkreatinin und Hämoglobin (Hb), postoperativ wurden zu beiden Messzeitpunkten jeweils Serumkreatinin und Harnstoff bestimmt. Ebenso wurden für jeden Patienten die maximale Serumkreatinin- und Harnstoffkonzentration während des Aufenthalts auf Intensivstation (max. 2 Wochen berücksichtigt) eruiert.

O2C-Parameter: Das O2C-Gerät speicherte die gemessenen Werte (renale Sauerstoffsättigung (rSO₂), relative renale Hämoglobinmenge (rrHb), relativer renaler Blutfluss (rrFlow), relative renale Blutflussgeschwindigkeit (rrVelo)) auf einer geräteinternen Festplatte ab. O2CevaTime gewährleistete die Bestim-

mung des Mittelwertes der vier ermittelten Parameter über den Messzeitraum von 5 min für jede Niere.

2.7 Berechnete Parameter des renalen Sauerstoffmetabolismus

Die erhobenen Daten dienen als Grundlage für die Berechnung folgender zusätzlicher Parameter:

Die renale partielle Gewebssauerstoffextraktion (rFTOE) steht für die dem arteriellen Blut entnommene Sauerstoffmenge im Verhältnis zum bereitgestellten Sauerstoffangebot und wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\mathbf{rFTOE} = (\text{SaO}_2 [\%] - \text{rSO}_2 [\%]) / \text{SaO}_2 [\%] \quad ^{134}$$

Ein Anstieg der rFTOE bedeutet eine steigende Sauerstoffausschöpfung in der Niere im Verhältnis zum Sauerstoffangebot.

Die arterio-renale Sauerstoffgehaltsdifferenz (arDO₂) repräsentiert einen Parameter, der eine Aussage zum Unterschied des Sauerstoffgehalts zwischen Arterie und renaler Venolen erlaubt. Bei der Berechnung des arteriellen Sauerstoffgehalts (CaO₂) und des kapillär-venösen Sauerstoffgehalts der Niere (CtO₂) blieben die unbekanntes Sauerstoffpartialdrücke aufgrund des sehr geringen Einflusses in der Formel unberücksichtigt. Als Hüfnerzahl wurde 1,36 ml/g Hb verwendet ¹³⁵.

$$\mathbf{arDO_2} [\text{ml/dl}] = \text{CaO}_2 [\text{ml/dl}] - \text{CtO}_2 [\text{ml/dl}] \quad ^{136}$$

$$= (\text{SaO}_2 [\%] / 100 \times \text{Hb} [\text{g/dl}] \times 1,36 \text{ ml/g Hb}) - (\text{rSO}_2 [\%] / 100 \times \text{Hb} [\text{g/dl}] \times 1,36 \text{ ml/g Hb})$$

Ein Anstieg der arDO₂ steht für einen im Vergleich zum arteriellen Sauerstoffgehalt sinkenden Sauerstoffgehalt in den renalen Venolen und damit für einen relativ steigenden Sauerstoffverbrauch im Nierengewebe.

Da man mithilfe der beiden bisher vorgestellten berechneten Parameter des Sauerstoffmetabolismus aber noch keine Aussage zum quantitativen, absoluten Sauerstoffverbrauch in der Niere treffen kann, wird ein weiterer Parameter benötigt, der zusätzlich zur rSO₂ auch den rrFlow mit berücksichtigt. Durch den rrFlow und den arteriellen Sauerstoffgehalt CaO₂ kann die absolute Menge an Sauerstoffzufuhr zur Niere bestimmt werden und durch den rrFlow und den Sauerstoffgehalt in den renalen Venolen CtO₂ kann die Sauerstoffmenge ermit-

telt werden, die das Nierengewebe wieder verlässt¹⁰⁹. Die Differenz dieser beiden Sauerstoffmengen repräsentiert folglich die an das Nierengewebe abgegebene Sauerstoffmenge, welche durch den Parameter des annähernden renalen Sauerstoffmetabolismus (aRMRO₂) registriert wurde. In Anlehnung an den annähernden cerebralen Sauerstoffmetabolismus (aCMRO₂)¹³⁶ für das Gehirn wurde der aRMRO₂ folgendermaßen berechnet:

$$\mathbf{aRMRO_2 [AU] = (rrFlow [AU]/5) \times arDO_2 [ml/dl]/100}^{136}$$

Analog zu Berichten aus der Literatur wurde der Faktor 5 empirisch in die Formel einbezogen, um die rrFlow-Werte zahlenmäßig in einen Größenbereich zu transferieren, wie er bei der absoluten Blutflussmessung für den cerebralen Blutfluss ermittelt wurde¹³⁶. Ein Anstieg des aRMRO₂ resultiert aus einem steigenden Sauerstoffverbrauch in der Niere.

2.8 Scoring-Systeme

2.8.1 pRIFLE-Kriterien

Der pädiatrische RIFLE-Score (**p**ediatric **R**isk, **I**njury, **F**ailure, **L**oss and **E**nd-stage renal disease, pRIFLE) ist ein evidenzbasierter Standard zur AKI-Definition. Er wurde 2007 durch Modifikation des RIFLE-Scores für Erwachsene an die Verhältnisse bei Kindern angepasst^{9,27} und in vielen pädiatrischen Patientenkollektiven auf Intensivstation evaluiert^{3,24,68,137,138}. Der Score ermöglicht die frühzeitige Identifikation von Kindern mit AKI bzw. mit hohem Risikoprofil dafür^{27,68}. Zur pRIFLE-Bestimmung nutzten wir die erhobene Urinmenge und die anhand der Formel nach SCHWARTZ ET AL.²⁶ berechnete geschätzte Kreatinin-Clearance (eCCI), welche mit der präoperativen Baseline-eCCI verglichen wurde. **Tab. 2.2** zeigt die Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung (AKI) anhand des pRIFLE-Scores:

Tab. 2.2 | Pädiatrische RIFLE-Kriterien (pRIFLE) nach AKCAN-ARIKAN ET AL. ²⁷

pRIFLE	Geschätzte Kreatininclearance (eCCI)	Urinproduktion
Risk (1)	eCCI-Abfall um 25 %	< 0,5 ml/kg/h für 8 h
Injury (2)	eCCI-Abfall um 50 %	< 0,5 ml/kg/h für 16 h
Failure (3)	eCCI-Abfall um 75 % oder eCCI < 35 ml/min/1,73m ²	< 0,3 ml/kg/h für 24 h oder Anurie für 12 h
Loss (4)	Persistentes Stadium Failure > 4 Wochen	
End stage disease (5)	Persistentes Stadium Failure > 3 Monate	

Zu beiden postoperativen Messzeitpunkten wurde das pRIFLE-Stadium sowohl mittels Urinausscheidung als auch anhand der eCCI bestimmt und das höchste Stadium der akuten Nierenschädigung für die weitere Auswertung verwendet.

2.8.2 Vasoactive-Inotropic-Score (VIS)

GAIES ET AL. führten in ihrer 2010 veröffentlichten Arbeit den Vasoactive-Inotropic-Score (VIS) ein, den sie in einer Studienpopulation von Säuglingen mit angeborenem Herzfehler und Operation mit CPB validierten und zur Auswertung des Bedarfs an kreislaufunterstützenden und vasoaktiven Medikamenten anwendeten. Der VIS ermöglicht als Risikofaktor für ein schlechtes klinisches Outcome eine Abschätzung des frühen postoperativen Verlaufs in Bezug auf invasive Beatmungs- und Intensivstationsaufenthaltsdauer und Mortalität. ¹³⁹

Der VIS wurde an beiden postoperativen Messzeitpunkten wie folgt erhoben ¹³⁹:

$$\text{VIS} = \text{Dopaminlaufrate } (\mu\text{g/kg/min}) + \text{Dobutaminlaufrate } (\mu\text{g/kg/min}) + \\ 100 \times \text{Adrenalinlaufrate } (\mu\text{g/kg/min}) + 10 \times \text{Milrinonlaufrate } (\mu\text{g/kg/min}) + \\ 1000 \times \text{Noradrenalinlaufrate } (\mu\text{g/kg/min}) + 10000 \times \text{Vasopressinlaufrate } (\text{U/kg/min})$$

2.8.3 RACHS-1-Score

Der RACHS-1-Score (**R**isk **A**djustment for **C**ongenital **H**eart **S**urgery 1, vgl. **Tab. 2.3**) wurde von JENKINS ET AL. 2002 mit dem Ziel publiziert, die Basisrisikounterschiede zwischen verschiedenen Verfahren von Herzoperationen bei Kindern mit angeborenem Herzfehler herauszuarbeiten ¹⁴⁰. Aus der großen Vielfalt an

chirurgischen Eingriffen mit unterschiedlicher Komplexität wurden 6 verschiedene Risikogruppen gebildet, die sich in ihrer Klinikmortalität unterschieden. Gruppe 1 umfasst Operationstechniken mit dem geringsten Mortalitätsrisiko, das bis zu Gruppe 6 kontinuierlich ansteigt.^{140,141}

Tab. 2.3 | Risikokategorien des RACHS-1-Scores nach JENKINS ET AL.¹⁴⁰

Risk category 1	
ASD surgery (including ASD secundum, sinus venosus ASD, patent foramen ovale closure)	Partially anomalous pulmonary venous connection surgery
Aortopexy	Coarctation repair at age >30 d
Patent ductus arteriosus surgery at age >30 d	
Risk category 2	
Aortic valvotomy or valvuloplasty at age >30 d	Repair of unspecified septal defect
Subaortic stenosis resection	Total repair of tetralogy of Fallot
Pulmonary valvotomy or valvuloplasty	Glenn shunt
Pulmonary valve replacement	Vascular ring surgery
Right ventricular infundibulectomy	Repair of aorta-pulmonary window
Pulmonary outflow tract augmentation	Coarctation repair at age ≤30 d
Repair of coronary artery fistula	Repair of pulmonary artery stenosis
ASD and VSD repair	Transection of pulmonary artery
ASD primum repair	Common atrium closure
VSD repair	Left ventricular to right atrial shunt repair
VSD closure and pulmonary valvotomy or infundibular resection	Repair of total anomalous pulmonary veins at age >30 d
Risk category 3	
Aortic valve replacement	Right ventricular to pulmonary artery conduit
Ross procedure	Left ventricular to pulmonary artery conduit
Left ventricular outflow tract patch	Repair of double-outlet right ventricle with or without repair of right ventricular obstruction
Ventriculomyotomy	Fontan procedure
Tricuspid valve repositioning for Ebstein anomaly at age >30 d	Repair of transitional or complete atrioventricular canal with or without valve replacement
Mitral valvotomy or valvuloplasty	Pulmonary artery banding
Mitral valve replacement	Repair of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia
Valvectomy of tricuspid valve	Repair of cor triatriatum
Tricuspid valvotomy or valvuloplasty	Systemic to pulmonary artery shunt
Tricuspid valve replacement	Atrial switch operation
Aortoplasty	Arterial switch operation
Repair of anomalous coronary artery without intrapulmonary tunnel	Reimplantation of anomalous pulmonary artery
Repair of anomalous coronary artery with intrapulmonary tunnel (Takeuchi)	Annuloplasty
Closure of semilunar valve, aortic or pulmonary	Repair of coarctation and VSD closure
Right ventricular to pulmonary artery conduit	Excision of intracardiac tumor
Risk category 4	
Aortic valvotomy or valvuloplasty at age ≤30 d	Arterial switch operation with VSD closure
Konno procedure	Repair of truncus arteriosus
Repair of complex anomaly (single ventricle) by VSD enlargement	Arterial switch operation with repair of subpulmonary stenosis
Repair of total anomalous pulmonary veins at age ≤30 d	Repair of hypoplastic or interrupted arch without VSD closure
Repair of transposition, VSD and subpulmonary stenosis (Rastelli)	Repair of hypoplastic or interrupted aortic arch with VSD closure
Atrial septectomy	Transverse arch graft
Atrial switch operation with VSD closure	Double switch
Atrial switch operation with repair of subpulmonary stenosis or with pulmonary artery band removal	Unifocalization for tetralogy of Fallot and pulmonary atresia

Risk category 5	
Tricuspid valve repositioning for neonatal Ebstein anomaly at age ≤ 30 d	Repair of truncus arteriosus and interrupted arch
Risk category 6	
Stage 1 repair of hypoplastic left heart syndrome (Norwood operation)	Stage 1 repair of nonhypoplastic left heart syndrome conditions
Damus-Kaye-Stansel procedure	

2.9 Perioperatives Flüssigkeitsmanagement nach Operation mit CPB auf der pädiatrischen Intensivstation

Die kreislaufunterstützende Therapie sowie die Therapie mit Diuretika lagen im Ermessen des behandelnden Arztes, der diese gemäß der Leitlinien der Kinderintensivstation der Universitätsklinik Tübingen einsetzte. Auf Grundlage der O₂C-Messungen wurden keinerlei therapeutische Interventionen eingeleitet.

Im Rahmen der perioperativen Flüssigkeitstherapie erhielten Kinder < 1 Jahr an den ersten drei Tagen nach Operation mit CPB 750 (-1000) ml/m²KOF/d oder 40-50 ml/kg/d Gesamtflüssigkeit. Patienten, welche sich einer Glenn-Operation unterzogen, wurden mit 1500 ml/m²KOF/d Gesamtflüssigkeitsmenge versorgt. Der Diuretikaeinsatz erfolgte bei Oligurie. Bei Oligurie am Operationstag wurde Furosemid in der Dosierung von maximal 8 mg/kg/d als Dauerinfusion verabreicht, bei Oligurie ab 12 h nach der Operation wurde Etacrynsäure in der Dosis von 6x0,2 mg/kg intravenös dazugegeben, alternativ kam Hydrochlorothiazid (Diuril[®]) 2x10 mg/kg als Kurzinfusion bzw. bei Fehlen von Arrhythmien alternativ auch Theophyllin 3-5 mg/kg/d als Dauerinfusion zum Einsatz. Bei Kaliumbedarf ab 12 h nach der Operation und einer Restdiurese von > 1 ml/kg/h erfolgte die zusätzliche Gabe von Spironolacton 5 mg/kg/d in zwei Einzeldosen als Kurzinfusion oder oral. Im Falle einer persistierenden Oligurie 24 h postoperativ wurde Hydrochlorothiazid (Esidrix[®]) mit 4 mg/kg/d in zwei Einzeldosen oral hinzugefügt. Bei erfolgloser Diuretikatherapie wurde schließlich nach Rücksprache mit den Herz-Thorax-Gefäß-Chirurgen eine peritoneale Dialyse eingeleitet.

2.10 Statistische Auswertung

Zur statistischen Bewertung der einzelnen erhobenen Messparameter sowie zur Erstellung der Grafiken wurden die Programme SigmaPlot 9.0 (Systat Software, Inc. SigmaPlot for Windows) und SPSS (IBM SPSS Statistics 22.0) genutzt.

Die vorliegende Studie als prospektive Beobachtungsstudie nutzte statistische Verfahren aus den Bereichen der deskriptiven und schließenden Statistik und arbeitete mit dem Ziel der Hypothesenbildung explorativ.

2.10.1 Deskriptive Statistik

Für jeden Messparameter der Studie wurde das Skalenniveau als kategorial (nominal/ordinal) oder stetig ermittelt. Bei stetigen Parametern wurde geprüft, ob eine Normalverteilung vorlag und wenn ja, ob eine Varianzenhomogenität gegeben war.

In der Ergebnispräsentation wurden die Daten der untersuchten Kohorte, wenn nicht anders angegeben, als Median mit zugehörigem Range in der Form $a (b-c)$ dargestellt.

2.10.2 Schließende Statistik

Bei einem p -Wert $\leq 0,05$ wurde der Unterschied zwischen zwei Stichproben als statistisch signifikant betrachtet. Die Stichproben waren unabhängig voneinander. Zur Bewertung von Gruppenunterschieden wurde das Signifikanzniveau bei stetigen Daten anhand des Zweistichproben- t -Tests bei Normalverteilung und Varianzenhomogenität, anhand des Welch-Tests bei Normalverteilung und Varianzeninhomogenität oder anhand des Mann-Whitney- U -Tests bei fehlender Normalverteilung festgelegt. Zur Testung von Gruppenunterschieden in einem kategorialen Merkmal wurde der Chi-Quadrat-Test eingesetzt.

2.10.3 Grafische Elemente

A) Verlaufsgrafiken: Die Verlaufsgrafiken illustrieren die Verläufe der einzelnen Parameter über die drei Messzeitpunkte hinweg. Die Messwerte wurden als Mittelwert (\bar{x}) mit zugehörigem Standardfehler (SE) in der Form $\bar{x} (SE)$ dargestellt.

B) Boxplots: Jeder Boxplot stellt als obere Grenze der Box das 75 %-Quantil und als untere Grenze das 25 %-Quantil dar. Somit liegen 50 % aller Messwerte innerhalb der Box. Die waagrechte Linie innerhalb der Box repräsentiert den Median. Der obere Whisker markiert das 90 %-Quantil, während der untere Whisker an der Stelle des 10 %-Quantils steht. Ausreißer werden als Punkte in der Grafik gekennzeichnet. Enthält ein Boxplot eines dieser beschreibenden Merkmale nicht, gründet sich dies auf eine zu geringe absolute Datenanzahl zur Berechnung dieses fehlenden Merkmals.

C) Receiver Operating Characteristic-Kurven (ROC-Kurven): ROC-Kurven wurden konstruiert, um die diagnostische Aussagekraft der erhobenen Parameter in Bezug auf die Detektion einer AKI zu bewerten und diese visuell zu veranschaulichen. Für die Durchführung des diagnostischen Tests muss ein sogenannter Cut-off-Wert des jeweiligen stetigen Messparameters festgelegt werden, welcher als Grenze zwischen den kranken und gesunden Probanden liegt. Testergebnisse werden in Bezug auf diesen Cut-off-Wert als positiv (krank) oder negativ (gesund) beurteilt. Mithilfe einer Vierfeldertafel (vgl. **Tab. 2.4**) lässt sich für jeden Cut-off-Punkt (Cut-off-Wertebereich entspricht dem Bereich der Messwerte im Patientenkollektiv) die zugehörige Sensitivität und Spezifität errechnen. Grafisch wird nun für jeden Cut-off-Wert die Sensitivität auf der Ordinate und 1-Spezifität auf der Abszisse aufgetragen. Der optimale Cut-off-Wert wird so gewählt, dass der Test eine möglichst hohe Sensitivität und Spezifität hat (ROC-Kurvenpunkt links oben). Die Fläche unter der ROC-Kurve (area under the curve, AUC) repräsentiert die Wahrscheinlichkeit, mit welcher einem Patienten seine richtige Eigenschaft, also entweder eine Nierenschädigung oder eine gesunde Niere, zugeordnet werden kann. Das heißt, je größer die AUC ist, desto besser ist die Qualität des diagnostischen Tests. Die AUC kann maximal einen Wert von 1 annehmen, wobei aber eine AUC von 0,5 der Diagonalen entspricht und einem Zufallsprozess gleicht.

Bei der Erläuterung der ROC-Kurven sind Sensitivität, Spezifität, AUC, positiv und negativ prädiktiver Wert zusammen mit ihrem 95 %-Konfidenzintervall in Klammern in der Form $x (y-z)$ aufgeführt.

2.10.4 Begriffsdefinitionen diagnostischer Tests

Mithilfe der Vierfeldertafel (vgl. **Tab. 2.4**) können Sensitivität, Spezifität und der positiv und negativ prädiktive Wert ermittelt werden.

Tab. 2.4 | Vierfeldertafel zur Auswertung eines diagnostischen Tests

		Diagnose	
		krank	gesund
Test	positiv	A richtig positiv	C falsch positiv
	negativ	B falsch negativ	D richtig negativ

Die Sensitivität beschreibt den Anteil der richtig positiv erkannten Patienten an der Gesamtheit der tatsächlich kranken Patienten. $Sensitivität = \frac{A}{A+B}$

Unter der Spezifität wird der Anteil der richtig negativ erkannten Patienten an der Gesamtzahl der in Wirklichkeit gesunden verstanden. $Spezifität = \frac{D}{C+D}$

Der positiv prädiktive Wert (PPW) gibt Auskunft darüber, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein positiv getesteter Proband auch tatsächlich an der Krankheit leidet. $PPW = \frac{A}{A+C}$

Der negativ prädiktive Wert (NPW) zeigt, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein negativer Test einen Probanden als tatsächlich gesund identifiziert. $NPW = \frac{D}{B+D}$

3 ERGEBNISSE

3.1 Demographische Patientendaten

Das Patientenkollektiv bestand aus 52 Neugeborenen und Säuglingen mit angeborenem Herzfehler. Zwei Kinder wurden aus der Studiauswertung ausgeschlossen. Eines davon benötigte postoperativ eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), welche sowohl die O₂C-Messwerte als auch die dopplersonographischen Messungen beeinflusst und verfälscht. Das zweite Kind wurde aufgrund starker Hautpigmentierung ausgeschlossen, welche ebenfalls die O₂C-Messungen verändert. Damit wurden 50 Kinder für die weitere Auswertung rekrutiert.

Die Repairkategorie umfasste 31 Patienten mit folgenden kardialen Diagnosen: Ventrikelseptumdefekt (n=10), Ventrikelseptum- und Vorhofseptumdefekt (n=6), Atrioventrikulärer Septumdefekt (n=4), Fallot-Tetralogie (n=8), d-Transposition der großen Arterien (n=2), Truncus arteriosus communis (n=1).

Die palliative Kategorie schloss 19 Patienten mit folgenden angeborenen Herzfehlern ein: Hypoplastisches Linksherzsyndrom (n=12), Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum (n=4), Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (n=2), Double outlet right ventricle (n=1).

Diese beiden Kategorien wurden nun anhand der postoperativen Nierenfunktion nochmals unterteilt, sodass jetzt 4 Gruppen entstanden (vgl. **Tab. 3.1**). Die Kategorie „Repair“ umfasste 17 Kinder ohne AKI (Gruppe 1) und 14 Kinder mit AKI (Gruppe 2), daraus folgte eine Inzidenz für eine AKI von 45,16 %. In der Kategorie „Palliation“ trat bei 6 Patienten eine AKI auf (Gruppe 3), während 13 keine AKI erlitten (Gruppe 4). Somit ergab sich hier eine Inzidenz für eine akute Nierenschädigung von 31,58 %. Über die gesamte Studienpopulation gesehen entwickelten 40 % der Patienten eine akute Nierenschädigung.

Tab. 3.1 fasst die demographischen Daten sowie die Nierenfunktion der beiden Kategorien des Auswertekollektivs zusammen.

Tab. 3.1 | Überblick der demographischen Patientendaten und Nierenfunktionsparameter

	REPAIR			PALLIATION			p-Wert
	alle	Gruppe 1: ohne AKI	Gruppe 2: mit AKI	alle	Gruppe 3: ohne AKI	Gruppe 4: mit AKI	
n =	31	17	14	19	13	6	
Geschlecht <i>m:w</i>	10:21	3:14	7:7	10:9	7:6	3:3	0,88
Alter <i>[Monate]</i>	4 (0,1-10,75)	4 (0,1-10,75)	4 (1-7,2)	2,3 (0,25-11,75)	4 (0,25-11,75)	0,5 (0,25-2,3)	0,002
Gewicht <i>[kg]</i>	5,1 (3,2-7,8)	5,2 (3,2-7)	4,8 (3,3-7,8)	4,81 (2,7-10,2)	5,4 (3,4-10,2)	3,66 (2,7-4,92)	0,021
Größe <i>[cm]</i>	59 (50-69)	62 (50-68)	58 (52-69)	57 (50-81)	59 (54-81)	53 (50-61)	0,03
RACHS-1	2 (2-6)	2 (2-6)	2 (2-4)	4 (2-6)	3 (2-6)	6 (4-6)	0,021
CPB-Zeit <i>[min]</i>	111 (38-206)	103 (38-166)	122,5 (76-206)	98 (29-248)	42 (29-242)	172 (77-248)	0,023
pRIFLE- Stadium AKI		0	1 (1-3)		0	1 (1-3)	
max. Kreatinin <i>[mg/dl]</i>	0,4 (0,3-1,4)	0,4 (0,3-0,9)	0,6 (0,3-1,4)	0,4 (0,3-1,6)	0,4 (0,3-1,1)	0,7 (0,4-1,6)	0,039
max. HAST <i>[mg/dl]</i>	39 (10-115)	31 (10-69)	53 (25-115)	39 (20-133)	33 (20-67)	54,5 (25-133)	0,051
Dialyse		0	0		0	2	

Daten präsentiert als **Median (Range)**. p-Wert $\leq 0,05$: statistisch signifikant. n Anzahl; AKI acute kidney injury, akute Nierenschädigung; m:w männlich:weiblich; RACHS-1 Risk adjustment for congenital heart surgery; CPB cardiopulmonary bypass, Herz-Lungen-Maschine; pRIFLE pädiatrische Risk (1), Injury (2), Failure (3), Loss (4) and End stage (5) kidney disease-Kriterien, HAST Harnstoff im Serum (veröffentlicht in ¹⁴²)

Die beiden Gruppen der Repairkategorie unterschieden sich nicht signifikant in ihrem Alter, Gewicht und ihrer Größe, während die Gruppe mit AKI in der palliativen Kategorie signifikant jünger, leichter und kleiner war als die Gruppe ohne AKI. Bei der Geschlechterverteilung präsentierte sich in der Repairkategorie bei den Kindern ohne AKI ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts mit 82 %, wobei bei den Kindern mit AKI ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis mit 50 % weiblichen Kindern vorlag. Die Verteilung der Geschlechter unterschied sich aber nicht signifikant zwischen Gruppe 1 und 2. Die Neugeborenen und Säuglinge ohne AKI in der palliativen Kategorie hatten mit 46 % weiblichen Patienten genau wie die Gruppe 4 mit 50 % weiblichen Patienten ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis, somit lag kein signifikanter Unterschied im Geschlechterverhältnis vor. Betrachtet man den RACHS-1-Score der einzelnen Gruppen, fällt auf, dass dieser sich zwischen den beiden Gruppen der Repairkategorie nicht unterschied. Die Neugeborenen und Säuglinge der palliativen Kategorie mit AKI wurden dagegen im RACHS-1-Score signifikant höher eingestuft im Vergleich zu denen ohne AKI. Die Operationsverfahren in der Repairkategorie resultierten in einem RACHS-1-Score von 2 (2-6). Die Neugeborenen und Säuglinge der palliativen Kategorie bekamen bei Vorliegen einer AKI den RACHS-1-Score von 6 (4-6) zugeteilt, während die nierengesunden Patienten mit einem RACHS-1-Score von 3 (2-6) signifikant niedrigeren Operationsrisiken ausgesetzt waren. Die kardiopulmonale Bypasszeit war in beiden Kategorien bei den Kindern mit AKI höher. Innerhalb der Repairkategorie ließ sich aber lediglich ein Trend zu höherer CPB-Zeit bei Auftreten einer akuten Nierenschädigung ausmachen, die CPB-Zeit von 103 min (38-166 min) bei Kindern ohne AKI stand hier der CPB-Zeit von 122,5 min (76-206 min) bei Kindern mit AKI gegenüber. In der palliativen Kategorie wurde eine signifikant längere CPB-Zeit von 172 min (77-248 min) bei Patienten mit AKI nachgewiesen, die die CPB-Zeit von 42 min (29-242 min) bei nierengesunden Patienten überschritt.

In der vorliegenden Studie betrug die frühe postoperative Mortalität 0 %.

3.2 Nierenfunktionsparameter und AKI-Stadienverteilung

Die AKI-Stadien gemäß pRIFLE-Score wurden für jeden postoperativen Messzeitpunkt vergeben. In **Tab. 3.2** wurden die postoperativen Messzeitpunkte zusammengefasst und das höchste erreichte AKI-Stadium innerhalb 48 h nach Operation notiert. Sowohl Gruppe 2 als auch Gruppe 4 erreichte ein AKI-Stadium von 1 (1-3), entsprechend dem medianen Stadium **Risk**. (vgl. **Tab. 3.1**)

Die Verteilung der einzelnen pRIFLE-Stadien ist in **Tab. 3.2** gezeigt.

Tab. 3.2 | AKI-Stadien der Neugeborenen und Säuglinge nach den pRIFLE-Kriterien

	Patienten mit AKI	Risk (1)	Injury (2)	Failure (3)
Repair	14 von 31	10 (71,4 %)	2 (14,3 %)	2 (14,3 %)
Palliation	6 von 19	4 (66,7 %)	0 (0 %)	2 (33,3 %)

AKI acute kidney injury, akute Nierenschädigung; pRIFLE pädiatrische Risk (1), Injury (2), Failure (3), Loss (4) and End stage (5) kidney disease-Kriterien

Die Analyse der exakten Stadien der AKI zeigte in der Repairkategorie eine prozentuale Verteilung für Risk/Injury/Failure von 71,4 %/14,3 %/14,3 % und in der palliativen Kategorie von 66,7 %/0 %/33,3 %. Der maximale Serumkreatininwert und der maximale Harnstoffwert im postoperativen Verlauf nahmen bei allen Neugeborenen und Säuglingen mit AKI einen signifikant höheren Wert an als bei denen ohne AKI (vgl. **Tab. 3.1**). In der Repairkategorie wiesen die Kinder ohne AKI ein maximales Kreatinin von 0,4 mg/dl (0,3-0,9 mg/dl) auf, die Kinder mit AKI dagegen erreichten ein maximales Kreatinin von 0,6 mg/dl (0,3-1,4 mg/dl). Die palliative Kategorie brachte bei den Patienten ohne AKI einen maximalen Kreatininwert von 0,4 mg/dl (0,3-1,1 mg/dl) und bei den Patienten mit AKI von 0,7 mg/dl (0,4-1,6 mg/dl) hervor. Der laborchemische Referenzbereich für das Serumkreatinin war 0,2-0,6 mg/dl. Bei Begutachtung des maximalen Harnstoffwerts während des postoperativen Intensivstationsaufenthalts hatten in der Repairkategorie die Neugeborenen und Säuglinge mit AKI einen maximalen Harnstoffwert von 53 mg/dl (25-115 mg/dl) im Blut und die Neugeborenen und Säuglinge ohne AKI nur einen maximalen Harnstoffwert von 31 mg/dl (10-69 mg/dl). Der maximale Harnstoff der palliativen Kategorie wurde bei den Kindern ohne AKI bei 33 mg/dl (20-67 mg/dl) gemessen und bei den

Kindern mit AKI wurde ein maximaler Harnstoff von 54,5 mg/dl (25-133 mg/dl) ermittelt. Der Referenzbereich für Harnstoff lag bei 15-50 mg/dl. In Gruppe 2 erholte sich die Nierenfunktion bei allen Kindern ohne Nierenersatzverfahren. Zwei Patienten der Gruppe 4 benötigten ein Nierenersatzverfahren. In beiden Fällen kam eine Peritonealdialyse zum Einsatz. Sie unterschieden sich in ihrem pRIFLE-Score: Einer der beiden dialysepflichtigen Patienten wurde dem Stadium „Failure“, der andere dem Stadium „Risk“ zugeordnet. Es ließ sich also bei den Kindern mit palliativem Operationsverfahren eine Inzidenz von 10,5 % für eine Nierenersatztherapie aufzeigen. Im gesamten Patientenkollektiv konnte die Dialysepflichtigkeit mit einer Inzidenz von 4 % beziffert werden.

3.3 Messzeitpunkte

Im zweiten Messintervall von 0-24 h nach der Herzoperation erfolgte die Messung im Durchschnitt 6,6 h postoperativ (Median (Range): 3,5 h (1-23 h)). Im Messintervall von 24-48 h wurde die dritte Messung im Durchschnitt 29 h nach Operation absolviert (Median (Range): 26 h (24-52 h)).

3.4 Verläufe der erhobenen Parameter

Die Grafiken veranschaulichen die Verläufe der einzelnen Messparameter über die drei Messzeitpunkte hinweg. **Tab. 3.3** zeigt die zugehörigen Messwerte.

Tab. 3.3 | Übersicht der Messwerte zu den Verlaufsgrafiken

		Gruppe 1: Repair ohne AKI	Gruppe 2: Repair mit AKI	Gruppe 3: Palliation ohne AKI	Gruppe 4: Palliation mit AKI
rSO₂ [%]	MZP 1	60,57 (0,87)	60,22 (1,33)	57,78 (0,95)	60,91 (3,22)
	MZP 2	67,05 (1,22)	62,19 (1,3)	62,41 (0,68)	57,4 (1,09)
	MZP 3	70,05 (1,74)	62,21 (1,1)	60,98 (1,13)	57,89 (1,2)
rrFlow [AU]	MZP 1	884,95 (82,1)	764,88 (56,6)	602,85 (32,29)	627,2 (165,1)
	MZP 2	615,0 (39,35)	555,4 (32,43)	572,94 (47,94)	977,81 (91,58)
	MZP 3	714,7 (51,26)	733,39 (60,39)	595,14 (43,11)	879 (120,74)
rrHb [AU]	MZP 1	55,96 (2,29)	55,97 (3,06)	61,29 (3,07)	75,6 (6,81)
	MZP 2	62,13 (1,92)	59,15 (3,82)	59,82 (1,22)	62,79 (3,82)
	MZP 3	60,04 (2,36)	53,49 (2,74)	61,02 (2,33)	59,23 (4,96)
rFTOE	MZP 1	0,38 (0,012)	0,34 (0,008)	0,33 (0,016)	0,32 (0,093)
	MZP 2	0,30 (0,015)	0,39 (0,036)	0,26 (0,015)	0,29 (0,027)
	MZP 3	0,24 (0,023)	0,36 (0,008)	0,27 (0,022)	0,29 (0,033)
arDO₂ [ml/dl]	MZP 1	5,97 (0,18)	5,27 (0,33)	5,55 (0,38)	6,62 (2,2)
	MZP 2	5,04 (0,31)	6,47 (0,5)	3,86 (0,23)	4,3 (1,78)
	MZP 3	4,02 (0,35)	6,67 (0,37)	4,16 (0,36)	4,44 (0,82)
aRMRO₂ [AU]	MZP 1	10,73 (1,5)	7,95 (0,71)	6,59 (0,56)	6,65 (0,94)
	MZP 2	5,92 (0,58)	6,53 (0,44)	5,35 (1,37)	10,51 (3,01)
	MZP 3	5,9 (0,88)	7,9 (0,78)	5,37 (0,82)	11,35 (3,91)

Daten präsentiert als **Mittelwert (Standardfehler)**. *AKI* acute kidney injury, akute Nierenschädigung; *rSO₂* renale Sauerstoffsättigung; *rrFlow* relativer renaler Blutfluss; *rrHb* relative renale Hämoglobinmenge; *rFTOE* renale partielle Gewebssauerstoffextraktion; *arDO₂* arterio-renale Sauerstoffgehaltsdifferenz; *aRMRO₂* annähernder renaler Sauerstoffmetabolismus; *MZP* Messzeitpunkt, MZP 1: präoperativ, MZP 2: 0-24 h postoperativ, MZP 3: 24-48 h postoperativ.

Verlauf der renalen Sauerstoffsättigung (rSO₂)

Wie **Abb. 3.1** zeigt, stieg die rSO₂ im Nierengewebe der Repairgruppen postoperativ an. Bei Gruppe 1 war dieser Anstieg von 60,57 % (0,87 %) präoperativ auf 70,05 % (1,74 %) am 3. Messzeitpunkt größer als bei Gruppe 2 von 60,22 % (1,33 %) auf 62,21 % (1,1 %). In Gruppe 2 stagnierte der Anstieg im postoperativen Intervall zwischen dem 2. und 3. Messzeitpunkt, während die rSO₂ bei Kindern der Gruppe 1 weiter anstieg.

In der palliativen Kategorie zeigte sich bei Kindern ohne AKI ebenfalls ein Anstieg der rSO₂ nach der Herzoperation von präoperativ 57,78 % (0,95 %) auf bis zu 62,41 % (0,68 %) postoperativ. Dagegen fiel in Gruppe 4 die rSO₂ postoperativ ab. Präoperativ lag die rSO₂ bei 60,91 % (3,22 %) und verringerte sich auf bis zu 57,4 % (1,09 %) nach der Herzoperation. (vgl. **Abb. 3.1**)

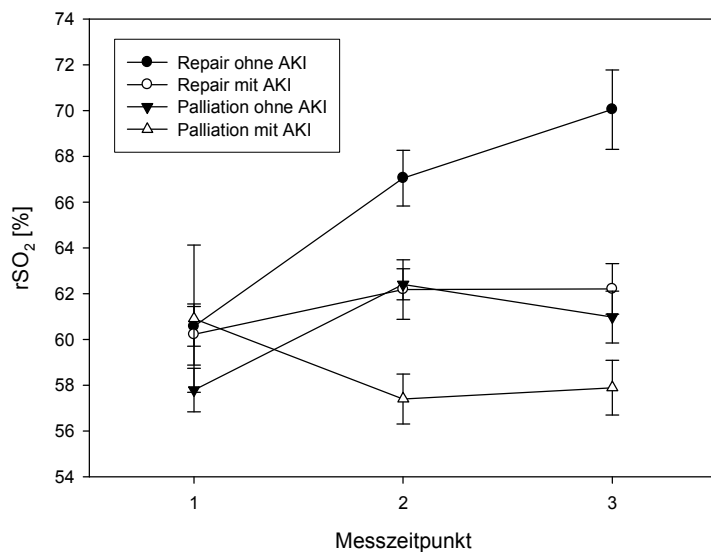


Abb. 3.1 | Verlauf der renalen Sauerstoffsättigung (rSO₂)

Messzeitpunkt 1: präoperativ; Messzeitpunkt 2: 0-24 h postoperativ; Messzeitpunkt 3: 24-48 h postoperativ
 Daten präsentiert als Mittelwert mit Standardfehler. AKI acute kidney injury, akute Nierenschädigung

Verlauf des relativen renalen Blutflusses (rrFlow)

Wie in **Abb. 3.2** dargestellt, verringerte sich der rrFlow bei den Neugeborenen und Säuglingen der Repairkategorie nach der Operation und stieg bis zum 3. Messzeitpunkt wieder an, er blieb aber unterhalb des präoperativen rrFlow.

Demgegenüber stehen die Kinder mit AKI aus der Palliativkategorie: An beiden postoperativen Messzeitpunkten war der rrFlow im Vergleich zum präoperativ bestimmten rrFlow von 627,2 AU (165,1 AU) mit bis zu 977,81 AU (91,58 AU) deutlich höher. Bei den Patienten ohne AKI veränderte sich der rrFlow durch die Operation kaum, dessen Verlauf präsentierte sich über alle Messzeitpunkte konstant im Bereich von etwa 600 AU. (vgl. **Abb. 3.2**)

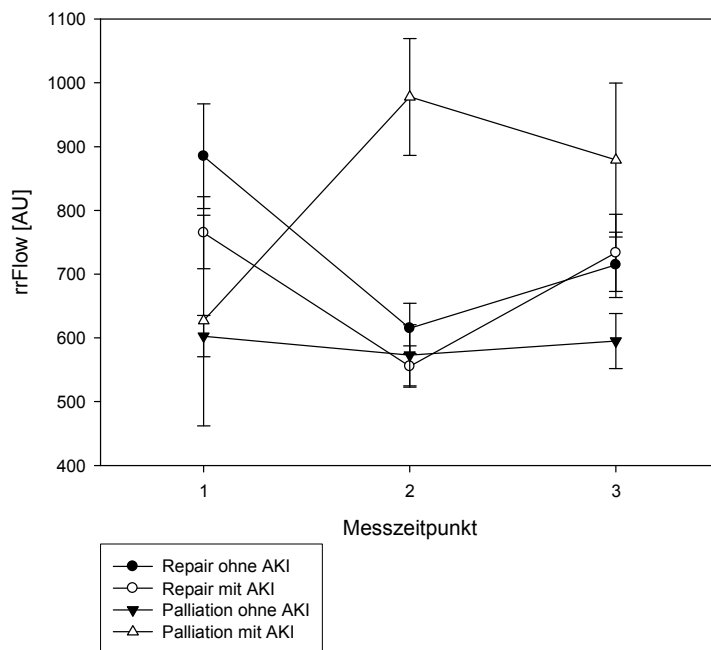


Abb. 3.2 | Verlauf des relativen renalen Blutflusses (rrFlow)

Messzeitpunkt 1: präoperativ; Messzeitpunkt 2: 0-24 h postoperativ; Messzeitpunkt 3: 24-48 h postoperativ
Daten präsentiert als Mittelwert mit Standardfehler. AKI acute kidney injury, akute Nierenschädigung

Verlauf der relativen renalen Hämoglobinmenge (rrHb)

Nach Korrekturoperation stieg die rrHb bei den Patienten mit und ohne AKI zum 2. Messzeitpunkt hin an und blieb bei Patienten ohne AKI auch bis zum 3. Messzeitpunkt annähernd stabil. Bei Patienten mit AKI fiel die rrHb dagegen am 3. Messzeitpunkt auf 53,49 AU (2,74 AU) ab und unterschritt den präoperativ gemessenen Wert von 55,97 AU (3,06 AU). (vgl. **Abb. 3.3**)

Bei den Kindern der palliativen Kategorie zeigte sich nach der Operation ein Rückgang der rrHb. Die Werte sanken bei den Kindern mit AKI von 75,6 AU (6,81 AU) präoperativ auf zunächst 62,79 AU (3,82 AU) nach der Operation und im weiteren postoperativen Verlauf auf 59,23 AU (4,96 AU). Die Patienten ohne AKI zeigten bei deutlich niedrigerem präoperativem Ausgangswert nach der Operation lediglich einen geringen Abfall der rrHb, die sich am 3. Messzeitpunkt wieder auf dem Niveau des präoperativen Ausgangswerts stabilisierte. (vgl. **Abb. 3.3**)

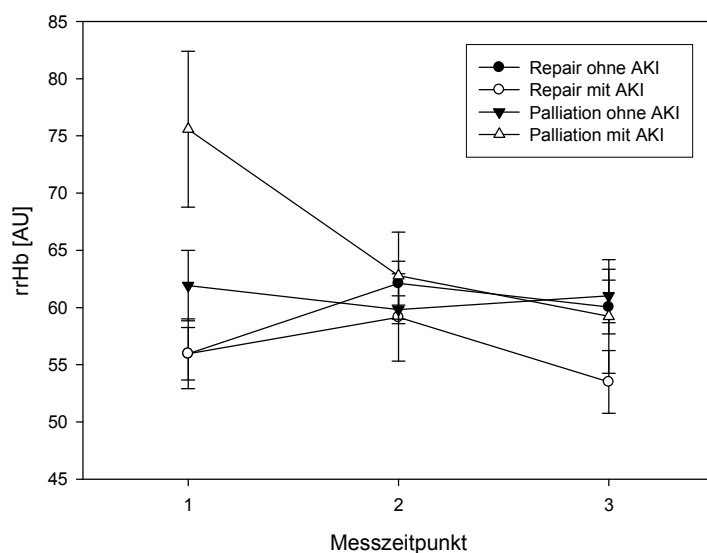


Abb. 3.3 | Verlauf der relativen renalen Hämoglobinmenge (rrHb)

Messzeitpunkt 1: präoperativ; Messzeitpunkt 2: 0-24 h postoperativ; Messzeitpunkt 3: 24-48 h postoperativ
Daten präsentiert als Mittelwert mit Standardfehler. AKI acute kidney injury, akute Nierenschädigung

Verlauf der renalen partiellen Sauerstoffextraktion (rFTOE)

Die rFTOE nahm nach Herzoperation bei Patienten ohne AKI in der Repairkategorie kontinuierlich ab. Patienten mit AKI wiesen einen Anstieg der rFTOE von 0,34 (0,008) präoperativ auf 0,39 (0,036) nach der Operation auf, die rFTOE verringerte sich aber im postoperativen Verlauf wieder. (vgl. **Abb. 3.4**)

In der Palliativkategorie sank die rFTOE nach der Operation in beiden Gruppen ab. Im postoperativen Verlauf blieb die rFTOE bei den palliativ operierten Kindern relativ konstant. (vgl. **Abb. 3.4**)

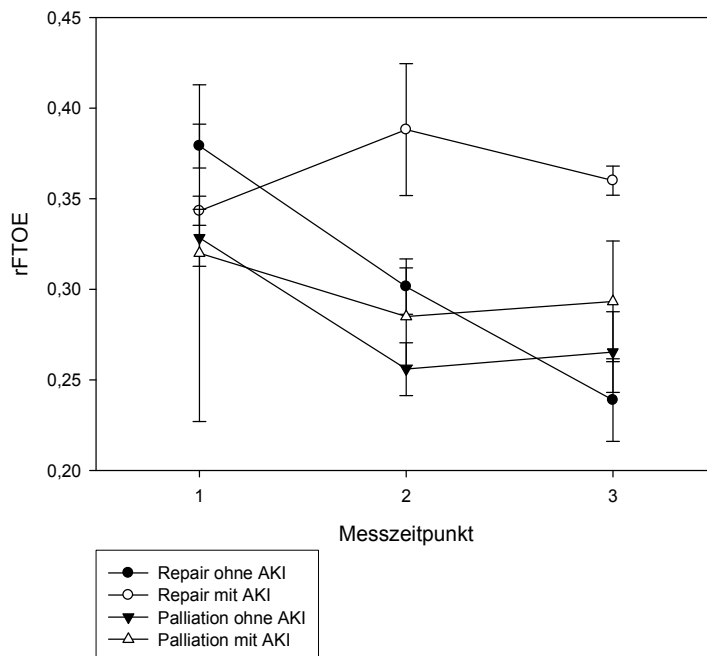


Abb. 3.4 | Verlauf der renalen partiellen Sauerstoffextraktion (rFTOE)

Messzeitpunkt 1: präoperativ; Messzeitpunkt 2: 0-24 h postoperativ; Messzeitpunkt 3: 24-48 h postoperativ
 Daten präsentiert als Mittelwert mit Standardfehler. AKI acute kidney injury, akute Nierenschädigung

Verlauf der arterio-renalen Sauerstoffgehaltsdifferenz (arDO₂)

In der Repairkategorie war bei den Patienten ohne AKI ein nahezu linearer Abfall der arDO₂ nach der Operation zu verzeichnen. Bei den Patienten mit AKI wurde ein Anstieg der arDO₂-Werte von 5,27 ml/dl (0,33 ml/dl) vor der Operation auf 6,47 ml/dl (0,5 ml/dl) postoperativ beobachtet. (vgl. **Abb. 3.5**)

Bei allen Patienten der Palliativkategorie fiel die arDO₂ postoperativ deutlich ab und blieb im weiteren postoperativen Verlauf auf niedrigem Niveau stabil. (vgl. **Abb. 3.5**)

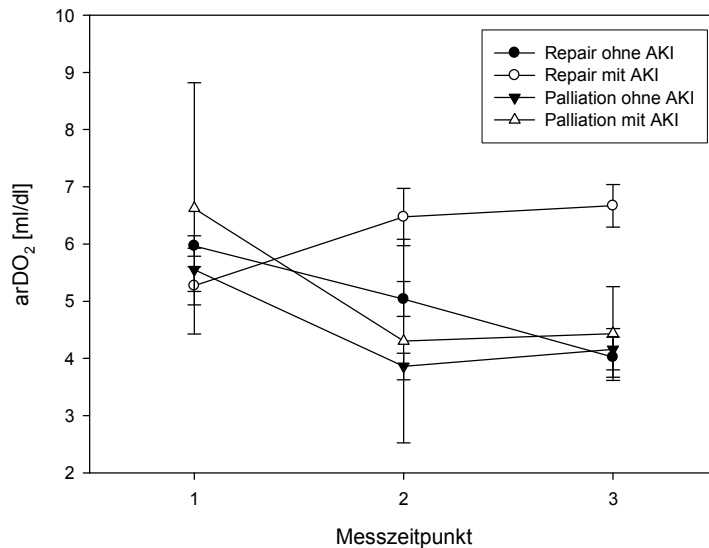


Abb. 3.5 | Verlauf der arterio-renalen Sauerstoffgehaltsdifferenz (arDO₂)

Messzeitpunkt 1: präoperativ; Messzeitpunkt 2: 0-24 h postoperativ; Messzeitpunkt 3: 24-48 h postoperativ
Daten präsentiert als Mittelwert mit Standardfehler. AKI/ acute kidney injury, akute Nierenschädigung

Verlauf des annähernden renalen Sauerstoffmetabolismus (aRMRO₂)

Der aRMRO₂ verringerte sich in der Repairkategorie nach der Herzoperation, er stieg bei den Neugeborenen und Säuglingen mit AKI jedoch zum 3. Messzeitpunkt wieder etwa bis zum Ausgangswert an. (vgl. **Abb. 3.6**)

Die Patienten mit AKI aus der palliativen Kategorie zeigten als einzige Gruppe einen Anstieg des aRMRO₂ nach der Operation. Der aRMRO₂ der Patienten ohne AKI wurde postoperativ kleiner. (vgl. **Abb. 3.6**)

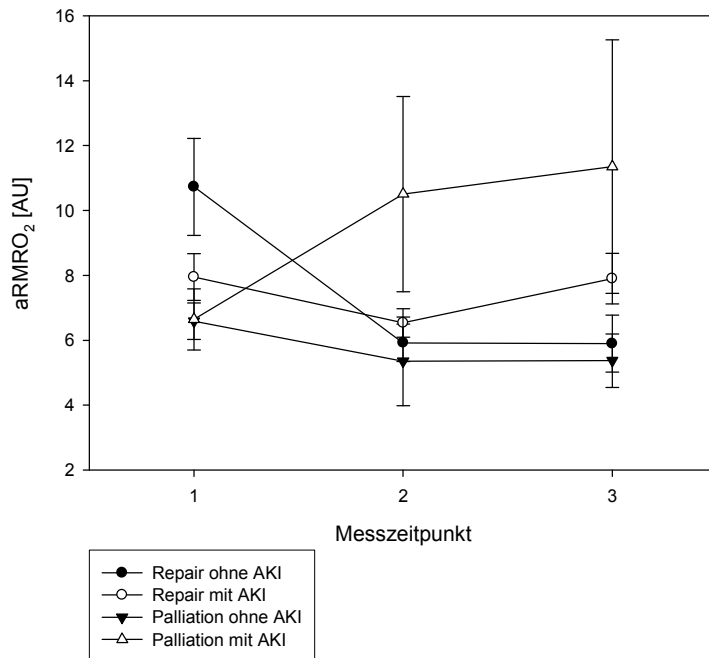


Abb. 3.6 | Verlauf des annähernden renalen Sauerstoffmetabolismus (aRMRO₂)

Messzeitpunkt 1: präoperativ; Messzeitpunkt 2: 0-24 h postoperativ; Messzeitpunkt 3: 24-48 h postoperativ
Daten präsentiert als Mittelwert mit Standardfehler. AKI acute kidney injury, akute Nierenschädigung

3.5 Vergleich der präoperativen Messwerte zwischen Patienten mit und ohne AKI nach Herzoperation mit CPB

Die präoperativ erfassten Messparameter sind in den folgenden Boxplots für die 4 eingeführten Gruppen illustriert. **Tab. 3.4** fasst die dargestellten Messwerte zusammen.

Tab. 3.4 | Überblick der Messwerte zu den präoperativen Boxplots der Neugeborenen und Säuglinge mit angeborenem Herzfehler

	Gruppe 1: Repair ohne AKI	Gruppe 2: Repair mit AKI	p- Wert	Gruppe 3: Palliation ohne AKI	Gruppe 4: Palliation mit AKI	p- Wert
rSO₂ [%]	61,45 (53,4-75,86)	59,14 (47,87-66,24)	0,012	58,73 (46,29-65,6)	60,41 (52-71,67)	0,21
rrFlow [AU]	736,73 (299,25-2802,3)	735,33 (443,62-1576,5)	0,22	643,92 (354,5-891)	511,27 (277,53-1420,4)	0,37
rrHb [AU]	52,55 (32,8-91,11)	54,64 (36,39-94,33)	0,26	57,22 (42,27-102,36)	65,12 (46,37-103,07)	0,36
rFTOE	0,38 (0,2-0,42)	0,37 (0,31-0,48)	0,23	0,32 (0,21-0,41)	0,38 (0,14-0,45)	0,64
arDO₂ [ml/dl]	5,59 (4,85-7,58)	5,69 (3,83-7,69)	0,91	5,62 (2,97-6,4)	6,88 (2,45-9,89)	0,37
aRMRO₂ [AU]	7,06 (3,51-25,42)	7,9 (6,36-15,35)	0,32	6,57 (3,53-10,56)	6,98 (4,28-8,07)	0,73
SpO₂ [%]	97 (92-100)	98 (80-100)	0,48	82,5 (76-96)	96,15 (80,8-98)	0,066
Hb [g/dl]	11,5 (9,8-19,5)	11,9 (8,4-14,6)	0,74	14,4 (13,2-16,3)	15,6 (11,9-16,8)	0,51

Daten präsentiert als **Median (Range)**. p-Wert $\leq 0,05$: statistisch signifikant. *AKI* acute kidney injury, akute Nierenschädigung; *CPB* cardiopulmonary bypass, Herz-Lungen-Maschine; *rSO₂* renale Sauerstoffsättigung; *rrFlow* relativer renaler Blutfluss; *rrHb* relative renale Hämoglobinmenge; *rFTOE* renale partielle Gewebssauerstoffextraktion; *arDO₂* arterio-renale Sauerstoffgehaltsdifferenz; *aRMRO₂* annähernder renaler Sauerstoffmetabolismus; *SpO₂* pulsoximetrische arterielle Sauerstoffsättigung; *Hb* Hämoglobin

Präoperative renale Sauerstoffsättigung (rSO₂)

Die im Nierenparenchym gemessene rSO₂ wies in der Repairkategorie präoperativ bei den Kindern, die nach der Operation eine AKI entwickelten, signifikant kleinere Werte auf als bei den Patienten, die keine AKI erlitten. Es wurde eine rSO₂ von 61,45 % (53,4-75,86 %) für die Kinder der Gruppe 1 und eine rSO₂ von 59,14 % (47,87-66,24 %) für die Kinder der Gruppe 2 ermittelt.

Die rSO₂-Werte der präoperativen Messung unterschieden sich in der palliativen Kategorie nicht zwischen den Kindern mit und ohne AKI nach Operation. (vgl. **Abb. 3.7**)

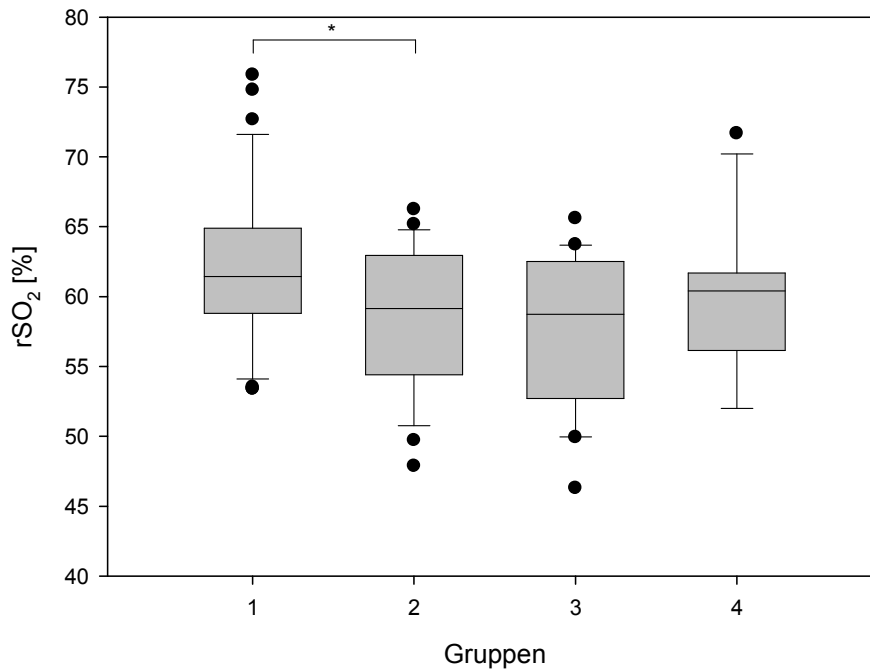


Abb. 3.7 | Präoperative renale Sauerstoffsättigung (rSO₂)

Gruppe 1: Repair ohne AKI; Gruppe 2: Repair mit AKI; Gruppe 3: Palliation ohne AKI; Gruppe 4: Palliation mit AKI. AKI acute kidney injury, akute Nierenschädigung; * p ≤ 0,05

Präoperativer relativer renaler Blutfluss (rrFlow)

Der rrFlow zeigte präoperativ keinen Unterschied zwischen Neugeborenen und Säuglingen mit und ohne AKI-Entwicklung im postoperativen Intervall. Dies galt sowohl für die Repair- als auch für die Palliativkategorie. (vgl. **Abb. 3.8**)

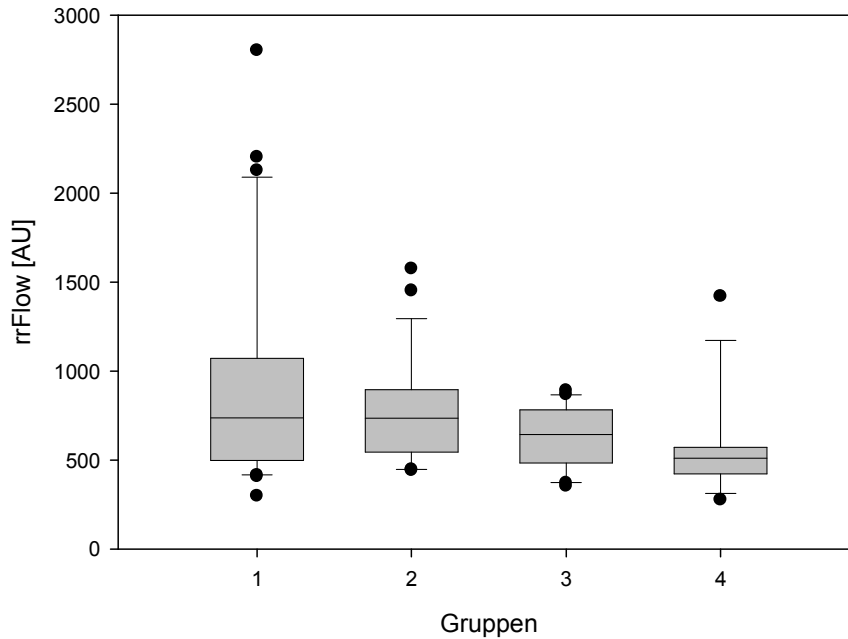


Abb. 3.8 | Präoperativer relativer renaler Blutfluss (rrFlow)

Gruppe 1: Repair ohne AKI; Gruppe 2: Repair mit AKI; Gruppe 3: Palliation ohne AKI; Gruppe 4: Palliation mit AKI. *AKI* acute kidney injury, akute Nierenschädigung

Präoperative relative renale Hämoglobinmenge (rrHb)

Unabhängig von der Operationsmethode bestand präoperativ in Bezug auf die rrHb kein signifikanter Unterschied zwischen den Neugeborenen und Säuglingen mit und ohne AKI im postoperativen Verlauf. (vgl. **Abb. 3.9**)

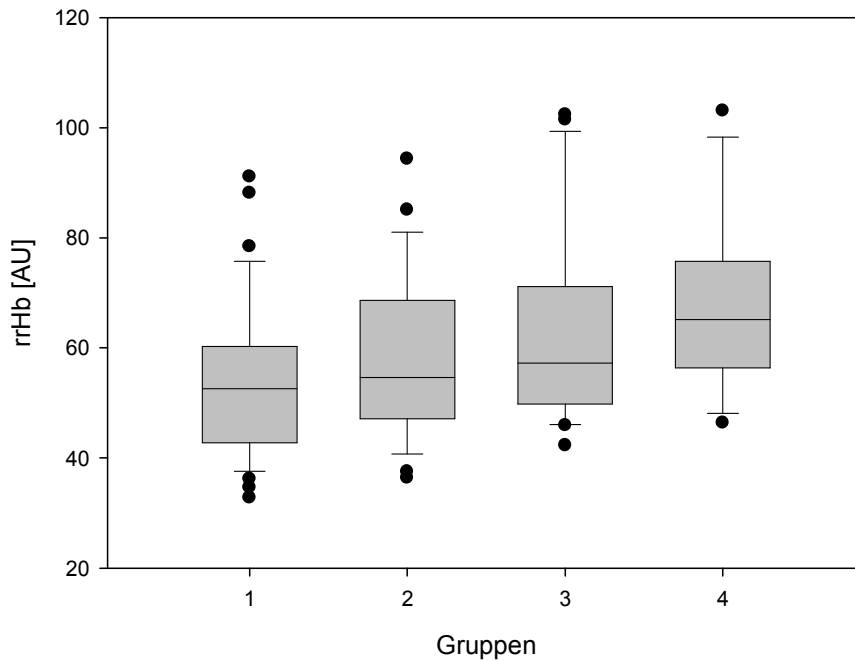


Abb. 3.9 | Präoperative relative renale Hämoglobinmenge (rrHb)

Gruppe 1: Repair ohne AKI; Gruppe 2: Repair mit AKI; Gruppe 3: Palliation ohne AKI; Gruppe 4: Palliation mit AKI. *AKI* acute kidney injury, akute Nierenschädigung

Präoperative renale partielle Gewebssauerstoffextraktion (rFTOE)

Bei der präoperativ bestimmten rFTOE wurde zwischen den Kindern mit und ohne AKI kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden. (vgl. **Abb. 3.10**)

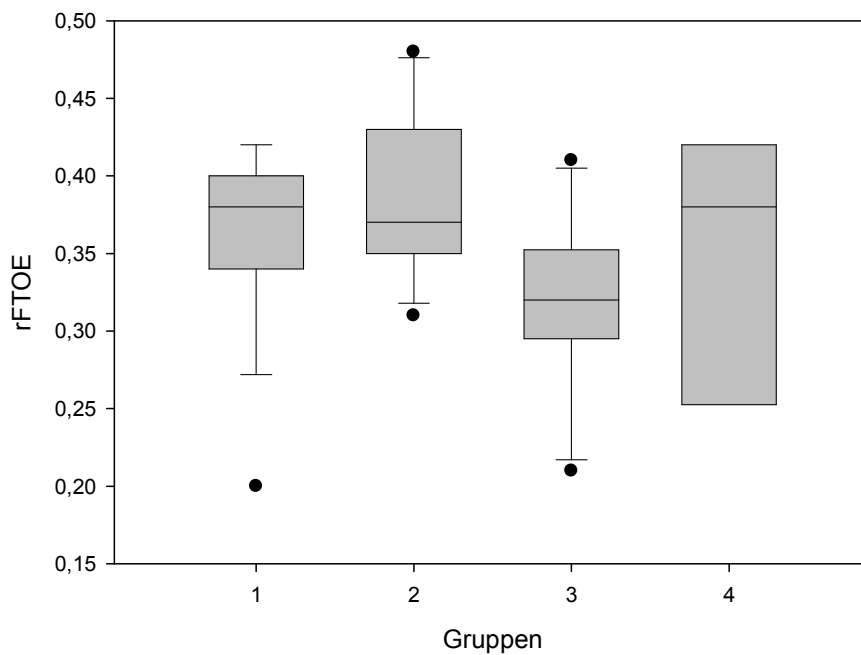


Abb. 3.10 | Präoperative renale partielle Gewebssauerstoffextraktion (rFTOE)

Gruppe 1: Repair ohne AKI; Gruppe 2: Repair mit AKI; Gruppe 3: Palliation ohne AKI; Gruppe 4: Palliation mit AKI. *AKI* acute kidney injury, akute Nierenschädigung

Präoperative arterio-renale Sauerstoffgehaltsdifferenz (arDO₂)

Die präoperative arDO₂ nahm bei Neugeborenen und Säuglingen mit und ohne AKI ähnliche Werte an und konnte die Kinder mit AKI nicht signifikant von denen ohne AKI trennen. (vgl. **Abb. 3.11**)

Sowohl die pulsoximetrisch bestimmte arterielle Sättigung (SpO₂) als auch der Hämoglobinwert (Hb), welche beide in die Berechnung des Parameters arDO₂ eingehen (vgl. Kapitel 2.7), unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Kindern mit und ohne AKI der beiden Kategorien. (vgl. **Abb. 3.12**, **Abb. 3.13**)

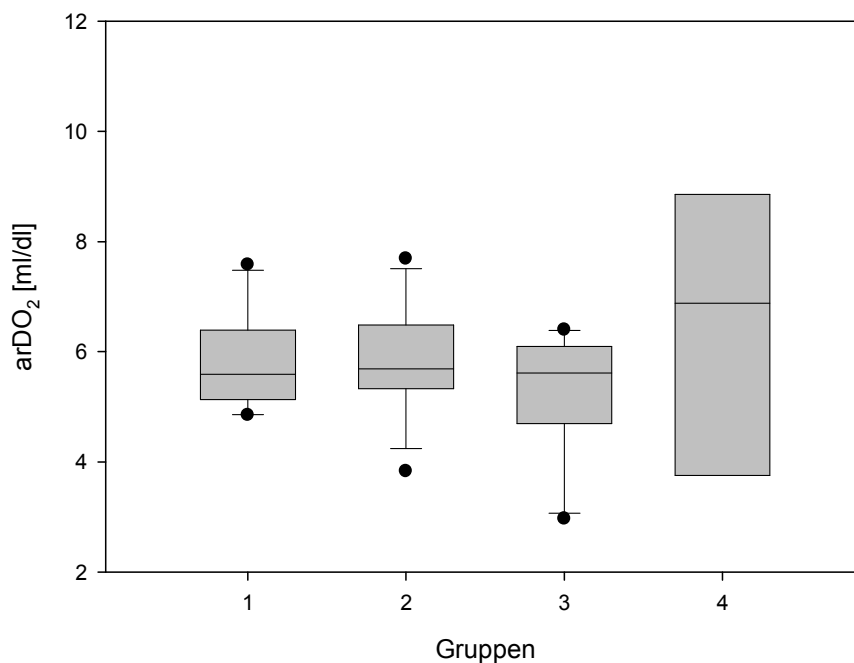


Abb. 3.11 | Präoperative arterio-renale Sauerstoffgehaltsdifferenz (arDO₂)

Gruppe 1: Repair ohne AKI; Gruppe 2: Repair mit AKI; Gruppe 3: Palliation ohne AKI; Gruppe 4: Palliation mit AKI. *AKI* acute kidney injury, akute Nierenschädigung

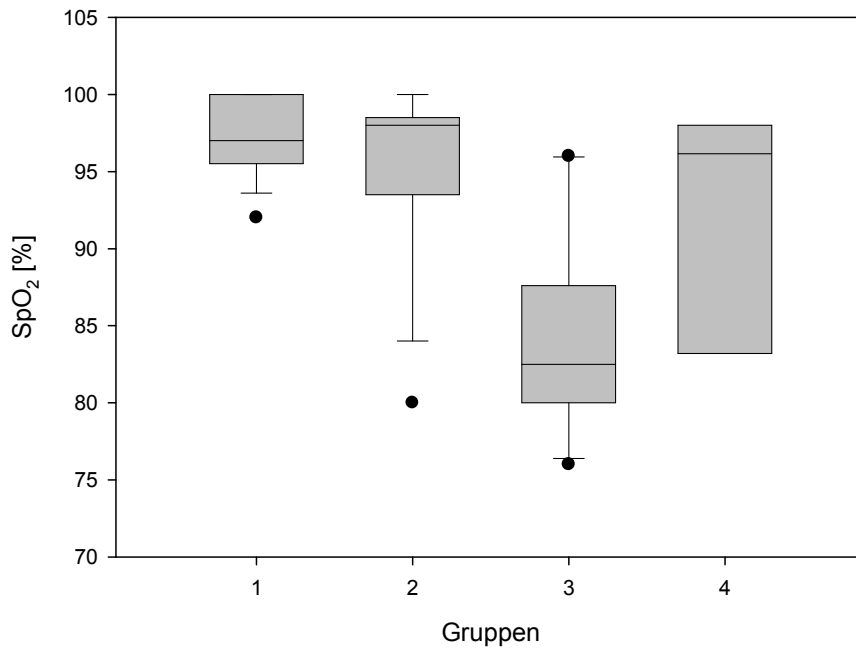


Abb. 3.12 | Präoperative arterielle Sauerstoffsättigung (SpO_2)

Gruppe 1: Repair ohne AKI; Gruppe 2: Repair mit AKI; Gruppe 3: Palliation ohne AKI; Gruppe 4: Palliation mit AKI. *AKI* acute kidney injury, akute Nierenschädigung; SpO_2 pulsoximetrische arterielle Sauerstoffsättigung

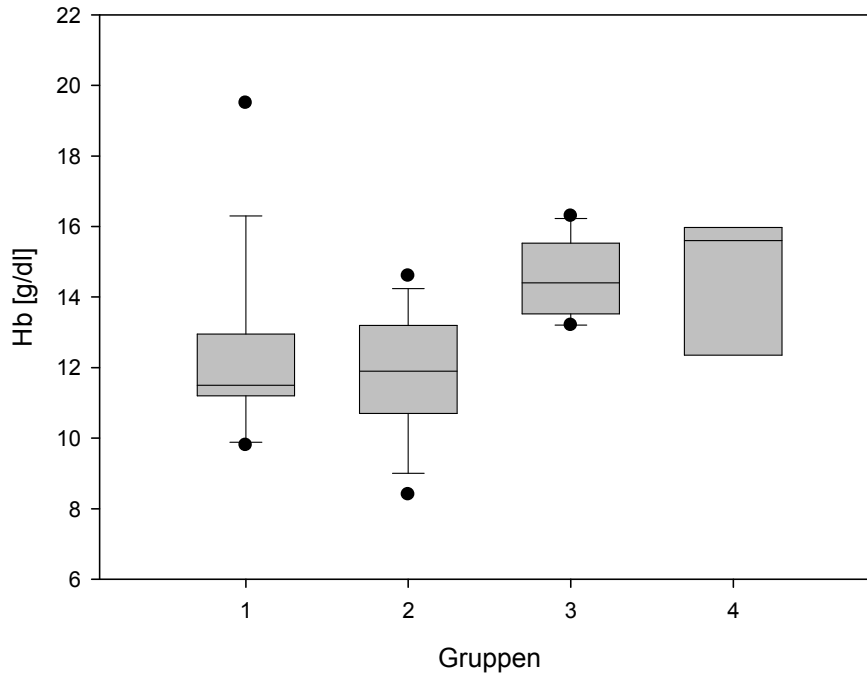


Abb. 3.13 | Präoperative Hämoglobinmenge (Hb)

Gruppe 1: Repair ohne AKI; Gruppe 2: Repair mit AKI; Gruppe 3: Palliation ohne AKI; Gruppe 4: Palliation mit AKI. *AKI* acute kidney injury, akute Nierenschädigung

Präoperativer annähernder renaler Sauerstoffmetabolismus (aRMRO₂)

Neugeborene und Säuglinge, die im Verlauf nach ihrer Herzoperation eine AKI erlitten, konnten mithilfe des präoperativ bestimmten aRMRO₂ nicht signifikant von den Kindern unterschieden werden, die keine AKI hatten. (vgl. **Abb. 3.14**)

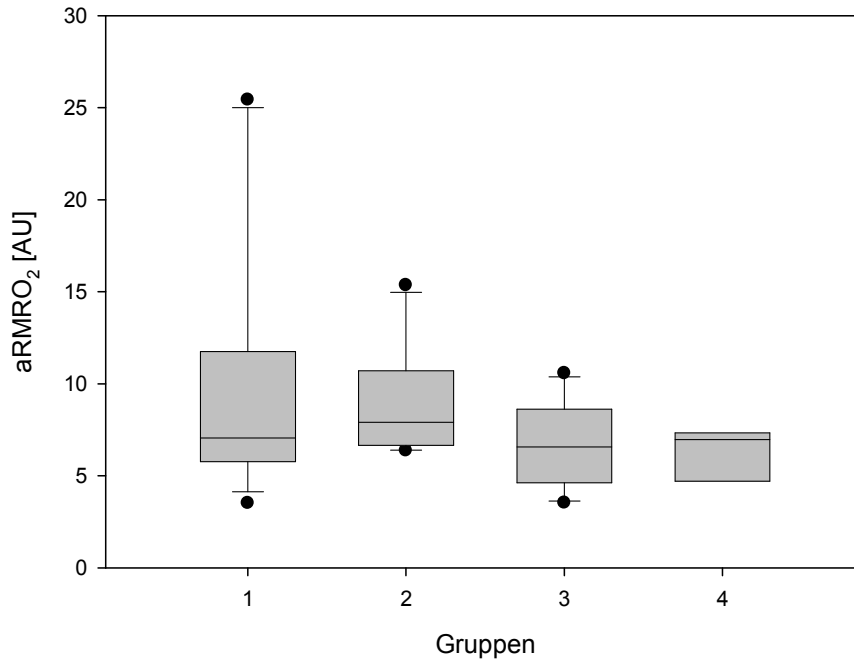


Abb. 3.14 | Präoperativer annähernder renaler Sauerstoffmetabolismus (aRMRO₂)

Gruppe 1: Repair ohne AKI; Gruppe 2: Repair mit AKI; Gruppe 3: Palliation ohne AKI; Gruppe 4: Palliation mit AKI. *AKI* acute kidney injury, akute Nierenschädigung

3.6 Vergleich der postoperativen Messwerte zwischen Patienten mit und ohne AKI nach Herzoperation mit CPB

Die folgenden Boxplots stellen die verschiedenen Messparameter in den 4 Gruppen für die postoperativen 48 h dar. Die beiden postoperativen Messzeitpunkte wurden in den Boxplots zusammengefasst. **Tab. 3.5** gibt einen Überblick über die in den Abbildungen verwendeten Werte.

Tab. 3.5 | Überblick der Messwerte zu den postoperativen Boxplots der Neugeborenen und Säuglinge nach Herzoperation mit CPB

	Gruppe 1: Repair ohne AKI	Gruppe 2: Repair mit AKI	p-Wert	Gruppe 3: Palliation ohne AKI	Gruppe 4: Palliation mit AKI	p-Wert
rSO ₂ [%]	68 (50,93-89,52)	62,6 (46,6-78,04)	0,00001	63,07 (45,42-68,82)	60,25 (40,5-65,6)	0,0096
rrFlow [AU]	615 (281,71-1756,52)	650,8 (231,54-1783,06)	0,84	530,89 (349,13-1630,48)	900,44 (525,3-1674,08)	0,000024
rrHb [AU]	62,27 (35,47-94,46)	52,02 (39,12-120,27)	0,037	59,51 (44,9-90,53)	59,48 (42,0-102,67)	0,92
rFTOE	0,31 (0,11-0,43)	0,36 (0,29-0,71)	0,0005	0,24 (0,17-0,42)	0,31 (0,2-0,39)	0,075
arDO ₂ [ml/dl]	4,66 (2,27-8,41)	6,18 (4,02-18,6)	0,0012	3,86 (2,21-6,55)	3,96 (2,62-8,08)	0,46
aRMRO ₂ [AU]	5,84 (2,13-12,28)	7,6 (4,61-10,86)	0,042	4,04 (2,35-12,34)	6,72 (4,24-29,58)	0,02
RRI	0,82 (0,67-1)	1 (0,77-1)	0,000001	1 (0,79-1)	1 (0,82-1)	0,093
SaO ₂ [%]	98,05 (94,3-99,4)	97,55 (91,4-99,5)	0,43	82,2 (75-92,7)	80,2 (71,7-92,1)	0,43
Hb [g/dl]	11,85 (9,2-17,3)	12,2 (9-16,5)	0,55	13,8 (11,3-17)	15 (10,5-16,4)	0,53

Daten präsentiert als **Median (Range)**. p-Wert $\leq 0,05$: statistisch signifikant. AKI acute kidney injury, akute Nierenschädigung; CPB cardiopulmonary bypass, Herz-Lungen-Maschine; rSO₂ renale Sauerstoffsättigung; rrFlow relativer renaler Blutfluss; rrHb relative renale Hämoglobinmenge; rFTOE renale partielle Gewebssauerstoffextraktion; arDO₂ arterio-renale Sauerstoffgehaltsdifferenz; aRMRO₂ annähernder renaler Sauerstoffmetabolismus; SaO₂ arterielle Sauerstoffsättigung; Hb Hämoglobin (teilw. veröffentlicht in ¹⁴²)

Postoperative renale Sauerstoffsättigung (rSO₂)

Die rSO₂ unterschied sich postoperativ unabhängig von der Operationskategorie bei Neugeborenen und Säuglingen mit und ohne AKI signifikant. Sowohl in der Repair- als auch in der Palliativkategorie hatten die Patienten mit AKI eine signifikant niedrigere rSO₂. Die Kinder in Gruppe 1 erreichten eine rSO₂ von 68 % (50,93-89,52 %), die Gruppe 2 kam auf eine rSO₂ von 62,6 % (46,6-78,04 %). Bei Gruppe 3 war die rSO₂ 63,07 % (45,42-68,82 %) und bei Gruppe 4 60,25 % (40,5-65,6 %). (vgl. **Abb. 3.15**)

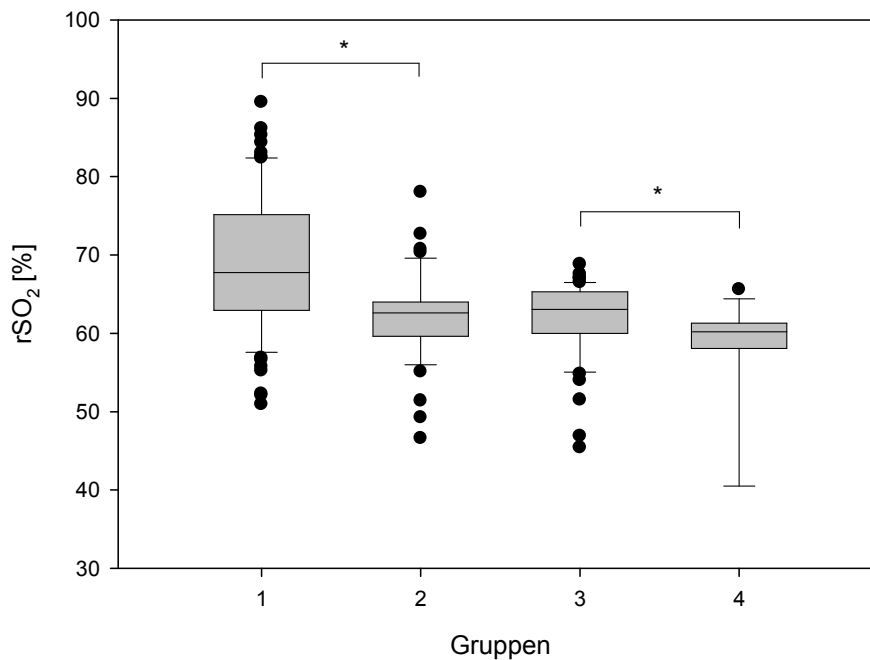


Abb. 3.15 | Postoperative renale Sauerstoffsättigung (rSO₂)

Gruppe 1: Repair ohne AKI; Gruppe 2: Repair mit AKI; Gruppe 3: Palliation ohne AKI; Gruppe 4: Palliation mit AKI. AKI acute kidney injury, akute Nierenschädigung; * p ≤ 0,05 (veröffentlicht in ¹⁴²)

Postoperativer relativer renaler Blutfluss (rrFlow)

In der Repairkategorie fand sich hinsichtlich des rrFlow zwischen Gruppe 1 und 2 kein statistisch nachweisbarer Unterschied. (vgl. **Abb. 3.16**)

Beim rrFlow im Nierengewebe konnte in der palliativen Kategorie ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne AKI festgestellt werden. Bei den Neugeborenen und Säuglingen mit AKI wurden postoperativ signifikant höhere Werte des rrFlow ermittelt. Bei Vorkommen einer AKI lag der rrFlow bei 900,44 AU (525,3-1674,08 AU), während bei gesunder Niere der rrFlow mit 530,89 AU (349,13-1630,48 AU) kleiner war. (vgl. **Abb. 3.16**)

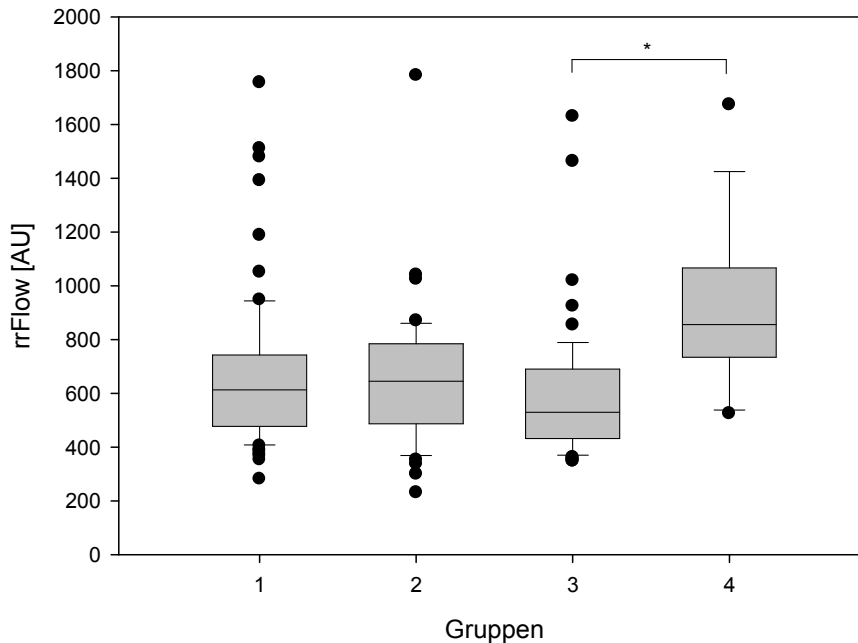


Abb. 3.16 | Postoperativer relativer renaler Blutfluss (rrFlow)

Gruppe 1: Repair ohne AKI; Gruppe 2: Repair mit AKI; Gruppe 3: Palliation ohne AKI; Gruppe 4: Palliation mit AKI. AKI/ acute kidney injury, akute Nierenschädigung; * $p \leq 0,05$ (veröffentlicht in ¹⁴²)

Postoperative relative renale Hämoglobinmenge (rrHb)

Die rrHb lag bei den Kindern der Gruppe 2 postoperativ mit 52,02 AU (39,12-120,27 AU) signifikant unter der rrHb der Kinder in Gruppe 1, die eine rrHb von 62,27 AU (35,47-94,46 AU) aufwiesen. (vgl. **Abb. 3.17**)

Bei den Patienten mit palliativer Operation ergab sich hinsichtlich der postoperativen rrHb kein Unterschied zwischen den Gruppen. (vgl. **Abb. 3.17**)

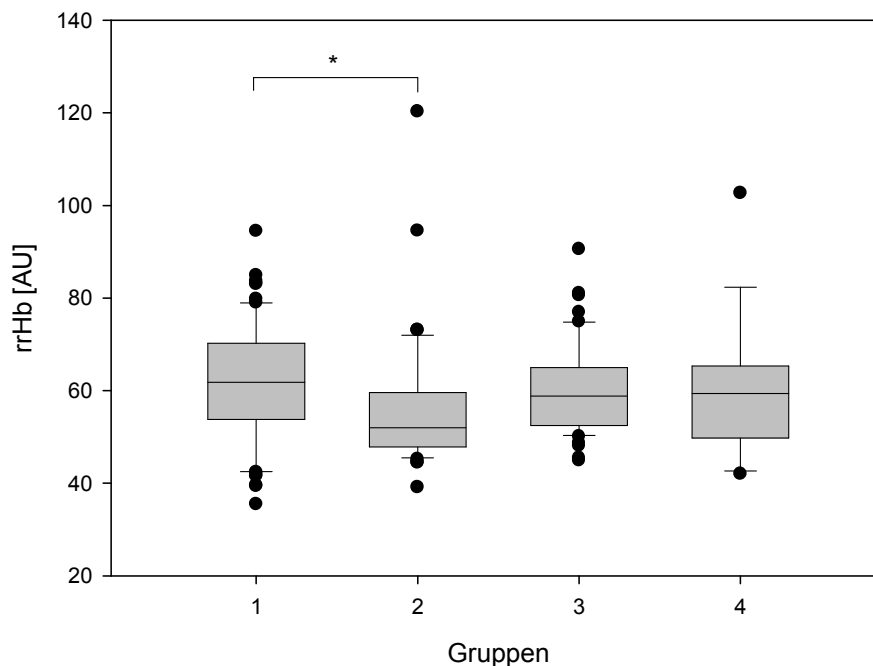


Abb. 3.17 | Postoperative relative renale Hämoglobinmenge (rrHb)

Gruppe 1: Repair ohne AKI; Gruppe 2: Repair mit AKI; Gruppe 3: Palliation ohne AKI; Gruppe 4: Palliation mit AKI. *AKI* acute kidney injury, akute Nierenschädigung; * $p \leq 0,05$

Postoperative renale partielle Gewebssauerstoffextraktion (rFTOE)

Bei der rFTOE konnte bei den Kindern mit Korrekturoperation ein signifikanter Unterschied zwischen Kindern mit und ohne AKI detektiert werden, die rFTOE nahm bei Patienten mit AKI höhere Werte an als bei denen ohne AKI. Die Neugeborenen und Säuglinge der Gruppe 1 erreichten postoperativ eine rFTOE von 0,31 (0,11-0,43), während die Gruppe 2 mit einer rFTOE von 0,36 (0,29-0,71) signifikant höhere Werte präsentierte. (vgl. **Abb. 3.18**)

Bei den palliativ operierten Kindern war lediglich eine Tendenz zu einer höheren rFTOE bei Vorliegen einer AKI nachzuweisen. In der palliativen Kategorie hatten die Neugeborenen und Säuglinge mit AKI eine rFTOE von 0,31 (0,2-0,39) und die Kinder ohne AKI eine rFTOE von 0,24 (0,17-0,42). (vgl. **Abb. 3.18**)

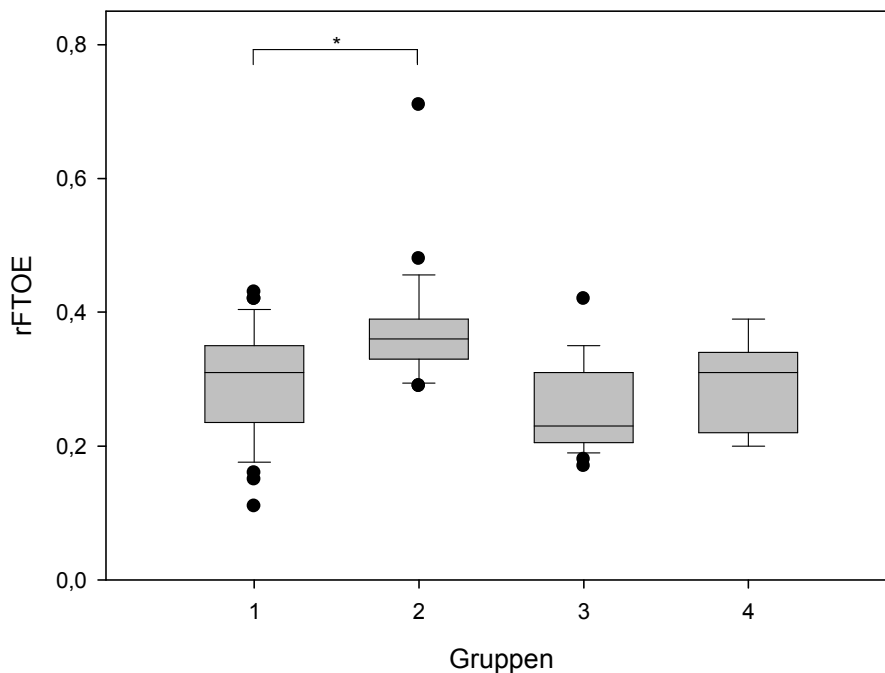


Abb. 3.18 | Postoperative renale partielle Gewebssauerstoffextraktion (rFTOE)

Gruppe 1: Repair ohne AKI; Gruppe 2: Repair mit AKI; Gruppe 3: Palliation ohne AKI; Gruppe 4: Palliation mit AKI. AKI acute kidney injury, akute Nierenschädigung; * $p \leq 0,05$

Postoperative arterio-renale Sauerstoffgehaltsdifferenz (arDO₂)

Bei Begutachtung der arDO₂ in der Repairkategorie stellte sich postoperativ ein signifikanter Unterschied zwischen den azyanotischen Patienten mit und ohne AKI heraus. Die Kinder mit AKI wiesen höhere Werte auf mit einer arDO₂ von 6,18 ml/dl (4,02-18,6 ml/dl) im Vergleich zu 4,66 ml/dl (2,27-8,41 ml/dl) bei Kindern ohne AKI. (vgl. **Abb. 3.19**)

Die arDO₂ der Neugeborenen und Säuglinge der palliativen Kategorie lieferte keinen statistischen Unterschied zwischen Gruppe 3 und 4. (vgl. **Abb. 3.19**)

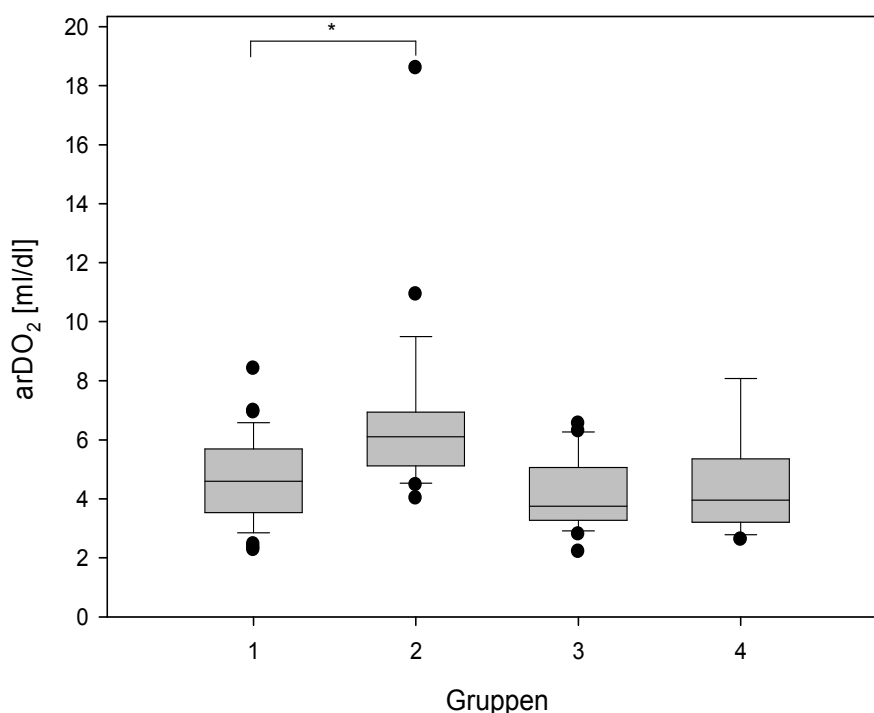


Abb. 3.19 | Postoperative arterio-renale Sauerstoffgehaltsdifferenz (arDO₂)

Gruppe 1: Repair ohne AKI; Gruppe 2: Repair mit AKI; Gruppe 3: Palliation ohne AKI; Gruppe 4: Palliation mit AKI. *AKI* acute kidney injury, akute Nierenschädigung; * $p \leq 0,05$

Da die arDO₂ mithilfe der arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO₂), der Hämoglobinnmenge (Hb) und der rSO₂ berechnet wurde (vgl. Kapitel 2.7), könnte der Unterschied zwischen Patienten mit und ohne AKI in der arDO₂ auch von einem Unterschied in der SaO₂ oder im Hb herrühren. Aus **Abb. 3.20** und **Abb. 3.21** kann man aber entnehmen, dass sowohl SaO₂ als auch Hb in den beiden Gruppen einer Kategorie keinen signifikanten Unterschied aufwiesen.

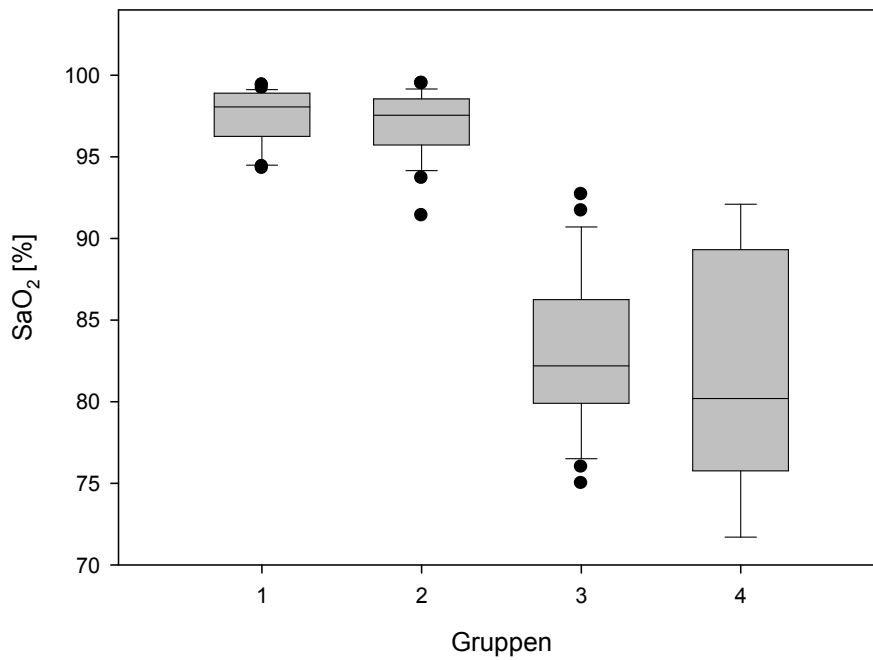


Abb. 3.20 | Postoperative arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂)

Gruppe 1: Repair ohne AKI; Gruppe 2: Repair mit AKI; Gruppe 3: Palliation ohne AKI; Gruppe 4: Palliation mit AKI. *AKI* acute kidney injury, akute Nierenschädigung

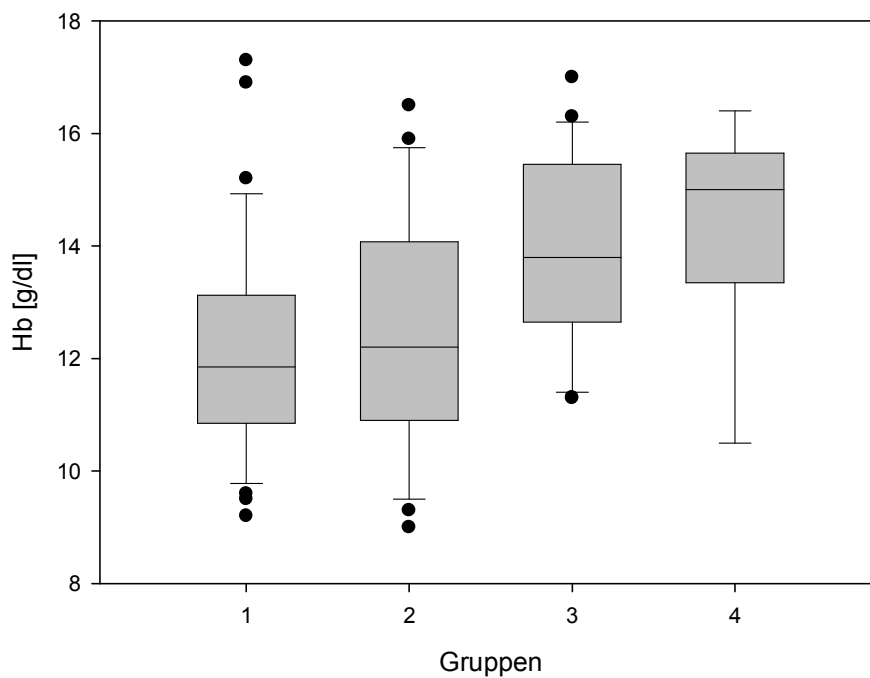


Abb. 3.21 | Postoperative Hämoglobinmenge (Hb)

Gruppe 1: Repair ohne AKI; Gruppe 2: Repair mit AKI; Gruppe 3: Palliation ohne AKI; Gruppe 4: Palliation mit AKI. *AKI* acute kidney injury, akute Nierenschädigung

Postoperativer annähernder renaler Sauerstoffmetabolismus (aRMRO₂)

Betrachtet man den Parameter aRMRO₂, so sieht man, dass sich dieser postoperativ bei Patienten mit und ohne AKI signifikant unterschied. Die Kinder der Gruppe 2 erzielten signifikant höhere Werte mit einem aRMRO₂ von 7,6 AU (4,61-10,86 AU) als ihre Vergleichsgruppe 1 ohne AKI, deren aRMRO₂ sich bei 5,84 AU (2,13-12,28 AU) befand.

Die palliativ operierten Kinder der Gruppe 4 überstiegen ebenfalls mit einem aRMRO₂ von 6,72 AU (4,24-29,58 AU) ihre Vergleichsgruppe 3 mit einem Wert von 4,04 AU (2,35-12,34 AU). (vgl. **Abb. 3.22**)

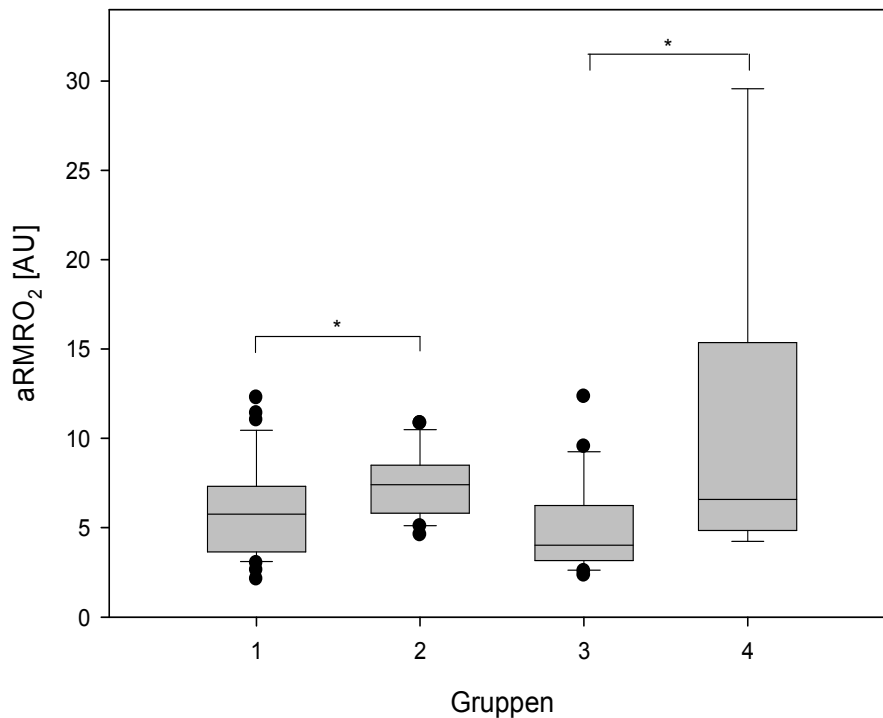


Abb. 3.22 | Postoperativer annähernder renaler Sauerstoffmetabolismus (aRMRO₂)

Gruppe 1: Repair ohne AKI; Gruppe 2: Repair mit AKI; Gruppe 3: Palliation ohne AKI; Gruppe 4: Palliation mit AKI. AKI acute kidney injury, akute Nierenschädigung; * p ≤ 0,05 (veröffentlicht in ¹⁴²)

Postoperativer renaler Resistive Index (RRI)

In der Repairkategorie nahm der RRI postoperativ bei Kindern ohne AKI signifikant kleinere Werte an als bei denen mit AKI. Der Median des RRI lag in Gruppe 1 bei 0,82 (0,67-1) und war damit niedriger als der RRI von 1 (0,77-1) in Gruppe 2. (vgl. **Abb. 3.23**)

Bei den zyanotischen Patienten gab es keinen signifikanten Unterschied im RRI zwischen den Kindern mit und ohne AKI. Der RRI ergab in beiden Gruppen der palliativen Kategorie einen medianen Wert von 1. (vgl. **Abb. 3.23**)

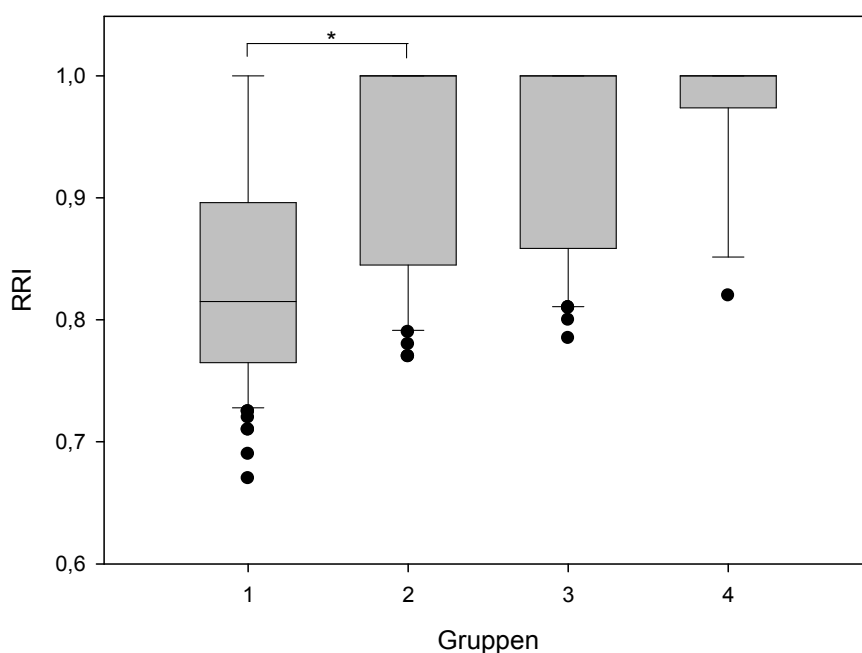


Abb. 3.23 | Postoperativer renaler Resistive Index (RRI)

Gruppe 1: Repair ohne AKI; Gruppe 2: Repair mit AKI; Gruppe 3: Palliation ohne AKI; Gruppe 4: Palliation mit AKI. *AKI* acute kidney injury, akute Nierenschädigung; * $p \leq 0,05$ (veröffentlicht in ¹⁴²)

3.7 ROC-Kurven für die postoperativ erhobenen Messwerte

Die ROC-Kurven repräsentieren die diskriminative Kapazität der erhobenen postoperativen Parameter in Bezug auf die Detektion einer postoperativen AKI definiert als pRIFLE ≥ 1 (Risk) (vgl. Kapitel 2.8.1) in der untersuchten Studienpopulation. **Tab. 3.6** zeigt die optimalen Cut-off-Werte der erhobenen Parameter mit zugehöriger Sensitivität, Spezifität, AUC, PPW und NPW.

Tab. 3.6 | Daten zu den Receiver operating characteristic-Kurven für die postoperativen Messparameter zur Detektion einer AKI

	Cut-off	Sensitivität (95%-KI)	Spezifität (95%-KI)	AUC (95%-KI)	p-Wert	PPW (95%-KI)	NPW (95%-KI)	
REPAIR	rSO ₂ [%]	80 % (65,4-90,4 %)	65,28 % (53,14-76,12 %)	0,75 (0,66-0,84)	< 0,0001	59,02 % (45,68-71,45 %)	83,93 % (71,67-92,36 %)	
	rrFlow [AU]	64,44 % (48,78-78,12 %)	44,44 % (32,73-56,63 %)	0,52 (0,41-0,63)	0,7032	42,03 % (30,24-54,52 %)	66,67 % (51,59-79,59 %)	
	rrHb [AU]	68,18 % (52,42-81,38 %)	63,89 % (51,71-74,88 %)	0,67 (0,57-0,77)	0,002	53,57 % (39,75-67,01 %)	76,67 % (63,96-86,61 %)	
	rFTOE	78,26 % (56,29-92,46 %)	67,57 % (50,21-81,97 %)	0,77 (0,65-0,89)	0,0005	60 % (40,61-77,32 %)	83,33 % (65,27-94,3 %)	
	arDO ₂ [ml/dl]	75 % (53,28-90,16 %)	61,11 % (43,47-76,84 %)	0,76 (0,64-0,88)	0,001	56,25 % (37,67-73,62 %)	78,57 % (59,04-91,65 %)	
	aRMRO ₂ [AU]	72,73 % (49,78-89,2%)	54,29 % (36,65-71,16 %)	0,68 (0,55-0,82)	0,02	50 % (31,9-68,1 %)	76 % (54,87-90,58 %)	
	RRI	73,81 % (57,96-86,12 %)	68,06 % (56,01-78,55 %)	0,75 (0,66-0,84)	< 0,0001	57,41 % (43,21-70,76 %)	81,67 % (69,56-90,46 %)	
	PALLIATION	rSO ₂ [%]	77,78 % (52,36-93,45 %)	62,5 % (48,55-75,08 %)	0,73 (0,62-0,85)	0,003	40 % (23,88-57,88 %)	89,74 % (75,76-97,07 %)
		rrFlow [AU]	83,33 % (58,56-96,23 %)	77,97 % (65,27-87,7 %)	0,86 (0,77-0,96)	< 0,0001	53,57 % (33,88-72,47 %)	93,88 % (83,11-98,65 %)
		rrHb [AU]	64,71 % (38,35-85,7 %)	49,15 % (35,89-62,5 %)	0,58 (0,43-0,74)	0,307	26,83 % (14,24-42,95 %)	82,86 % (66,34-93,39 %)
rFTOE		50 % (16,01-83,99 %)	71,43 % (51,33-86,74 %)	0,55 (0,31-0,79)	0,662	33,33 % (10,13-65,05 %)	83,33 % (62,6-95,16 %)	
arDO ₂ [ml/dl]		50 % (16,01-83,99 %)	53,57 % (33,88-72,47 %)	0,44 (0,21-0,66)	0,594	23,53 % (6,96-49,9 %)	78,95 % (54,43-93,82 %)	
aRMRO ₂ [AU]		77,78 % (40,06-96,53 %)	75 % (55,12-89,26 %)	0,83 (0,70-0,97)	0,003	50 % (23,12-76,88 %)	91,3 % (71,92-98,68 %)	
RRI		71,43 % (41,92-91,43 %)	46,15 % (32,24-60,53 %)	0,60 (0,45-0,76)	0,236	26,32 % (13,42-43,1 %)	85,71 % (67,32-95,88 %)	

Positives Testergebnis = AKI (pRIFLE \geq 1). p-Wert \leq 0,05; statistisch signifikant. AKI acute kidney injury, akute Nierenschädigung; CPB cardiopulmonary bypass, Herz-Lungen-Maschine; Cut-off optimaler Cut-off-Wert mit höchster AUC; AUC area under the curve; KI Konfidenzintervall; NPW negativ prädiktiver Wert; PPW positiv prädiktiver Wert; rSO₂ renale Sauerstoffsättigung; rrFlow relativer renaler Blutfluss; rrHb relative renale Hämoglobinmenge; rFTOE renale partielle Gewebssauerstoffextraktion; arDO₂ arterio-renale Sauerstoffgehalts-differenz; aRMRO₂ annähernder renaler Sauerstoffmetabolismus (teilw. veröffentlicht in ¹⁴²)

ROC-Kurve für rSO_2 zur Detektion einer AKI

Die diagnostische Aussagekraft der ROC-Kurve der rSO_2 bezüglich der Feststellung einer AKI in der Repairkategorie konnte mit einer Sensitivität von 80 % (65,4-90,4 %) beziffert werden. Für diesen Messparameter ließ sich eine Spezifität von 65,28 % (53,14-76,12 %) und eine AUC von 0,75 (0,66-0,84) bei einem Cut-off-Wert von 64,79 % für die Erkennung einer AKI in der Repairkategorie aufzeigen. Der positiv prädiktive Wert kam auf 59,02 % (45,68-71,45 %), der negativ prädiktive Wert erreichte 83,93 % (71,67-92,36 %). (vgl. **Abb. 3.24**)

In der palliativen Kategorie wurden bei einem Cut-off-Wert von 61,29 % eine Sensitivität von 77,78 % (52,36-93,45 %) und eine Spezifität von 62,5 % (48,55-75,08 %) gefunden. Wie aus **Abb. 3.24** ersichtlich nahm die AUC der palliativen Kategorie einen ähnlichen Wert von 0,73 (0,62-0,85) wie bei der Repairkategorie an. Es wurden ein PPW von 40,0 % (23,88-57,88 %) und ein NPW von 89,47 % (75,76-97,07 %) registriert. (vgl. **Abb. 3.24**)

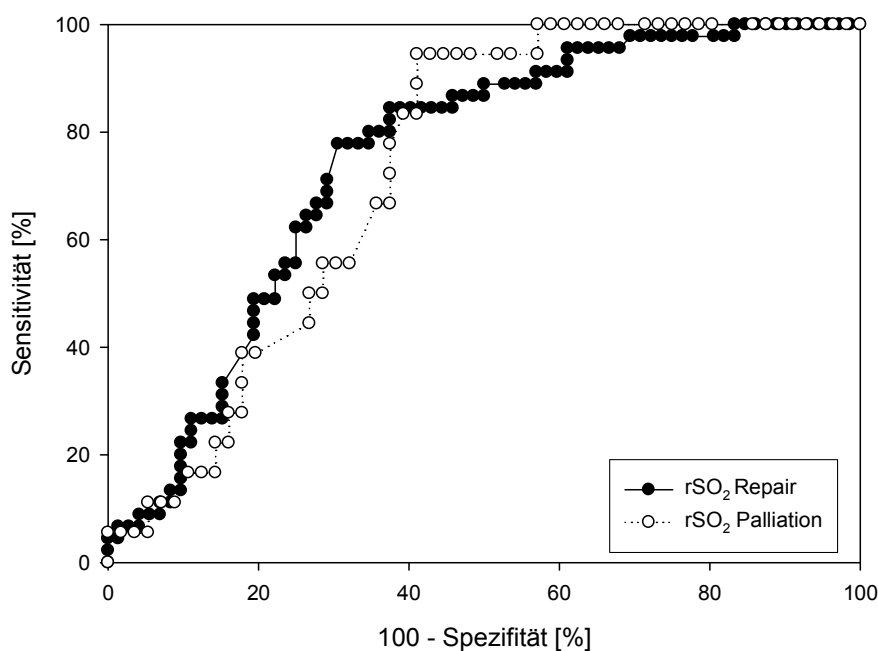


Abb. 3.24 | ROC-Kurve für rSO_2 zur Detektion einer AKI bei Neugeborenen und Säuglingen nach Herzoperation mit CPB

Positives Testergebnis = AKI ($pRIFLE \geq 1$)

AKI acute kidney injury, akute Nierenschädigung; *pRIFLE* pädiatrische Risk, Failure, Injury, Loss and Endstage kidney disease-Kriterien; CPB cardiopulmonary bypass, Herz-Lungen-Maschine; ROC receiver operating characteristic; rSO_2 renale Sauerstoffsättigung (veröffentlicht in ¹⁴²)

ROC-Kurve für rrFlow zur Detektion einer AKI

Die ROC-Kurve des Messparameters rrFlow beschrieb die diagnostische Genauigkeit des rrFlow in der Repairgruppe mit einer Sensitivität von 64,44 % (48,78-78,12 %), einer Spezifität von 44,44 % (32,73-56,63 %) und einer AUC von 0,52 (0,41-0,63) bei einem Cut-off-Wert von 568,1 AU. In 42,03 % (30,24-54,52 %) der Fälle erlitt ein positiv getesteter Patient tatsächlich eine AKI. Der NPW lag bei 66,67 % (51,59-79,59 %). (vgl. **Abb. 3.25**)

In der Palliativkategorie stellte der rrFlow einen Parameter dar, der die Unterscheidung zwischen Kindern mit und ohne AKI mit einer Sensitivität von 83,33 % (58,56-96,23 %), einer Spezifität von 77,97 % (65,27-87,7%) und einer AUC von 0,86 (0,77-0,96) bei einem Cut-off-Wert von 734,02 AU ermöglichte. Bei einem negativen Testergebnis waren 93,88 % (83,11-98,65 %) der Kinder tatsächlich ohne AKI. (vgl. **Abb. 3.25**)

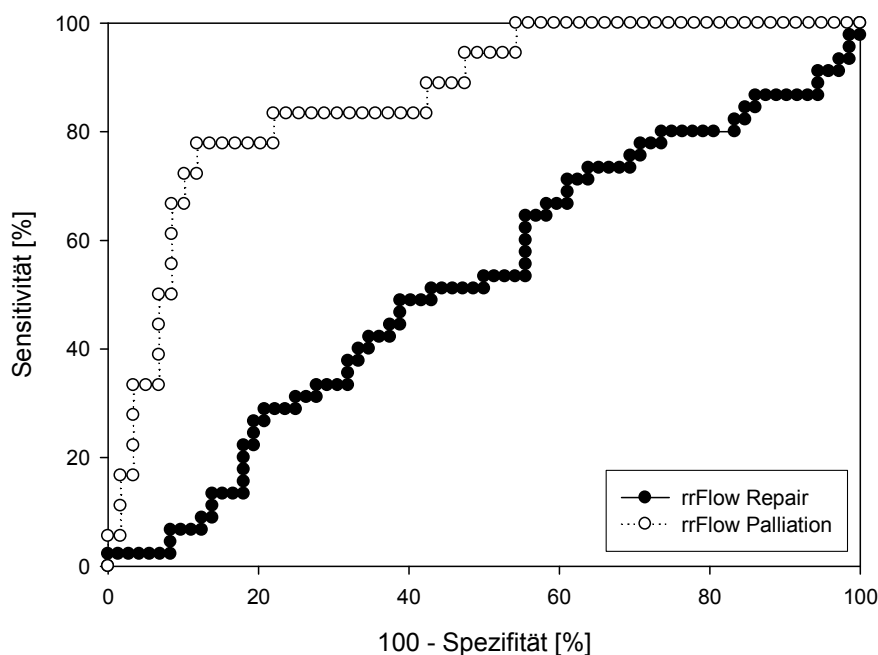


Abb. 3.25 | ROC-Kurve für rrFlow zur Detektion einer AKI bei Neugeborenen und Säuglingen nach Herzoperation mit CPB

Positives Testergebnis = AKI ($pRIFLE \geq 1$)

AKI acute kidney injury, akute Nierenschädigung; *pRIFLE* pädiatrische Risk, Failure, Injury, Loss and Endstage kidney disease-Kriterien; *CPB* cardiopulmonary bypass, Herz-Lungen-Maschine; *ROC* receiver operating characteristic; *rrFlow* relativer renaler Blutfluss (veröffentlicht in ¹⁴²)

ROC-Kurve für rrHb zur Detektion einer AKI

Die ROC-Kurve der rrHb in der Repairkategorie zeigte eine AUC von 0,67 (0,57-0,77), eine Sensitivität von 68,18 % (52,42-81,38 %) und eine Spezifität von 63,89 % (51,71-74,88 %) bei einem Cut-off-Wert von 57,37 AU. Der PPW kam auf 53,57 % (39,75-67,01 %), der NPW lag bei 76,67 % (63,96-86,61 %). (vgl. **Abb. 3.26**)

Die palliative Kategorie erreichte eine AUC von 0,58 (0,43-0,74), eine Sensitivität von 64,71 % (38,35-85,70 %) und eine Spezifität von 49,15 % (35,89-62,50 %) bei einem Cut-off-Wert von 60,13 AU. Der NPW konnte mit 82,86 % (66,34-93,39 %) beziffert werden. (vgl. **Abb. 3.26**)

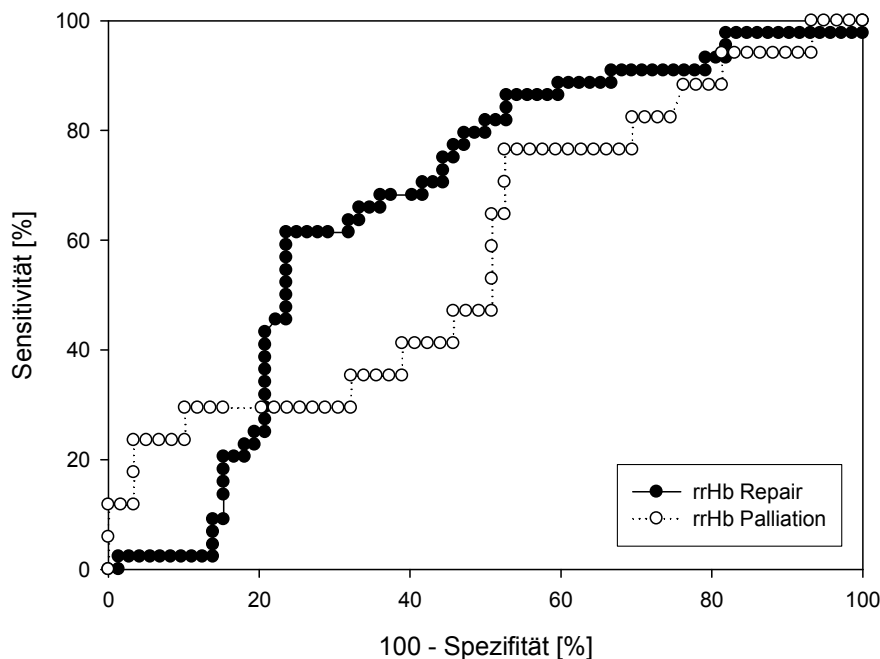


Abb. 3.26 | ROC-Kurve für rrHb zur Detektion einer AKI bei Neugeborenen und Säuglingen nach Herzoperation mit CPB

Positives Testergebnis = AKI ($pRIFLE \geq 1$)

AKI acute kidney injury, akute Nierenschädigung; *pRIFLE* pädiatrische Risk, Failure, Injury, Loss and Endstage kidney disease-Kriterien; *CPB* cardiopulmonary bypass, Herz-Lungen-Maschine; *ROC* receiver operating characteristic; *rrHb* relative renale Hämoglobinmenge

ROC-Kurve für rFTOE zur Detektion einer AKI

Den Kindern der Repairkategorie konnte bei einer AUC von 0,77 (0,65-0,89) mit einer Wahrscheinlichkeit von 77 % ihre richtige Eigenschaft in Bezug auf die Nierenfunktion zugeordnet werden. Der verwendete Cut-off-Wert von 0,33 ging mit einer Sensitivität von 78,26 % (56,29-92,46 %) und einer Spezifität von 67,57 % (50,21-81,97%) einher. Der PPW betrug 60,0 % (40,61-77,32 %), der NPW war 83,33 % (65,27-94,3 %). (vgl. **Abb. 3.27**)

Im Vergleich dazu zeigte die rFTOE als Messparameter bei Kindern mit Palliativoperation eine AUC von 0,55 (0,31-0,79), eine Sensitivität von 50 % (16,01-83,99 %) und eine Spezifität von 71,43 % (51,33-86,74 %) bei einem Cut-off-Wert von 0,29 für die Diagnose einer AKI. 83,33 % (62,6-95,16 %) der negativ getesteten Kinder hatten keine AKI. (vgl. **Abb. 3.27**)

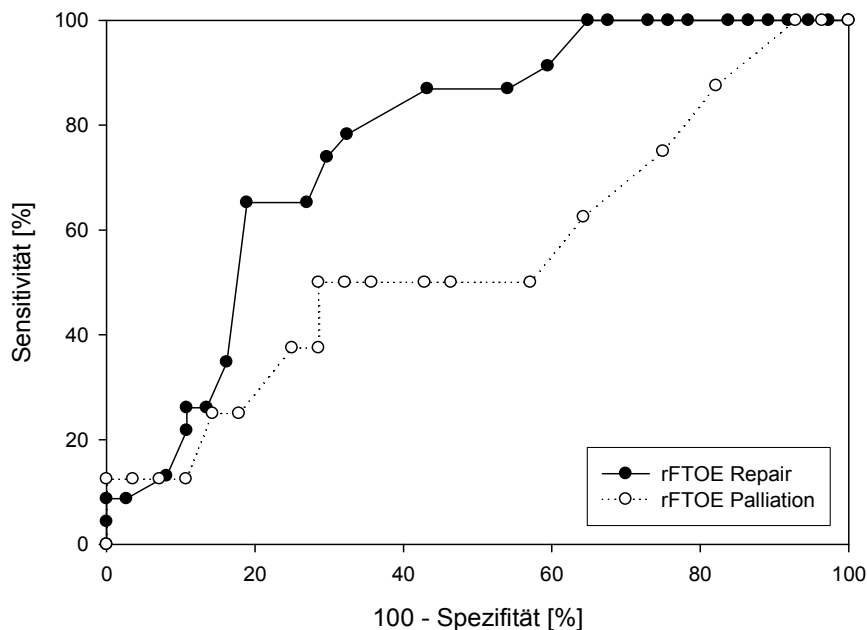


Abb. 3.27 | ROC-Kurve für rFTOE zur Detektion einer AKI bei Neugeborenen und Säuglingen nach Herzoperation mit CPB

Positives Testergebnis = AKI ($pRIFLE \geq 1$)

AKI acute kidney injury, akute Nierenschädigung; *pRIFLE* pädiatrische Risk, Failure, Injury, Loss and Endstage kidney disease-Kriterien; *CPB* cardiopulmonary bypass, Herz-Lungen-Maschine; *ROC* receiver operating characteristic; *rFTOE* relative partielle Gewebssauerstoffextraktion

ROC-Kurve für arDO₂ zur Detektion einer AKI

Bei der Testdurchführung mit der arDO₂ als Messparameter und einem Cut-off-Wert von 5,08 ml/dl als Grenze zwischen den Patienten mit und ohne AKI in der Repairkategorie konnte eine Sensitivität von 75 % (53,28-90,16 %), eine Spezifität von 61,11 % (43,47-76,84 %) und eine AUC von 0,76 (0,64-0,88) registriert werden. Ein positives Testergebnis korrelierte in 56,25 % (37,67-73,62 %) mit dem tatsächlichen Vorliegen einer AKI, der NPW lag bei 78,57 % (59,04-91,65 %). (vgl. **Abb. 3.28**)

Die palliative Kategorie erlangte bei Verwendung der arDO₂ als Testvariable mit einem Cut-off-Wert von 3,88 ml/dl eine Sensitivität von 50 % (16,01-83,99 %), eine Spezifität von 53,57 % (33,88-72,47 %) und eine AUC von 0,44 (0,21-0,66). Der PPW wurde mit 23,53% (6,96-49,9 %) und der NPW mit 78,95% (54,43-93,82 %) beziffert. (vgl. **Abb. 3.28**)

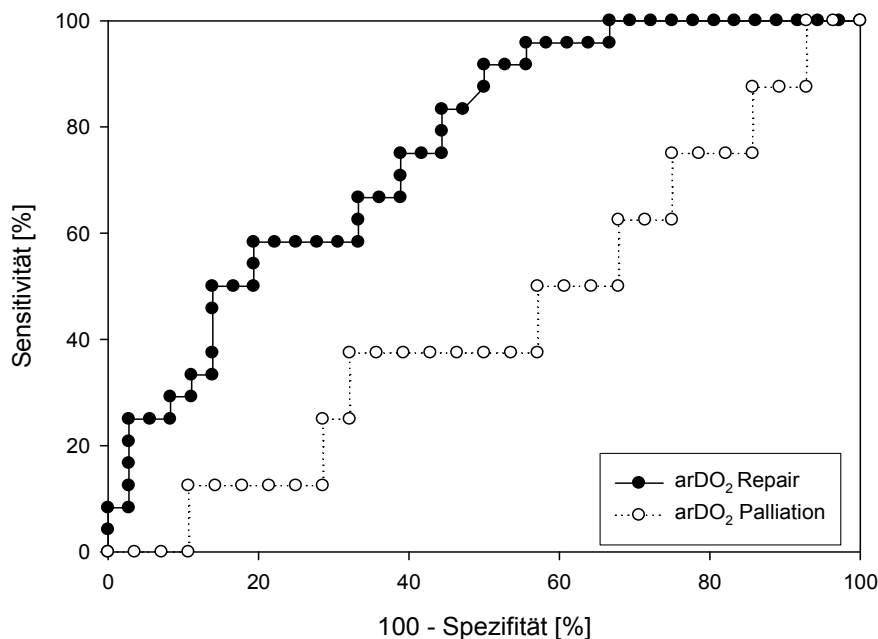


Abb. 3.28 | ROC-Kurve für arDO₂ zur Detektion einer AKI bei Neugeborenen und Säuglingen nach Herzoperation mit CPB

Positives Testergebnis = AKI (pRIFLE \geq 1)

AKI acute kidney injury, akute Nierenschädigung; pRIFLE pädiatrische Risk, Failure, Injury, Loss and Endstage kidney disease-Kriterien; CPB cardiopulmonary bypass, Herz-Lungen-Maschine; ROC receiver operating characteristic; arDO₂ arterio-renale Sauerstoffgehaltsdifferenz

ROC-Kurve für aRMRO₂ zur Detektion einer AKI

Der Messparameter aRMRO₂ konnte als Testvariable zur Unterscheidung zwischen Kindern mit und ohne AKI in der Repairkategorie eine Sensitivität von 72,73 % (49,78-89,20 %) und eine Spezifität von 54,29 % (36,65-71,16 %) erzielen. Der zugehörige Cut-off-Wert von 5,99 AU hatte eine AUC von 0,68 (0,55-0,82). Bei 50 % (31,9-68,1 %) der positiv getesteten Patienten lag tatsächlich eine AKI vor, bei 76 % (54,87-90,58 %) der negativ getesteten Kinder war tatsächlich keine AKI nachweisbar. (vgl. **Abb. 3.29**)

In der palliativen Kategorie war eine AUC von 0,83 (0,70-0,97) nachzuweisen. Es ergab sich unter Verwendung des Cut-off-Werts von 5,93 AU eine Sensitivität von 77,78 % (40,06-96,53 %) und eine Spezifität von 75 % (55,12-89,26 %). Der PPW von 50 % (23,12-76,88 %) stand dem NPW von 91,3 % (71,92-98,68 %) gegenüber. (vgl. **Abb. 3.29**)

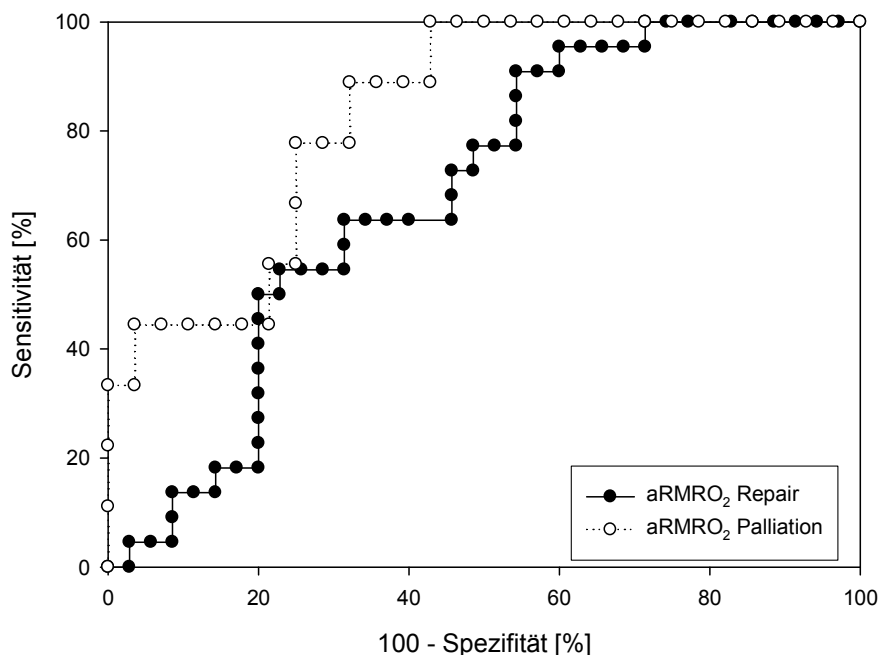


Abb. 3.29 | ROC-Kurve für aRMRO₂ zur Detektion einer AKI bei Neugeborenen und Säuglingen nach Herzoperation mit CPB

Positives Testergebnis = AKI (pRIFLE \geq 1)

AKI acute kidney injury, akute Nierenschädigung; pRIFLE pädiatrische Risk, Failure, Injury, Loss and Endstage kidney disease-Kriterien; CPB cardiopulmonary bypass, Herz-Lungen-Maschine; ROC receiver operating characteristic; aRMRO₂ annähernden renalen Sauerstoffmetabolismus

(veröffentlicht in ¹⁴²)

ROC-Kurve für RRI zur Detektion einer AKI

Unter Verwendung des RRI als Testvariable zur Diagnosestellung einer AKI wurden in der Repairkategorie eine Sensitivität von 73,81 % (57,96-86,12 %) und eine Spezifität von 68,06 % (56,01-78,55 %) erreicht. Der Cut-off-Wert lag hier bei 0,86 mit einer AUC von 0,75 (0,66-0,84). Der PPW kam auf 57,41 % (43,21-70,76 %) und der NPW auf 81,67 % (69,56-90,46 %). (vgl. **Abb. 3.30**)

Der RRI in der palliativen Kategorie brachte bei einem Cut-off-Wert von 0,96 eine AUC von 0,60 (0,45-0,76) mit sich und der diagnostische Test wurde durch eine Sensitivität von 71,43 % (41,92-91,43 %) und eine Spezifität von 46,15 % (32,24-60,53 %) charakterisiert. Der PPW lag bei 26,32 % (13,42-43,1 %) und der NPW bei 85,71 % (67,32-95,88 %). (vgl. **Abb. 3.30**)

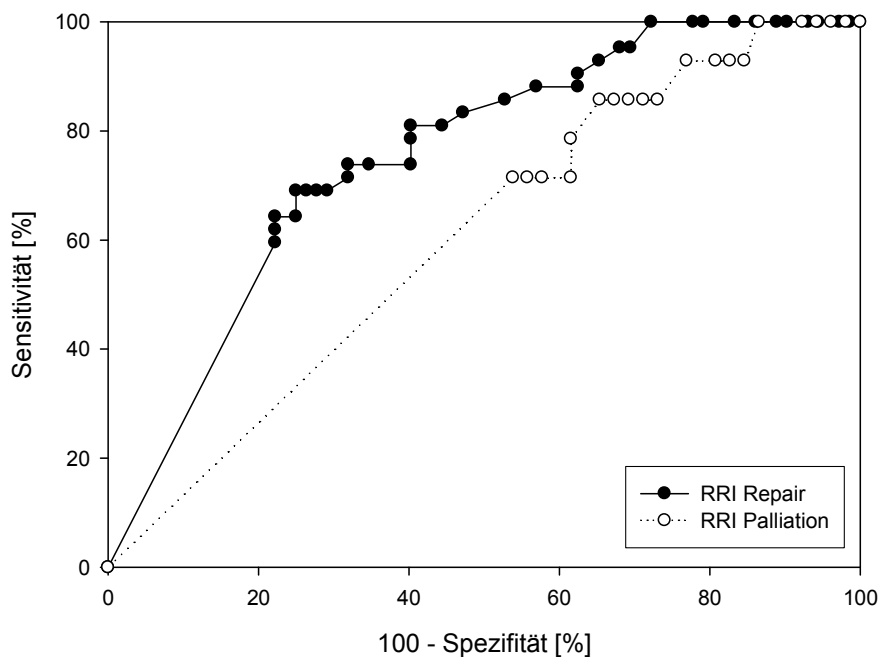


Abb. 3.30 | ROC-Kurve für RRI zur Detektion einer AKI bei Neugeborenen und Säuglingen nach Herzoperation mit CPB

Positives Testergebnis = AKI ($pRIFLE \geq 1$)

AKI acute kidney injury, akute Nierenschädigung; *pRIFLE* pädiatrische Risk, Failure, Injury, Loss and Endstage kidney disease-Kriterien; *CPB* cardiopulmonary bypass, Herz-Lungen-Maschine; *ROC* receiver operating characteristic; *RRI* renaler Resistive Index

(veröffentlicht in ¹⁴²)

3.8 Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI bei Neugeborenen und Säuglingen nach Herzoperation mit CPB

Potentielle Risikofaktoren für eine AKI nach Herzoperation mit kardiopulmonalem Bypass wurden in der vorliegenden Studie untersucht und zwischen den Neugeborenen und Säuglingen mit und ohne AKI verglichen. Die verwendeten Werte entstammen dem kompletten 48 h-Intervall nach der Operation und sind in **Tab. 3.7** dargestellt.

Tab. 3.7 | Messergebnisse zu den Risikofaktoren für eine AKI bei Neugeborenen und Säuglingen nach Herzoperation mit CPB

	Gruppe 1: Repair ohne AKI	Gruppe 2: Repair mit AKI	p-Wert	Gruppe 3: Palliation ohne AKI	Gruppe 4: Palliation mit AKI	p-Wert
ScvO₂ [%]	66,3 (48-88,1)	58,3 (41,5-71,4)	0,0012	58,6 (39,6-73,5)	64,4 (46,3-83,4)	0,17
MAD [mmHg]	57 (43-77)	54 (46-67)	0,55	58 (49-79)	54 (48-60)	0,038
VIS	8,05 (0-18,4)	11,55 (0-21,1)	0,005	9,6 (0-31,55)	16,5 (10,1-23,8)	0,0072
Laktat [mmol/l]	0,9 (0,5-2,2)	1,25 (0,5-4,1)	0,013	1 (0,5-5,1)	1,3 (1,1-3,3)	0,80
CPB-Zeit [min]	103 (38-166)	122,5 (76-206)	0,16	42 (29-242)	172 (77-248)	0,023

Daten präsentiert als **Median (Range)**. p-Wert $\leq 0,05$: statistisch signifikant. *AKI* acute kidney injury, akute Nierenschädigung; *CPB* cardiopulmonary bypass, Herz-Lungen-Maschine *ScvO₂* zentralvenöse Sauerstoffsättigung; *MAD* arterieller Mitteldruck; *VIS* Vasoactive-Inotropic-Score (teilw. veröffentlicht in ¹⁴²)

Postoperative zentralvenöse Sättigung (ScvO₂)

Die ScvO₂ wies in der Repairkategorie bei den Patienten mit AKI mit 58,3 % (41,5-71,4 %) signifikant niedrigere Werte auf als bei den Patienten ohne AKI, die eine ScvO₂ von 66,3 % (48-88,1 %) zeigten. (vgl. **Abb. 3.31**)

In der palliativen Kategorie konnte kein Unterschied zwischen den Kindern mit und ohne AKI nachgewiesen werden. (vgl. **Abb. 3.31**)

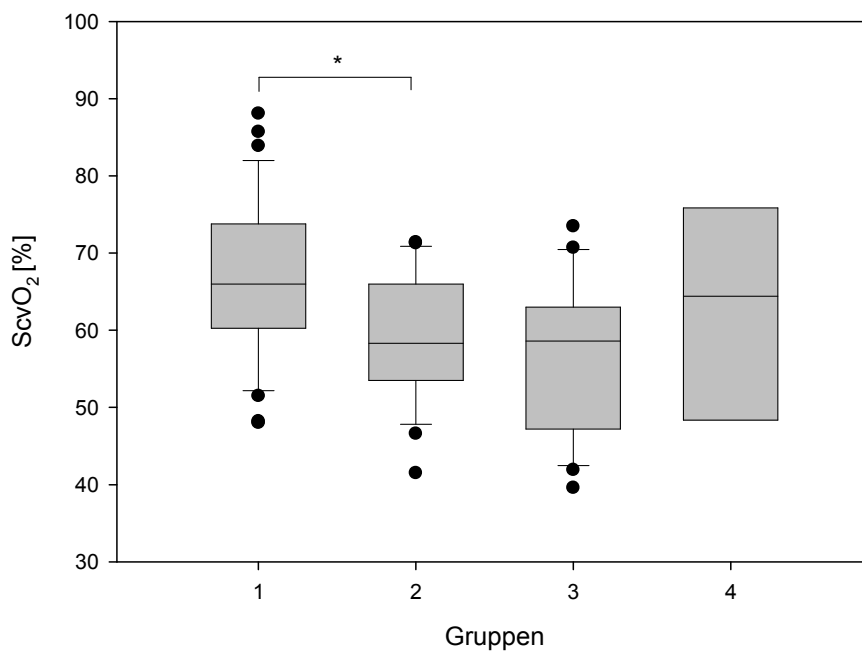


Abb. 3.31 | Postoperative zentralvenöse Sättigung (ScvO₂)

Gruppe 1: Repair ohne AKI; Gruppe 2: Repair mit AKI; Gruppe 3: Palliation ohne AKI; Gruppe 4: Palliation mit AKI. *AKI* acute kidney injury, akute Nierenschädigung; * $p \leq 0,05$

Postoperativer arterieller Mitteldruck (MAD)

Der MAD erreichte in der palliativen Kategorie bei den Neugeborenen und Säuglingen ohne AKI signifikant höhere Werte. Der MAD lag in Gruppe 3 bei 58 mmHg (49-79 mmHg), wohingegen der MAD bei den Kindern mit AKI nur auf 54 mmHg (48-60 mmHg) kam. (vgl. **Abb. 3.32**)

Bei den Neugeborenen und Säuglingen der Repairkategorie stellte sich nur eine Tendenz zu niedrigeren arteriellen Mitteldrücken bei Bestehen einer AKI heraus. (vgl. **Abb. 3.32**)

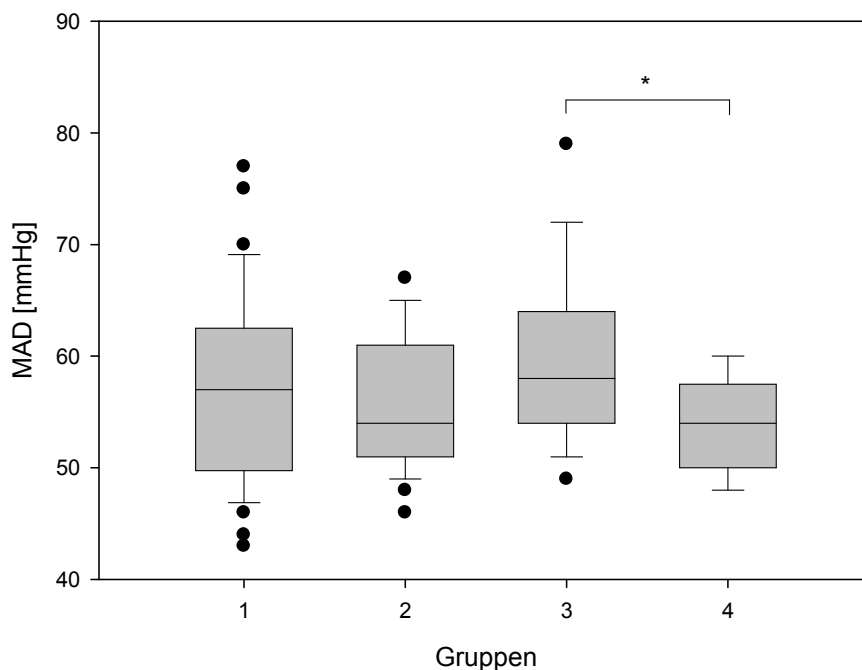


Abb. 3.32 | Postoperativer arterieller Mitteldruck (MAD)

Gruppe 1: Repair ohne AKI; Gruppe 2: Repair mit AKI; Gruppe 3: Palliation ohne AKI; Gruppe 4: Palliation mit AKI. AKI acute kidney injury, akute Nierenschädigung; * $p \leq 0,05$

Postoperativer Vasoactive-Inotropic-Score (VIS)

Der VIS als Maß für den Bedarf an vasoaktiver und/oder positiv inotroper Medikation unterschied sich zwischen den Kindern mit und ohne AKI signifikant in beiden Kategorien. Die Neugeborenen und Säuglinge mit AKI benötigten im postoperativen Verlauf signifikant mehr vasoaktive und/oder positiv inotrope Medikamente. In Gruppe 1 kamen die Patienten auf einen VIS von 8,05 (0-18,4), die Gruppe 2 erreichte einen VIS von 11,55 (0-21,1), die Gruppe 3 hatte einen VIS von 9,6 (0-31,55) und die Gruppe 4 zeigte einen VIS von 16,5 (10,1-23,8). (vgl. **Abb. 3.33**)

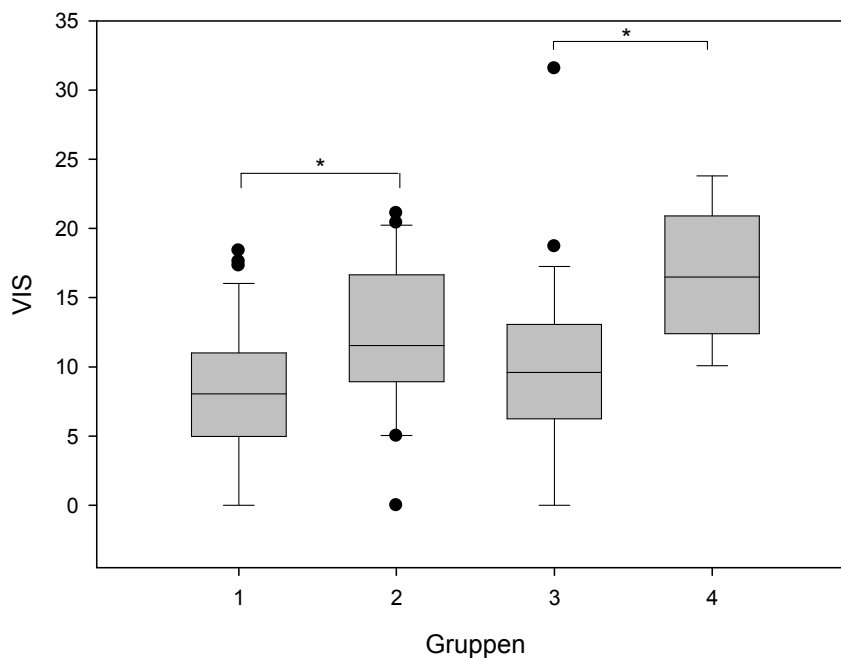


Abb. 3.33 | Postoperativer Vasoactive-Inotropic-Score (VIS)

Gruppe 1: Repair ohne AKI; Gruppe 2: Repair mit AKI; Gruppe 3: Palliation ohne AKI; Gruppe 4: Palliation mit AKI. *AKI* acute kidney injury, akute Nierenschädigung; * $p \leq 0,05$

Postoperatives Laktatlevel

Die Laktatwerte unterschieden sich zwischen den Patienten mit und ohne AKI in der Repairkategorie signifikant. Der Laktatwert von 0,9 mmol/l (0,5-2,2 mmol/l) bildete das Ergebnis in Gruppe 1, während die Gruppe 2 einen höheren Laktatwert von 1,25 mmol/l (0,5-4,1 mmol/l) besaß. (vgl. **Abb. 3.34**)

In der palliativen Kategorie ließ sich bei den Kindern mit AKI ausschließlich ein Trend zu höheren Laktatwerten ausmachen. (vgl. **Abb. 3.34**)

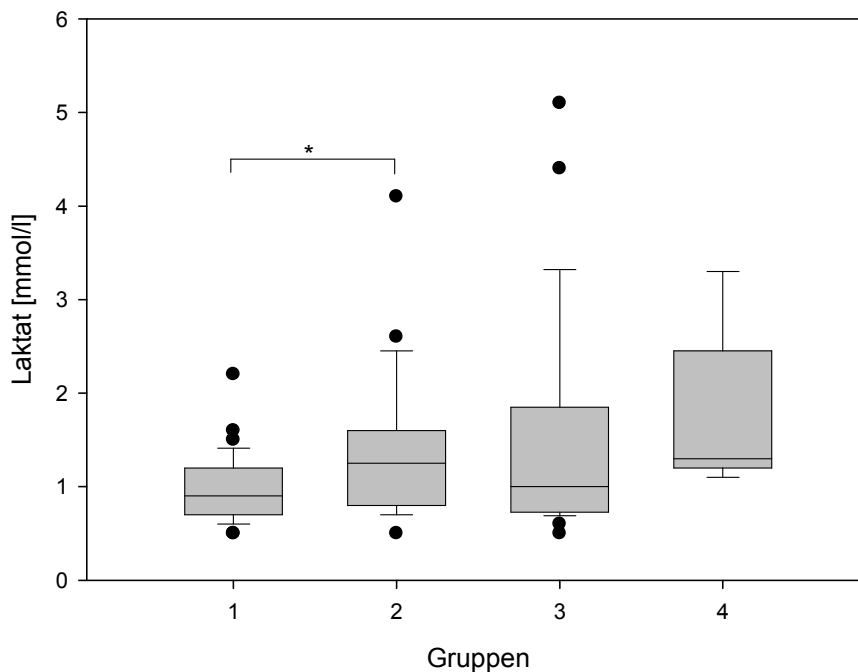


Abb. 3.34 | Postoperatives Laktatlevel

Gruppe 1: Repair ohne AKI; Gruppe 2: Repair mit AKI; Gruppe 3: Palliation ohne AKI; Gruppe 4: Palliation mit AKI. *AKI* acute kidney injury, akute Nierenschädigung; * $p \leq 0,05$

Kardiopulmonale Bypasszeit (CPB-Zeit)

Bei Betrachtung der CPB-Zeit der Korrekturoperationen konnte eine Tendenz zu längeren Bypasszeiten bei Auftreten einer AKI festgestellt werden. Die Bypasszeit von 103 min (38-166 min) bei den Patienten ohne AKI unterschreitet die Bypasszeit von 122,5 min (76-206 min) der Patienten mit AKI. (vgl. **Abb. 3.35**)

Die CPB-Zeit der palliativen Operationen war bei den Patienten mit AKI signifikant länger im Vergleich zu denen ohne AKI. Die Bypasszeit von 42 min (29-242 min) der Patienten ohne AKI stand der Bypasszeit von 172 min (77-248 min) bei den Patienten mit AKI gegenüber. (vgl. **Abb. 3.35**)

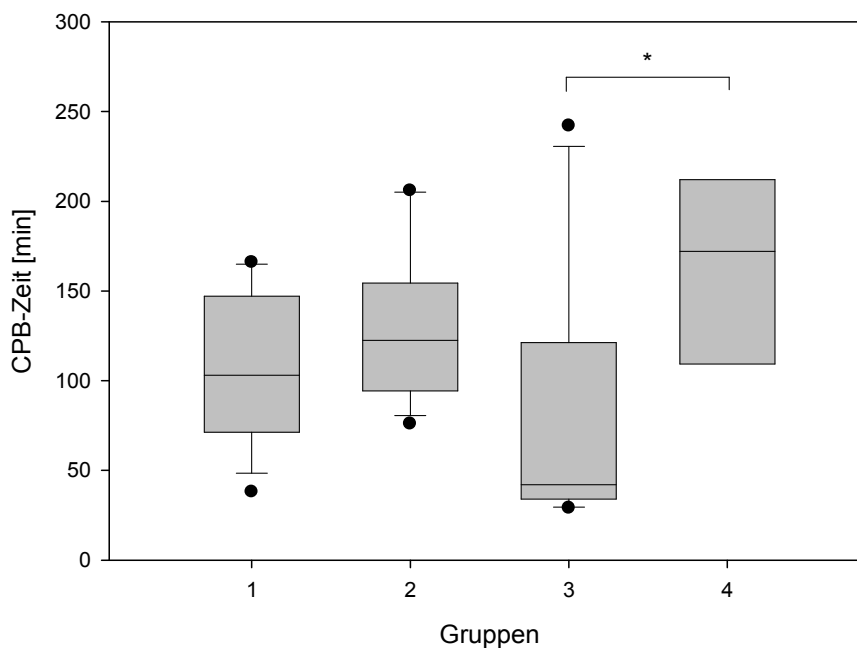


Abb. 3.35 | Kardiopulmonale Bypasszeit (CPB-Zeit)

Gruppe 1: Repair ohne AKI; Gruppe 2: Repair mit AKI; Gruppe 3: Palliation ohne AKI; Gruppe 4: Palliation mit AKI. *AKI* acute kidney injury, akute Nierenschädigung; * $p \leq 0,05$

4 DISKUSSION

4.1 Überlegungen zu Material und Methoden

4.1.1 *Patientenkollektiv und Gruppeneinteilung*

Außer hinsichtlich des Alters, des CPB-Einsatzes und der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme erfolgte keine weitere Selektion der Neonaten und Säuglinge mit angeborenem Herzfehler, sodass das vorliegende Patientenkollektiv als repräsentativ für die Universitätsklinik Tübingen erachtet werden kann. Da die Universitätsklinik Tübingen als überregionales Zentrum auf die Behandlung komplexer angeborener Herzfehler spezialisiert ist, können die Ergebnisse jedoch nur bedingt auf die Gesamtheit aller Neugeborenen und Säuglinge mit angeborenem Herzfehler übertragen werden. Die kleine Fallzahl von $n=50$ Patienten limitiert die Daten in ihrer Generalisierbarkeit und in ihrer statistischen Aussagekraft.

Der Heterogenität in Bezug auf die Kreislauffunktion und die Oxygenierung des Blutes im Körperkreislauf bei den verschiedenen angeborenen Herzfehlern wurde durch die Unterteilung der Patienten in zwei Kategorien begegnet. Bei palliativ operierten Herzvitien mit Mischblut im Körperkreislauf ist zu erwarten, dass die mit dem O₂C gemessene Sauerstoffsättigung rSO_2 beeinflusst und niedriger ausfallen wird als bei physiologischer Kreislaufsituation nach Korrekturoperation. Somit könnte eine niedrige rSO_2 nicht unbedingt allein auf eine AKI zurückgeführt werden. Die vergleichbare postoperative arterielle Oxygenierung innerhalb der Kategorie erhöhte die diagnostische Qualität des O₂C. Auch die Komplexität der durchgeführten Herzoperation im Sinne des RACHS-1-Scores (vgl. Kapitel 2.8.3) als mögliche Confounder-Variable näherte sich innerhalb einer Kategorie an⁵.

Da sich der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine in vielen Studien als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer postoperativen AKI herausstellte, wurde dieser als Voraussetzung für die Studienteilnahme festgelegt^{4,7,9,47}.

Die untersuchte Kohorte eignete sich aufgrund weniger Komorbiditäten, die bei Erwachsenen häufig auftreten, und genau bekanntem Zeitpunkt der Nieren-

schädigung durch Einsatz des CPB gut zur Hypothesenbildung in Bezug auf die pathophysiologischen Zusammenhänge bei AKI nach CPB und zur Testung der diagnostischen Wertigkeit der O2C-Messungen ^{7,32,97}.

4.1.2 Zeitfenster der postoperativen Messungen

In pädiatrischen Risikopopulationen für eine AKI erwiesen sich die ersten 48 h nach Aufnahme auf die Intensivstation und Beginn invasiver Beatmung als das Zeitintervall mit den meisten AKI-Fällen definiert nach pRIFLE ^{68,137}, auch speziell in Studien zu Kindern mit angeborenem Herzfehler ^{4,5,7,22,143}. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie das postoperative Intervall von 0-48 h für die Messungen gewählt. Die AKI-Fälle im späteren postoperativen Verlauf entgingen also den Messungen. Die nachgewiesene Inzidenz von 40 % könnte sich daher im weiteren postoperativen Verlauf noch erhöhen.

4.1.3 Messmethode „Oxygen to see“ (O2C)

Die richtige Platzierung der Messsonde des O2C-Geräts ist essentiell, um sicherzustellen, dass spezifisch die Parameter der Mikrozirkulation im renalen Parenchym gemessen werden. Wir haben im Gegensatz zu anderen Studien postoperativ die Messstelle für die O2C-Sonde mithilfe der Sonographie definiert, denn COLASACCO ET AL. konnten in ihrer NIRS-Studie bei Neugeborenen und Säuglingen durch Röntgenthoraxaufnahmen zeigen, dass die Sondenplatzierung anhand anatomischer Landmarken wie beispielsweise dorsal unterhalb des Rippenbogens ein hohes Fehlerpotential aufwies und somit nicht immer wie gewünscht Nierengewebe, sondern stattdessen Lungen-, Thoraxmuskel- oder Lebergewebe untersucht wurde ⁹⁰. Präoperativ konnte die Messstelle aufgrund schwer praktikabler Durchführung bei wachen, unruhigen Patienten nicht durch die Sonographie bestimmt werden und somit konnte für die präoperativen Messungen diese Fehlerquelle nicht ausgeschaltet werden.

Die angegebene Eindringtiefe des Weißlichts und des Laserlichts (vgl. Kapitel 2.3) ist nur ein theoretischer Schätzwert und kann in der Realität davon abweichen. Wäre die Eindringtiefe nicht groß genug, um im Nierenparenchym zu messen, würden die Messwerte die Mikrozirkulation in der Muskulatur beschreiben. Die hintere abdominale Wanddicke zwischen Haut und Nierengewe-

be überschreitet die 1,5 cm-Marke ungefähr im Alter von 4 Jahren bzw. mit 18-20 kg Körpergewicht¹⁴⁴. Bei Kindern < 10 kg korrelierten NIRS-Werte über der Niere mit der invasiv gemessenen Nierenvenensättigung und mit der Sättigung in der unteren Hohlvene, was bei Kindern > 10 kg nicht gezeigt werden konnte⁸². Da die NIRS-Eindringtiefe von 1-2 cm (vgl. Kapitel 1.7.4) mit der der eingesetzten O2C-Messsonde (vgl. Kapitel 2.3.3) vergleichbar ist, kann dieses Ergebnis auch auf die vorliegende Studie übertragen werden. In der untersuchten Studienpopulation waren alle Patienten jünger als 1 Jahr und nahezu alle leichter als 10 kg. Somit war der Abstand zwischen Hautoberfläche und Nierengewebe minimal. Es konnte daher von einer weitgehend validen Messung im Nierengewebe ausgegangen werden.

Alle Mikrozirkulationsmessungen zeigen eine starke Druckempfindlichkeit, weswegen die Messsonde mittels eines hautverträglichen Klebestreifens an der Messstelle befestigt und Anpressdruck durch manuelles Halten der Sonde vermieden wurde. Die Blutflussmessungen sind anfällig für Bewegungsartefakte, welche ebenfalls durch das Aufkleben der Sonde auf die Haut minimiert wurden. Allerdings konnten kleinere Bewegungen der Sonde z.B. durch Thoraxexkursionen während der normalen Atembewegung nicht verhindert und somit deren Einfluss auf die Flussmessungen nicht komplett unterbunden werden.¹⁰⁹

Die Messungen der Sauerstoffsättigung über die Weißlichtquelle unterliegen Störfaktoren aus der Umgebung. Starker Lichteinfall durch Raumlampen oder direktes Sonnenlicht auf das Areal um die Messsonde verfälscht die Werte, genauso sollten keine wechselnden Helligkeiten in der Umgebung auftreten¹⁰⁹. Durch die Umgebungslichtkorrekturtaste des O2C-Geräts und die Abdeckung der Messsonde auf der Messstelle bei instabilen Messkurven wurde diesem Problem entgegengewirkt. Andere Farbstoffe wie z.B. gefärbtes Desinfektionsmittel auf der Haut¹⁰⁹ oder Myoglobin in der Muskulatur¹¹⁸ können diese Messungen auch stören, da sie bestimmte Wellenlängenanteile des Weißlichts absorbieren und reflektieren. Im Studienverlauf konnte festgestellt werden, dass auch die Hautpigmentierung bei dunkler Hautfarbe die Sauerstoffsättigungswerte der O2C-Methode stark verfälschte. Ein schwarzafrikanischer Patient mit

dunkler Hautpigmentierung wurde deshalb aus der weiteren Ergebnisanalyse der Studie ausgeschlossen.

Eine weitere Fehlerquelle in der O2C-Methode könnte die Messzeit pro Stelle darstellen. Obwohl in der vorliegenden Studie ein stabiler Messkurvenverlauf abgewartet wurde, bevor die Messzeit von 5 min begann, repräsentieren die 5 min nur eine Momentaufnahme der Mikrozirkulation der Niere. Eine kontinuierliche Messung der Mikrozirkulation in den 48 h postoperativ würde die Mikrozirkulation besser abbilden. Bei der Fehleranalyse muss außerdem berücksichtigt werden, dass bisher keinerlei Normwerte der O2C-Parameter für Neugeborene und Säuglinge verfügbar sind. Vor allem bei Kindern in der palliativen Kategorie ist nicht bekannt, welche Werte „normal“ bzw. ausreichend sind. Da nur Vergleiche zwischen den Patienten mit und denen ohne AKI angestellt wurden und keine Aussagen zu den Patienten im Vergleich zu gesunden Kindern getroffen wurden, war dieses Manko für diese Studie nicht relevant.

4.1.4 Dopplersonographische Messung des renalen Resistive Index (RRI)

Dadurch, dass alle dopplersonographischen Messungen vom selben Untersucher durchgeführt wurden und eine hohe Reproduzierbarkeit für die RRI-Ermittlung gegeben war ^{133,145}, konnte eine hohe Qualität der Ergebnisse erreicht werden. Die hohe Reproduzierbarkeit der RRI-Messungen im Allgemeinen rührt daher, dass der RRI aus dem Verhältnis zweier Geschwindigkeiten berechnet wird, welche beide in derselben Position des Schallkopfes und damit im selben Schallwinkel bestimmt wurden ^{78,133} und der RRI somit unabhängig vom Schallwinkel ist ¹³².

Durch das gewählte Schallfenster der Nierendarstellung von posterolateral konnte der störende Einfluss von Luftüberlagerungen aus dem Darm unterbunden werden ¹³². Die Messqualität ließ sich dadurch weiter erhöhen.

Eine 2003 veröffentlichte Studie von DEEG ET AL. zeigte, dass die Aussagekraft der Ergebnisse von RRI-Messungen bei wachen, unruhigen Kindern durch die erschwerten Messbedingungen deutlich limitiert ist ¹³¹. Aus diesem Grund haben wir präoperativ auf eine RRI-Messung verzichtet. Darüber hinaus ergaben

frühere Untersuchungen, dass präoperativ keine Unterschiede zwischen erwachsenen Patienten mit und ohne AKI im postoperativen Verlauf nach Herzoperation zu finden waren ^{79,80}.

Um die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen zu gewährleisten, ist die Angabe des genauen Messortes innerhalb der Nieren relevant, da der RRI mit steigender Arteriengeneration in der Niere absinkt ^{131,132}. Die RRI-Messungen der vorliegenden Studie wurden in den renalen Segmentarterien vorgenommen, da bei AKI gemäß ALWAI DH ET AL. ein hoher Nierengefäßwiderstand vor allem in den distalen Gefäßen herrscht, der die Dopplersignalqualität der weiter distal gelegenen Gefäße stark einschränkt ⁸¹. Außerdem nimmt die Überlagerung der arteriellen Dopplersignale durch direkt daneben verlaufende Venensignale in der Peripherie der Niere zu, wodurch die Interpretation der Daten distaler Nierenarterien erschwert wird ⁸¹. Diese beschriebenen Effekte waren in der vorliegenden Studienpopulation aufgrund des geringen Durchschnittsalters und der damit verbundenen geringen Größe aller anatomischen Strukturen der Niere besonders präsent. Klinisch wurde von DEEG ET AL. bereits gezeigt, dass die Untersuchungsbedingungen für die Segmentarterien in dieser Altersgruppe von allen intraparenchymatösen Arterien am besten waren ¹³¹.

4.1.5 pRIFLE-Score

Die für pädiatrische Patienten modifizierte pRIFLE-Kriterien ²⁷ wurden in verschiedenen pädiatrischen Populationen auf Intensivstationen validiert ^{3,24,68,137,138}. Das Patientenkollektiv von Neugeborenen und Säuglingen nach Herzoperation mit CPB wurde speziell auf die Anwendbarkeit der pRIFLE-Klassifikation hin untersucht ³. Die pRIFLE-Kriterien stellten sich auch für diese Hochrisikopopulation als geeignet heraus, eine AKI festzustellen ³. Der Konsens, der aus den hierzu veröffentlichten Studien hervorgeht, besagt, dass die pRIFLE-Kriterien sehr sensitiv sind im Erkennen einer AKI bei pädiatrischen Patienten und im Vergleich zu den AKIN- und KDIGO-Kriterien (vgl. Kapitel 1.5) die höchste Sensitivität aufweisen ^{3,9,146,147}.

Bei Kindern nach Herzoperation mit CPB zeigte sich diese hohe Sensitivität des pRIFLE-Scores vor allem in der Detektion früher AKI-Stadien in der Altersgrup-

pe der Neonaten und Säuglinge, die in der vorliegenden Studie untersucht wurde⁹. Unter Berücksichtigung dieser Forschungsergebnisse eignete sich die Wahl der pRIFLE-Kriterien als Definitionsgrundlage einer AKI für die vorgestellte Studie besonders gut. Im Hinblick auf das Ziel der durchgeführten Studie, eine AKI mittels O2C-Methode möglichst früh zu detektieren, war die Erkennung früher AKI-Stadien mithilfe der pRIFLE-Kriterien sehr wichtig.

Die Erkennung früher AKI-Stadien durch pRIFLE gewinnt klinische Relevanz, wenn man beachtet, dass schon ein geringer Anstieg im Serumkreatinin (auch schon innerhalb des Referenzbereichs) wie er bei frühen AKI-Stadien vorkommt, einen negativen Einfluss auf das klinische Outcome von Kindern nach herzchirurgischen Eingriffen aufweist^{8,146} und frühe Stadien besser auf eine Therapie ansprechen^{69,71,72,146}.

Die signifikante Assoziation einer nach pRIFLE definierten AKI mit erhöhter Mortalität^{22,27,68,137,138,147–149} und Morbidität wie längerer mechanischer Beatmungszeit^{3,4,6,8,22,147–149}, längerer Intensivstations-^{3,4,8,22,138,147–149} und Krankenhausaufenthaltsdauer^{4,22} sowie einer erhöhten Rate an postoperativen Komplikationen (low cardiac output-Syndrom, Infektion)⁸ wurde in verschiedenen pädiatrischen Kohorten nachgewiesen.

Das Serumkreatinin geht in die Berechnung der zur pRIFLE-Einteilung herangezogenen geschätzten Kreatininclearance eCCI mit ein, welche zusätzlich die Körpergröße und einen je nach Alter und Geschlecht variierenden Faktor berücksichtigt²⁶. Um den pRIFLE anhand der eCCI nach SCHWARTZ ET AL.²⁶ zu bestimmen, ist die präoperative eCCI als Ausgangswert nötig. Diese wurde in der vorliegenden Studie bei jedem Patienten genau berechnet. Eine willkürlich bestimmte eCCI, die die individuelle präoperative Nierenfunktion nicht einbezieht, kann die AKI-Inzidenz verfälschen (vgl. unten). Das pRIFLE-Stadium beruht immer auf einer prozentualen Verringerung der eCCI in Bezug auf diese präoperative eCCI und wird so der individuellen Ausscheidungskapazität jedes Neonaten und Säuglings gerecht.

Bei Kindern ist der Einfluss verschiedener Faktoren (Alter, Geschlecht, Ernährung, Muskelmasse, mütterliches Serumkreatininlevel und Bilirubinlevel bei Ne-

onaten¹⁵⁰, Hämodilution nach CPB, Medikamente) auf das Serumkreatininlevel besonders stark ausgeprägt^{96,98}. Dies führt bei der Beurteilung der Nierenfunktion anhand des alleinigen Kreatininwerts zu weiterer Ungenauigkeit. Gerade in der Pädiatrie liefert die eCCI eine präzisere, klinisch relevantere Charakterisierung der Nierenfunktion^{9,146,147} und die Verwendung der prozentualen Abnahme der eCCI minimiert die Auswirkung der genannten Einflussfaktoren⁴.

Das Serumkreatinin befindet sich bei gesunden Nieren im sogenannten steady state und dient hierbei der GFR-Berechnung. Bei AKI ist dieses Gleichgewicht gestört. Auch deshalb ist hier der absolute Serumkreatininwert kein verlässlicher Parameter für die Bestimmung der Nierenfunktion.^{71,73} Um diese Problematik zu umgehen, wird die relative Änderung der Serumkreatininkonzentration im Vergleich zu einem Ausgangswert für die GFR-Kalkulation herangezogen⁷³ und bildet die Grundlage für den pRIFLE-Score.

Das mittels Urinproduktion bestimmte pRIFLE-Stadium ist meist kleiner als das mittels eCCI ermittelte^{27,68}, da der Einsatz von Diuretika (vgl. Kapitel 2.9) die Urinproduktion beeinflusst. So kann trotz normaler, durch Diuretika erhaltener Urinmenge eine AKI vorliegen^{73,79,147}. Weiter ist die Urinproduktion pro kg Körpergewicht bei Kleinkindern größer als bei älteren Kindern und Erwachsenen⁶⁸. Das bedeutet, dass die Urinproduktion bei Kleinkindern stärker abfallen muss, damit der pRIFLE-Score eine AKI anzeigt. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie wie auch in der Originalpublikation zu pRIFLE²⁷ immer das höchste AKI-Stadium verwendet, egal ob nach Urinmenge oder eCCI, um eine möglichst hohe Sensitivität für das Erkennen einer AKI zu erreichen.

Trotzdem bleibt die AKI-Definition mithilfe funktioneller Größen wie eCCI und Oligurie problembehaftet, da sich beide Größen erst spät nach Nierenschädigung verändern und diese nur indirekt anzeigen^{103,150}.

4.2 Einordnung der Ergebnisse in die Literatur

In den letzten Jahrzehnten konnte die perioperative Mortalität von Kindern mit angeborenem Herzfehler durch Weiterentwicklung der herzchirurgischen Verfahren und der perioperativen Versorgung stark reduziert werden^{36,151–153}. Allerdings treten im postoperativen Verlauf häufig schwerwiegende Komplikationen auf, welche in eine erhöhte Morbidität dieser Patienten münden und die verbleibende Mortalität mit bedingen. Zu diesen Komplikationen gehört die akute Nierenschädigung (AKI), welche zusammen mit anderen Komplikationen wie dem low cardiac output-Syndrom (LCOS) oder Herzrhythmusstörungen in den Mittelpunkt der momentanen Überlegungen zur Weiterentwicklung von Diagnostik und Therapie bei Kindern mit angeborenem Herzfehler gerückt ist¹⁷.

Die speziell auch bei Kindern nach Herzoperation gefundene Assoziation einer AKI mit erhöhter Morbidität^{4–8,22,148,149} und Mortalität^{5,22,143,148,149,154–157} im direkten postoperativen Setting sowie im Langzeitverlauf (chronische Nierenerkrankungen, arterieller Hypertonus)^{158–160} betonen die Wichtigkeit einer Früherkennung der AKI, die ein sofortiges therapeutisches Eingreifen ermöglicht und damit eine AKI mit irreversiblen Organschäden verhindern oder abmildern soll.

Bislang ist die genaue Pathogenese einer AKI nach CPB noch nicht vollständig verstanden. Dies erschwert sowohl die Diagnostik als auch die effektive Prävention und Therapie, welche bisher stark limitiert sind.^{19,43,70,161–165}

Da die konventionellen Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion wie das Serumkreatinin und die Urinmenge eine akute Nierenschädigung erst spät anzeigen¹⁰³, wurden in den letzten Jahren viele Forschungsbestrebungen angestellt, um verschiedene neue Biomarker in Urin und Serum sowie neue Methoden wie die NIRS-Messung hinsichtlich ihrer Bedeutung in der früheren Diagnosestellung und in der Vorhersage einer AKI zu untersuchen. Die Evaluation der O2C-Methode und des Parameters RRI bezüglich dieses Ziels in der hier durchgeführten Studie sollte das bereits vorliegende diagnostische Spektrum erweitern.

4.2.1 Demographische Daten und AKI-Inzidenz

Die Inzidenz für eine postoperative AKI nach Herzoperation mit CPB definiert nach pRIFLE erreichte in der vorliegenden Studienpopulation 40 %. Die Repair-kategorie zeigte eine AKI-Inzidenz von 45,16 %, während in der palliativen Kategorie nur 31,58 % eine AKI aufwiesen. Diese Ergebnisse bestätigen, dass eine postoperative AKI bei pädiatrischen Patienten mit angeborenem Herzfehler häufig als Komplikation auftritt. In der Literatur bewegt sich die Inzidenz für eine postoperative AKI nach kardiochirurgischen Eingriffen bei pädiatrischen Patienten zwischen 17 und 56 %^{3-9,22,48,89,143,166}. In 2 Studien lag die Inzidenz deutlich davon abweichend bei 2,7 %⁴⁸ und 86 %⁸⁹. Die sehr hohe Variabilität der Inzidenz basiert einerseits auf der uneinheitlichen AKI-Definition¹⁴⁶ und andererseits auf der Heterogenität der pädiatrischen Populationen bezüglich ihres Alters, des zugrunde liegenden Herzfehlers und der vorgenommenen chirurgischen Eingriffe. Die Bandbreite der Kriterien für das Vorliegen einer AKI reicht von einer prozentualen Erhöhung des Serumkreatinins über die Kalkulation der eCCI bis hin zur Dialysepflichtigkeit. Die Dialysepflichtigkeit als alleiniges AKI-Kriterium erscheint als ungeeignet, da schon vor dem kompletten Nierenversagen mit Dialyseeinsatz Nierenschädigungen mit einhergehender Mortalitätserhöhung vorliegen können (vgl. Kapitel 1.5)¹⁹. Speziell bei der pRIFLE-Klassifikation ist zu berücksichtigen, dass die Baseline-eCCI in vielen Studien nicht verfügbar war und diese nur abgeschätzt wurde¹⁴⁶. Laut der Studie von HUI ET AL. wich die geschätzte durchschnittliche eCCI von 100 ml/min/1,73m² stark von der ermittelten eCCI von 197 ml/min/1,73m² ab¹³⁷ und bedingte somit eine Unterschätzung der Inzidenz¹⁴⁶.

Die Altersstruktur der pädiatrischen Populationen auf Intensivstation variiert zwischen den Studien zum Auftreten einer AKI nach operativer Behandlung angeborener Herzfehler enorm. Es ist bekannt, dass die Nierenfunktion in den ersten beiden Lebensjahren kontinuierlich steigt und einer Maturation unterliegt¹⁶⁷. Neonaten und Säuglinge haben also im Vergleich zu älteren Kindern eine kleinere Baseline-eCCI und erreichen schon durch einen geringeren absoluten Abfall der eCCI ein AKI-Stadium nach pRIFLE^{8,9}. Die Nierenfunktion befindet sich während dieses Reifungsprozesses in einer vulnerablen Phase mit

erhöhter Empfänglichkeit für exogene Schädigungen, die zu Ischämien führen^{4,104,143,168}. Somit finden sich in Populationen mit geringerem Alter höhere Inzidenzen einer postoperativen AKI. Auch in unserer Studie konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit AKI-Entwicklung nach palliativer Operation signifikant jünger waren als Patienten ohne AKI.

Auch die Komplexität der Herzfehler und der Herzoperationen differiert zwischen den publizierten Studien. Je komplexer Operationsverfahren sind, desto länger ist die CPB-Zeit und desto höher ist die Inzidenz einer postoperativen AKI^{47,143,166,169}. Kinder mit univentrikulärer Herzanatomie weisen nach bisherigen Erkenntnissen im Vergleich zu Kindern mit biventrikulär korrigierbarem Herz ein erhöhtes Risiko für eine postoperative AKI auf^{5,6,67,170,171}. Grund dafür könnte neben der längeren CPB-Zeit das bei komplexen Herzoperationen häufiger auftretende LCOS sein, welches eine renale Ischämie (vgl. Kapitel 1.6) auslöst. Da die Sauerstoffversorgung der Nierentubuli bei Zyanose schon präoperativ nur mithilfe von Kompensationsmechanismen wie erhöhtem Hämatokrit und Blutdruck in der Niere aufrechterhalten werden kann, führt eine zusätzliche Nierenschädigung durch Einsatz des CPB häufiger zu einer AKI¹⁷¹. Univentrikuläre Herzfehler werden in der Regel früher operiert als biventrikuläre². Im Hinblick auf die oben erläuterte Altersabhängigkeit der Inzidenz erklärt dieses zeitliche Vorgehen weiter die Annahme einer erhöhten AKI-Inzidenz in der palliativen Kategorie. In der vorliegenden Studie war die AKI-Inzidenz aber trotz Neugeborenenalter bei 7 von 13 Patienten der Palliativkategorie sogar geringer als in der Repairkategorie. Diese Diskrepanz zu den Literaturdaten könnte an der kleinen Fallzahl der rekrutierten Patienten dieser Kategorie liegen.

Unter Beachtung aller angeführten Überlegungen zur AKI-Inzidenz kann für die vorliegende Studie festgehalten werden, dass sich durch den Einsatz der sensitivsten AKI-Definition, durch das geringe Alter der Patienten und durch die höhere Komplexität der Herzoperationen im Vergleich zu anderen Studien^{8,22,166} die Inzidenz von 40 % im oberen Bereich der Angaben aus der Literatur einreicht.

Keiner der Patienten der Studienpopulation verstarb während der Beobachtungsdauer. Die AKI als unabhängiger Risikofaktor für Mortalität konnte in der vorliegenden Studie nicht verifiziert werden, obwohl andere Studien dies zeigten^{5,22,143,148,149,154–157}. Wiederum könnte die geringe Größe der Stichprobe dafür verantwortlich sein. Laut aktueller Datenlage bewegt sich die Mortalität bei AKI nach pädiatrischer Herzoperation zwischen 0 und 64 %^{6,149,157,169,172}. Die Gründe, warum eine AKI zu höherer Mortalität führt, sind nicht gut verstanden. Ein Erklärungsansatz besagt, dass eine durch die Nierenschädigung hervorgerufene Flüssigkeitsüberladung die pulmonale Funktion verschlechtert, wodurch sich wiederum die Beatmungsdauer verlängert und über den Beatmungszubehör eine Eintrittspforte für invasive Infektionen geschaffen wird^{5,173}. Ein allgemein erhöhtes Infektionsrisiko sowie die Häufung postoperativer Komplikationen wie LCOS bei AKI tragen ebenfalls zur erhöhten Mortalität bei^{8,162}.

4.2.2 Nierenfunktionsparameter und AKI-Stadien

Die Verteilung der einzelnen pRIFLE-Stadien zeigte in der Literatur eine mit höherem AKI-Stadium abnehmende Häufigkeit in pädiatrischen Kohorten^{3,5,8,22}. Da die Fallzahlen pro AKI-Stadium in der vorliegenden Studienpopulation sehr klein waren, konnten die Häufigkeitsunterschiede zwischen den Stadien nicht exakt beurteilt werden und es ließ sich lediglich eine Tendenz zu sinkenden Häufigkeiten mit steigender AKI-Schwere ausmachen.

Dialyseverfahren wurden bei 4 % der untersuchten Neonaten und Säuglinge eingesetzt. Diese Rate liegt im Vergleich zu 0-33 %^{3,6,9,90,148,172} in bisher veröffentlichten Studien mit pädiatrischem Patientenkollektiv nach Herzoperation im unteren Bereich. Die Heterogenität der pRIFLE-Stadien bei den Patienten mit renaler Ersatztherapie, welche von „Risk“ bis „Failure“ reichten, wurde auch von RICCI ET AL. und ZAPPITELLI ET AL. gefunden^{3,22}, während die Studie von HUI ET AL. nur bei Patienten mit den pRIFLE-Stadien „Injury“ und „Failure“ eine Nierenersatztherapie vermerkte¹³⁷. Das Phänomen des Dialysestarts ohne AKI bzw. im niedrigsten AKI-Stadium nach pRIFLE könnte an einem Flüssigkeits-overload, welcher seinerseits zu einer Verdünnung der Serumkreatininkonzen-

tration führt, oder an der prophylaktischen Diuretikagabe liegen, die eine für die Diagnose der AKI nach pRIFLE wichtige Oligurie verschleiert^{3,148}. Trotzdem war aber in der vorliegenden Studie im Einklang mit publizierter Literatur^{3,137} der prozentuale Anteil an Patienten mit Dialyse bei höheren pRIFLE-Stadien größer.

Durch die Assoziation von Flüssigkeitsoverload mit Mortalität^{174,175} lässt sich in der Literatur eine Tendenz zum früheren und evtl. sogar prophylaktischen Einsatz von Dialyseverfahren nach Herzoperationen bei Kindern abzeichnen¹⁷⁶. Insbesondere die peritoneale Dialyse ist bei hämodynamisch instabilen Patienten geeignet und kann evtl. sogar die für die SIRS verantwortlichen Zytokine aus dem Blut entfernen¹⁷⁷. Der frühe Einsatz der Peritonealdialyse bei Neonaten und Säuglingen mit AKI nach Herzoperation mit CPB bewies durch die Verhinderung einer Dysbalance im Flüssigkeitshaushalt klaren Benefit in der Therapie einer AKI und ging in mehreren Studien mit einer Verbesserung im Überleben einher^{176,178–180}.

4.2.3 Bedeutung der präoperativen O₂C-Messwerte

Inwieweit anhand präoperativer O₂C-Messungen ein mögliches Risikokollektiv für die Entwicklung einer postoperativen AKI definiert werden kann, konnte anhand der erhobenen Daten nicht eindeutig geklärt werden. Präoperativ unterschied sich lediglich die rSO₂ bei Patienten mit und ohne AKI in der Repairkategorie. Der Unterschied war klein, jedoch statistisch signifikant. Einschränkung muss aber festgehalten werden, dass die Hauptpathomechanismen der AKI nach Herzoperation mit CPB intra- und postoperativ auf die Niere einwirken (vgl. Kapitel 1.6). Vor diesem Hintergrund muss die prädiktive diagnostische Bedeutung der präoperativen rSO₂ wieder relativiert werden. In der Studie von BOSSARD ET AL. wird die fehlende prädiktive Bedeutung eines Messparameters als positiv gewertet, da der Parameter so tatsächlich die AKI detektiert und nicht eine evtl. schon präoperativ bestehende (chronische) Nierenschädigung anzeigt⁷⁹.

4.2.4 Postoperative O₂C-Messung der renalen Sauerstoffsättigung (rSO₂) bei Neonaten und Säuglingen im Vergleich zur NIRS-Messung

Unsere Ergebnisse zeigten in Übereinstimmung mit bereits veröffentlichten Studien zu NIRS-Messungen, dass die rSO₂ bei Patienten mit AKI wie erwartet signifikant kleinere Werte annahm als bei Patienten ohne AKI im postoperativen Intervall. Dies konnte für die postoperativ bestimmte rSO₂ sowohl in der Repairkategorie als auch in der palliativen Kategorie nachgewiesen werden. Eine große Anzahl an Studien beschäftigte sich mit der diagnostischen Bedeutung von renalen NIRS-Messungen zur Vorhersage einer AKI nach pädiatrischer Herzoperation. Um die Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Studie zu wahren, wurden nur NIRS-Studien mit ähnlicher Altersstruktur der Patienten in der folgenden Diskussion herangezogen.

COLASACCO ET AL. konnten eine starke Korrelation zwischen der renalen Sauerstoffsättigung des NIRS und des Serumkreatininanstiegs bei Neonaten und Säuglingen nach Korrekturoperation mit CPB zeigen ⁹⁰. Eine im Mittel unter 80 % liegende renale Sättigung am ersten postoperativen Tag sagte eine renale Insuffizienz mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 75 % vorher ($p < 0,001$). Die AKI-Definition erfolgte jedoch nicht standardisiert. Ein Serumkreatininanstieg von ≥ 40 % in Bezug auf den präoperativen Ausgangswert oder eine Oligurie > 4 h wurden hier einer AKI gleichgesetzt ⁹⁰. Der rSO₂-Wert bei AKI war mit < 80 % in dieser Studie höher als in anderen NIRS-Studien und auch höher als der optimale Cut-off-Wert für die rSO₂ in der vorliegenden Studie. In unserer Studie wurde in der palliativen Kategorie für die rSO₂ ein optimaler Cut-off-Wert von 61,29 % (Sensitivität 77,78 %, Spezifität 62,5 %, AUC 0,73, $p = 0,003$) für die Detektion einer AKI gefunden. Die rSO₂ in der Repairkategorie erzielte eine bessere Sensitivität von 80 % und eine Spezifität von 65,28 % bei einem optimalen Cut-off-Wert von 64,79 % (AUC 0,75, $p < 0,0001$).

Eine mittels NIRS gemessene niedrige rSO₂ von < 50 % innerhalb der ersten 24 h nach CPB-Operation wurde von HAZLE ET AL. ⁸⁹ als Risikofaktor für ein schlechtes klinisches Outcome identifiziert. Je länger die Sättigung unter 50 % lag, desto schlechter war das klinische Outcome. Die Autoren konnten ihre Er-

gebnisse sowohl für Patienten mit univentrikulären als auch mit biventrikulär korrigierten Herzfehlern bestätigen und erklärten dies damit, dass die niedrige renale Sättigung ein mit der Verwendung der Herz-Lungen-Maschine assoziierter Effekt sein müsse. Unter Beachtung der Pathomechanismen der AKI nach CPB kann diese Annahme auch für die vorliegende Studie gelten. Jedoch fanden HAZLE ET AL. keinen Zusammenhang zwischen niedriger renaler Sättigung und dem Auftreten einer mittels AKIN-Kriterien definierter AKI. Dies könnte an der geringen Fallzahl von n=49 Kindern liegen.⁸⁹

Auch OWENS ET AL.⁸⁸ fanden eine Korrelation zwischen einer niedrigen renalen Sauerstoffsättigung und dem Auftreten einer AKI bei Neonaten und Säuglingen nach biventrikulärer Korrekturoperation mit CPB. Eine renale NIRS-Sättigung < 50 % für mehr als 2 h innerhalb der ersten beiden postoperativen Tage ging mit höherem Serumkreatinin und höherer AKI-Inzidenz einher. Eine AKI wurde in dieser Publikation nach pRIFLE definiert. Zusätzlich galten ein absoluter Serumkreatininanstieg von 0,4 mg/dl und ein Anstieg um ≥ 50 % des Ausgangswerts als AKI.⁸⁸

RUF ET AL.⁶ führten renale NIRS-Messungen intra- und postoperativ bei Kindern < 1 Jahr durch. In Bezug auf die Vorhersage einer AKI war die lang anhaltende niedrige renale Sättigung während und nach der Herzoperation den Biomarkern Cystatin C und NGAL überlegen. Schon intraoperativ konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne AKI nach pRIFLE herausgestellt werden. Als kritische renale Sättigung wurde hier ein Wert von 65 % angenommen, welcher eine AKI mit einer Sensitivität von 96 % und einer Spezifität von 40 % bei einer AUC von 0,62 ($p < 0,12$) identifizierte.⁶

In der vorliegenden Studie war die rSO₂ der AKI-Gruppe in der Repairkategorie im Median auch < 65 %, wobei die kritische Marke von 65 % bei palliativ operierten Patienten nicht nur bei Vorliegen einer AKI unterschritten wurde, sondern auch bei nierengesunden Kindern. Dies spricht für eine Unterteilung der Patienten in die beiden Kategorien Repair und Palliation, da der Sauerstoffgehalt im Systemkreislauf sehr unterschiedlich ist, und unterstützt die Idee der separaten Grenzwerte für die AKI-Detektion in jeder Kategorie⁶. Die exakte

Grenze für die rSO_2 , ab welcher eine renale Schädigung zu erwarten ist, konnte auch mit unserer Untersuchung nicht geklärt werden. Vor allem bei palliativen Herzfehlern ist diese Abschätzung aus oben genanntem Grund sehr schwierig.

Die Mehrzahl der NIRS-Studien liefert anhand des mehrheitlich eingesetzten Gerätes mit nur 2 Wellenlängen des Infrarotlichts (vgl. Kapitel 1.7.4) keine Absolutwerte der regionalen Sauerstoffsättigung, sondern nur Relativwerte, welche eine Tendenz im Messverlauf anzeigen können^{84,181}. Die mittels NIRS ermittelte regionale Sauerstoffsättigung unterliegt einer Gerätetypabhängigkeit und starken interindividuellen Schwankungen und dient deshalb nur einem individuellen Trendmonitoring der regionalen Sauerstoffsättigung. Diese starke Variabilität mit rSO_2 -Werten zwischen 50 und 80 %^{6,88-90} schränkt die Studienvergleichbarkeit ein⁸⁷. Im Gegensatz dazu liefert das O2C aufgrund des Einsatzes aller Wellenlängen des sichtbaren Lichts bei der Messung Absolutwerte der regionalen Sauerstoffsättigung (vgl. Kapitel A) und eröffnet damit die Möglichkeit der Bestimmung von konstanten, vergleichbaren Messwerten^{87,182}.

Einzelne NIRS-Studien verwenden Geräte, welche durch den Einsatz von 4 Wellenlängen aus dem Infrarot-Bereich die Messung von Absolutwerten der Sauerstoffsättigung postulieren⁸⁴. Vergleichende Messungen werden zeigen müssen, ob dieses Messverfahren mit der O2C-Methode vergleichbare Resultate liefern kann.

Es gibt wenige Studien zu NIRS-Normwerten für gesunde Neugeborene¹⁸³, die renale Sauerstoffsättigung liegt hier bei durchschnittlich 86,8 %. Für die O2C-Methode fehlen Normwerte bei gesunden Neonaten bisher ganz.

4.2.5 Renaler Sauerstoffmetabolismus bei Vorliegen einer AKI

Eine niedrigere rSO_2 deutet bei vergleichbarer arterieller Sättigung auf eine erhöhte Sauerstoffextraktion im Nierengewebe hin. Allerdings erlaubt dieser Parameter allein keine Unterscheidung, ob die Sauerstoffausschöpfung nun wegen des erhöhten Sauerstoffbedarfs oder wegen des verminderten Sauerstoffangebots aufgrund einer Mangel durchblutung oder aufgrund einer venösen Stauung prozentual zunimmt. Um diese grundlegend verschiedenen Ursachen zu unterscheiden, können zwei weitere Parameter des O2C-Geräts herangezo-

gen werden, der rrFlow und die rrHb. Deren Kombination ermöglicht eine Aussage zur Hypoxieursache¹⁰⁹ und gewährt neue Einblicke in die Pathophysiologie der AKI nach CPB¹⁰⁸. Liegt eine Ischämie vor, so sind der rrFlow und die rrHb vermindert. Ist die niedrige rSO₂ Folge einer venösen Stauung, steigt die rrHb an, während der rrFlow sinkt. Bei einem erhöhten Sauerstoffmetabolismus und -bedarf im Gewebe bewegt sich sowohl der rrFlow als auch die rrHb im Normbereich.¹⁰⁹

Wenn man den rrFlow der biventrikulär korrigierten Patienten betrachtet, erkennt man keinen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne AKI. Dies lässt vermuten, dass die durchschnittlich niedrigeren rSO₂-Werte der Patienten mit AKI durch einen erhöhten Sauerstoffbedarf des Nierenparenchyms zustande kamen. In der palliativen Kategorie erreichten die Patienten mit AKI sogar einen signifikant höheren rrFlow. Basierend auf aktuellem Wissensstand sind diese Ergebnisse schwierig zu interpretieren, denn wie es bisher veröffentlichte Studien postulierten und die Pathophysiologie der AKI nach CPB (vgl. Kapitel 1.6) nahelegt, hätte man bei AKI-Patienten beider Kategorien einen Abfall des rrFlow mit einer Minderperfusion der Niere erwartet^{38,81,184,185}.

Die Messung des rrFlow wurde jedoch nur an zwei verschiedenen Zeitpunkten vorgenommen und repräsentierte nur Momentaufnahmen der renalen Mikrozirkulation. Um die Frage zu klären, ob und wie sich der rrFlow und damit die renale Perfusion im frühen postoperativen Intervall bei Kindern mit AKI verändert, sind weitere Studien mit häufigeren Messungen erforderlich.

Eine mögliche Erklärung für den höheren rrFlow der Kinder mit AKI in der palliativen Kategorie könnte sein, dass bei stark erhöhtem Sauerstoffmetabolismus im Nierengewebe zur Deckung des erhöhten Sauerstoffbedarfs kompensatorisch sowohl der rrFlow als auch die Sauerstoffextraktion gesteigert werden.

Der Pathomechanismus, der diese unerwartete Blutflusssteigerung bei einer AKI erklären könnte, besteht in einer neben der Autoregulation vorliegenden metabolischen Regulation des renalen Blutflusses durch vasoaktive Substanzen, die sich bei nicht adäquater Sauerstoffversorgung im Gewebe anreichern und die Gefäße der Mikrozirkulation weitstellen^{185,186}.

In der Literatur wird beschrieben, dass der renale Sauerstoffverbrauch vom renalen Blutfluss abhängt³⁸. Dies bedeutet, dass bei steigendem rrFlow durch eine damit verbundene zunehmende GFR ein höherer Sauerstoffverbrauch für vermehrten Natriumrücktransport resultiert. Ein höherer rrFlow in der Niere bedeutet also nicht wie bei anderen Organen automatisch eine bessere Netto-Sauerstoffversorgung. Dieser Zusammenhang gilt aber nur solange sich GFR und Blutfluss im selben Maße verändern. Da bei Vorliegen einer AKI nach pRIFLE die eCCI als Korrelat für die GFR abnimmt, könnte laut diesen Überlegungen ein steigender Blutfluss eine verbesserte renale Sauerstoffversorgung bedingen.¹⁸⁴

Allerdings muss hier ein weiterer Punkt beachtet werden: Die Niere verbraucht den größten Teil des Sauerstoffs für die Natriumrückresorption in den Nierentubuli³⁸. Bei Vorliegen einer AKI verliert dieser Rückresorptionsprozess an Effizienz und bedarf pro mmol Natrium mehr Sauerstoff, was zu erhöhtem Sauerstoffverbrauch führt^{38,184,185}. Die ätiologische Grundlage für die weniger effiziente Natriumrückresorption könnte in einer Epithelschädigung bzw. -dysfunktion liegen, die mit verminderter Bildung von NO in der Niere einhergeht³⁸.

Um das Zusammenspiel dieser beiden Mechanismen des Sauerstoffverbrauchs in der Niere zu analysieren, steht der aRMRO₂ als Parameter für den quantitativ abgeschätzten Sauerstoffverbrauch der Niere zur Verfügung. Dieser wird unter Verwendung der arDO₂ und des rrFlow berechnet. Sowohl in der palliativen als auch in der Repairkategorie erreichte der aRMRO₂ bei Patienten, die eine AKI entwickelten, signifikant höhere Werte. Dieses Ergebnis resultierte aus dem gleichbleibenden oder steigenden rrFlow bei Kindern mit AKI in Verbindung mit der sinkenden rSO₂ und spricht für einen erhöhten Sauerstoffmetabolismus bei AKI.

Diese Konstellation der erhobenen Parameter hätte zur Folge, dass bei sinkender GFR, welche in Verbindung mit dem gefundenen steigenden rrFlow zu Sauerstoffeinsparung führen würde (vgl. oben), und gleichzeitig sinkender rSO₂ der Sauerstoffbedarf für die ineffiziente Natriumrückresorption sehr hoch sein

müsste, damit der absolut gesteigerte Sauerstoffverbrauch ($aRMRO_2$) der Niere erklärbar wäre. Wahrscheinlicher ist es daher, dass auch der basale Sauerstoffverbrauch der Niere ansteigt und den höheren $aRMRO_2$ bei AKI mit determiniert. Pathophysiologische Ursachen hierfür könnten beispielsweise die CPB-bedingte Entzündungsreaktion oder der vermehrte oxidative Stress in der Niere bei AKI nach CPB sein ¹⁸⁷.

Die renale Sauerstoffversorgung war folglich beeinträchtigt bei AKI. Eine Studie von EVANS ET AL. nannte ebenfalls den steigenden Sauerstoffbedarf und Sauerstoffmetabolismus im Nierenparenchym als essentiellen Teil des Pathomechanismus bei AKI ¹⁸⁸. Die Mehrzahl der Studien ^{38,184,185} konnte allerdings nur einen relativ erhöhten Sauerstoffverbrauch in Relation zur GFR bei AKI nach Herzoperation nachweisen.

Beachtet werden muss bei dem Parameter $aRMRO_2$, dass die für die Berechnung verwendete Formel für die Beurteilung des cerebralen Sauerstoffmetabolismus etabliert wurde und die renalen Blutflussverhältnisse nicht speziell berücksichtigt. Es gibt in der bisher publizierten Literatur keine Normwerte für den absoluten Blutfluss in der Niere bei Neonaten und Säuglingen.

Auch der von uns ermittelte $aRMRO_2$ stellt eine Momentaufnahme dar und es wird Gegenstand zukünftiger Forschung sein, zu analysieren, wie sich der $aRMRO_2$ im postoperativen Verlauf speziell bei Patienten mit AKI entwickelt.

Aus den Überlegungen zum Sauerstoffverbrauch der Niere ergibt sich für die AKI-Behandlung folgende Konsequenz: Die pharmakologische Induktion einer gesteigerten GFR als Therapieziel kann nur mit einem Pharmakon erreicht werden, welches die Nierengefäße auf präglomerulärer Ebene dilatiert. Dadurch würde sowohl die GFR gesteigert, was mehr Sauerstoffverbrauch zur Folge hätte, als auch der renale Blutfluss angehoben werden, wodurch das Sauerstoffangebot ansteigt ^{38,185}. Diese Annahme erklärt auch, weshalb Dopamin als unspezifischer Vasodilatator in der Niere und Vasopressin als postglomerulärer Vasokonstriktor keine positive Auswirkung auf das renale Outcome demonstrieren ^{21,32,38,43,70,162–164}. Dagegen vermag ANP mit seiner vasodilatatorischen Wirkung auf präglomerulärer Ebene, die Nierenfunktion positiv zu beeinflussen und

mit seinem renoprotektiven Effekt die AKI-Inzidenz zu reduzieren^{38,161,163–165,185,189}. In der Theorie verringern auch Schleifendiuretika durch Hemmung der Natriumrückresorption in den Nierentubuli den Sauerstoffverbrauch der Niere^{39,190,191}. Klinische Studien konnten diese Hypothese jedoch nicht bestätigen, Schleifendiuretika erwiesen keinen bestandskräftigen Nutzen in der AKI-Therapie^{21,70,164,191,192}.

Unter Berücksichtigung der oben erläuterten Ursachen einer niedrigen rSO_2 muss noch die $rrHb$ analysiert werden. Die $rrHb$ nahm bei Patienten mit AKI in der Repairkategorie signifikant kleinere Werte an und suggeriert somit eine Minderdurchblutung der Niere. Da die $rrHb$ mittels Weißlichtspektrometrie bestimmt wurde, könnte der gleichbleibende $rrFlow$, welcher durch die Laser-Doppler-Spektroskopie gemessen wurde, daneben bestehen. Die beiden O_2C -Techniken würden laut diesen Ergebnissen in der Ursachenfindung einer Hypoxie nicht kooperieren. In der palliativen Kategorie stand der höhere $rrFlow$ der gleichbleibenden $rrHb$ bei AKI gegenüber. Die Hypothese der Minderdurchblutung bei AKI mit sinkender $rrHb$ konnte hier nicht bestätigt werden.

4.2.6 Dopplersonographische Messungen des renalen Resistive Index (RRI)

In der Literatur wird ein erhöhter Nierengefäßwiderstand mit einer Minderdurchblutung der Niere bei Vorliegen einer AKI beschrieben und als eine der Hauptursachen für eine AKI eingestuft^{38,78,79,81}. Der Parameter RRI stellt einen direkten Indikator für den Nierengefäßwiderstand dar und sein prädiktiver Nutzen in der Detektion einer AKI wurde bereits in verschiedenen klinischen Settings bei Erwachsenen bestätigt^{78,79}.

BOSSARD ET AL. identifizierten den RRI unmittelbar nach CPB-gestützter Operation als nützliches Instrument zur Vorhersage einer AKI bei erwachsenen Patienten und konnten eine Korrelation des RRI mit der Schwere der AKI herstellen⁷⁹. Der optimale Cut-off-Wert des RRI für die AKI-Vorhersage bei Erwachsenen lag bei 0,74 (Sensitivität 85 %, Spezifität 94 %, AUC 0,91)⁷⁹. Weiter stellte sich der RRI am ersten postoperativen Tag als nützlich heraus, um erwachsene Patienten mit transienter AKI (Dauer < 3 Tage) von Patienten mit

persistierender AKI (Dauer > 3 Tage) zu differenzieren^{78–80}. Ein kürzliches Review bestätigte die Assoziation eines erhöhten RRI mit verminderter Reversibilität der AKI bei kritisch kranken Erwachsenen¹⁹³.

Der RRI kann die Nierenfunktion im postoperativen Verlauf nicht invasiv und in Echtzeit überwachen und wurde in der vorgestellten Studie als Vergleichsmethode zur O2C-Methode in der Diagnostik einer AKI verwendet. Bei Neugeborenen und Säuglingen sind die Studien zum RRI-Verhalten rar und obwohl bei Kindern mit AKI nach Herzoperation bereits dopplersonographische Untersuchungen der renalen Perfusion vorgenommen wurden^{81,194}, gibt es keine systematischen Daten, die den diagnostischen Wert des RRI für die Vorhersage einer AKI in dieser Hochrisikogruppe beschreiben.

Übereinstimmend mit den Daten bei Erwachsenen^{40,78–80} suggerierten auch die erhobenen Ergebnisse der RRI-Messungen bei Neonaten und Säuglingen nach Korrekturoperation wie erwartet einen signifikant höheren RRI und damit einen erhöhten Gefäßwiderstand in der Niere bei Vorliegen einer AKI. Dies spricht für einen diagnostischen Nutzen des RRI nach Herzfehlerkorrektur.

Im Gegensatz zu Patienten nach Korrekturoperation unterschied sich der RRI bei palliativ operierten Kindern mit AKI nicht von dem RRI der nierengesunden Kinder. Beide Gruppen erreichten im Median einen RRI von 1. Eine mögliche Erklärung dafür könnte der bei palliativen Stadium I-Operationen etablierte Shunt liefern, der die Lungenperfusion gewährleistet. Der diastolische Run-off von Blut aus der Aorta bzw. dem Systemkreislauf in die Pulmonalarterien über diesen Shunt resultiert in einem erniedrigten bis aufgehobenen oder sogar negativen diastolischen Blutfluss in den System- und damit auch in den Nierenarterien aufgrund des sogenannten Windkessellecks der Aorta¹⁹⁵. Der RRI nimmt dabei unabhängig vom Nierengefäßwiderstand einen Wert von 1 an (vgl. Kapitel 2.4) und kann deshalb bei palliativ operierten Patienten nicht zur Beurteilung der renalen Perfusion herangezogen werden.

Ein höherer RRI bei AKI nach CPB wird auf pathophysiologischer Ebene folgendermaßen erklärt: Endogen ausgeschüttete Katecholamine zur Erhöhung des Systemwiderstands in der postoperativen Stresssituation lösen zusammen mit

anderen durch Endothelschädigung freigesetzten Mediatoren wie Endothelin eine Vasokonstriktion in der Niere aus^{40,184,196}. Diese in Gang gesetzten Mechanismen beeinträchtigen die Autoregulation der Niere, welche bei Minderperfusion die Nierengefäße erweitern würde, um eine adäquate Sauerstoffversorgung zu garantieren^{21,130}.

Bei der Interpretation des RRI muss beachtet werden, dass die Werte vom Alter abhängen und bei Neonaten und Säuglingen höher sind als bei Erwachsenen^{131,197–199}. Diese Tatsache erklärt den deutlich höheren Cut-off-Wert von 0,86 bei Patienten der Repairkategorie für die Diagnose einer AKI im Vergleich zu 0,74 bei Erwachsenen nach CPB-Chirurgie⁷⁹. Als ursächlich für die Altersabhängigkeit wird die mit steigendem Alter abnehmende Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems betrachtet, das in erster Linie vasokonstriktorisch wirkt¹⁹⁷. Im natürlichen Lebensverlauf nimmt also der RRI kontinuierlich ab^{78,131,197}. In der Repairkategorie gab es zwischen Patienten mit und ohne AKI keinen Altersunterschied, was die Grundlage für die gute diagnostische Wertigkeit des RRI bildete. Die Studie von DEEG ET AL. zur Erhebung von Normwerten für gesunde Kinder fand einen Mittelwert von 0,82 für den RRI im ersten Lebensjahr in den Segmentarterien¹³¹. Dieser Wert entspricht dem medianen RRI von 0,82 der Gruppe 1 der untersuchten Studienpopulation. Dies spricht gemäß ALWALDH ET AL. gegen einen allein durch CPB ausgelösten verminderten renalen Blutfluss⁸¹, da die Kinder ohne AKI (Gruppe 1) in der renalen Hämodynamik laut RRI mit gesunden Gleichaltrigen vergleichbar waren.

Der RRI unterliegt neben dem Alter und dem Messort noch weiteren Einflussfaktoren: Unabhängig von der Nierenfunktion gehören hierzu die Herzfrequenz²⁰⁰, die Gefäßwand-Compliance²⁰¹ und der systemische Gefäßwiderstand⁷⁸. Da in der vorliegenden Studie nur Kinder < 1 Jahr untersucht wurden, war eine beispielsweise durch Atherosklerose bedingte verminderte Gefäßwand-Compliance nicht zu erwarten. Die Herzfrequenz wurde nicht in die Berechnung des RRI einbezogen und könnte die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken, denn unsere Patienten waren nach CPB oft kreislaufinstabil.

Entgegen den Erwartungen unterschied sich der mit dem O2C-Gerät ermittelte rrFlow in der Repairkategorie zwischen Patienten mit und ohne AKI nicht. Er wies in beiden Gruppen auf eine volumenmäßig nicht beeinträchtigte Mikro-zirkulation hin, obwohl gleichzeitig der erhöhte RRI in der Gruppe mit AKI eine Minderdurchblutung der Niere anzeigte. Bei palliativ operierten Patienten mit AKI fand sich postoperativ ein vergleichsweise hoher rrFlow bei gleichzeitig erhöhtem RRI. Folgende Überlegung könnte diese Diskrepanz erklären: Der hohe RRI bei palliativ operierten Kindern könnte möglicherweise allein durch den diastolischen Run-off bedingt sein und muss nicht unbedingt einen hohen Widerstand in den renalen Gefäßen bedeuten. Zusammenfassend können aber letzte Unklarheiten in der Interpretation der Ergebnisse nicht ausgeräumt werden.

4.2.7 Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI

Im Hinblick auf die Risikofaktoren für eine AKI müssen die beiden Kategorien der Studienpopulation getrennt voneinander betrachtet werden:

Eine längere CPB-Zeit ^{4,7,9,22,47,143,156,169,192,202}, ein höherer VIS ^{3,9,88,139,203}, ein höherer RACHS-1-Score ^{3,4,9,148,169,202}, geringeres Alter ^{4-7,22,143,148,157,169,192} und ein niedrigerer Blutdruck ^{6,22} konnten in der vorgestellten Studie für die palliative Kategorie konform mit bisher publizierter Literatur als etablierte Risikofaktoren für eine AKI nach CPB bestätigt werden.

In der Repairkategorie erwiesen sich in Übereinstimmung mit publizierten Daten eine kleinere ScvO₂ ⁶, ein höheres maximales Laktat ^{6,170} und ein höherer VIS ^{3,9,88,139,203} als Risikofaktoren für eine postoperative AKI. Im Gegensatz dazu fanden sich hinsichtlich der CPB-Dauer bei Kindern mit AKI nur tendenziell höhere Werte. Dies könnte durch die relativ niedrige Patientenzahl bedingt sein. Darüber hinaus war die Streuung der CPB-Zeit innerhalb beider Gruppen beträchtlich.

Die pRIFLE-Kriterien zur Definition einer AKI zeigten auch in der vorgestellten Studie gute klinische Reliabilität. Entgegen der veröffentlichten Literatur konnte jedoch keine Korrelation der genannten Prädiktoren mit der Schwere des AKI-Stadiums hergestellt werden ³. Wahrscheinlich hängt dies mit sehr kleinen Fall-

zahlen für die schweren AKI-Stadien „Injury“ (Repair: n=2) und „Failure“ (Repair: n=2, Palliation: n=2) zusammen.

Die Ergebnisse in Bezug auf die ScvO₂ und die Laktatwerte unterstützten einen Sauerstoffmangel der Niere, der durch eine niedrigere rSO₂ detektiert wurde.

In der vorliegenden Studie ließ sich für Neugeborene und Säuglinge mit AKI nach palliativer Herzoperation eine längere CPB-Zeit aufzeigen. Die durch CPB-Einsatz ausgelöste systemische Inflammation, die renale Ischämie und die schwere Ischämie-Reperfusionsschädigung begründen als Pathomechanismen der CSA-AKI dieses Ergebnis (vgl. Kapitel 1.6) und erhöhen mit zunehmender CPB-Zeit ihren schädigenden Einfluss⁴⁷. Laut LI ET AL. könnte die CPB-Zeit selbst nach Angleichen des RACHS-1-Scores ein Surrogatparameter für die Komplexität der Operation und die Schwere des angeborenen Herzfehlers darstellen⁷.

4.2.8 Diagnostische Qualität der O2C-Parameter und des RRI in der Detektion einer AKI im Vergleich zu Urin- und Serumbiomarkern

Eine Studie von ZAPPITELLI ET AL. konnte für das alleinige Ansteigen des Serumkreatinins postoperativ als Diagnoseverfahren für eine AKI lediglich eine AUC von 0,68 am ersten Tag nach pädiatrischer Herzoperation nachweisen²².

Laut aktueller Studienlage sind die Biomarker NGAL und Cystatin C reliable Parameter zur frühen Vorhersage einer AKI bei Kindern nach CPB (vgl. Kapitel 1.7.5). Der in den ersten 6 h nach der Operation ermittelte Serum-Cystatin C-Wert erwies sich als prädiktiv für die Entwicklung einer AKI¹⁰¹. Dagegen brachte die präoperative Messung des Cystatin C keinen Benefit in der Vorhersage einer AKI nach CPB. Der optimale postoperative Zeitpunkt für die Bestimmung des Cystatin C zur Vorhersage einer AKI lässt sich aus der aktuellen Literatur nicht ohne weiteres ableiten. Er bewegte sich zwischen 2 und 24 h nach der Herzoperation^{6,97,99,100}. Die Quantifizierung der diagnostischen Aussagekraft dieses Parameters ergab eine AUC zwischen 0,69 und 0,895^{97-100,105}. Die Cystatin C-Konzentration korrelierte mit der Schwere und Dauer der AKI sowie dem klinischen Outcome der Kinder^{97,98,100,101}. Die derzeit verfügbaren Daten

bieten keine spezielle Studie zu Neonaten und Säuglingen nach Herzoperation mit CPB, woraus sich weiterer Forschungsbedarf ergibt.

NGAL erwies sich in der Mehrzahl der veröffentlichten Studien als bester und frühester unabhängiger Biomarker zur Vorhersage einer AKI^{103,104}. Schon 2 h nach der Operation mit CPB konnten in mehreren single-center-Studien die Kinder mit AKI von denen ohne AKI unterschieden werden^{49,93,103,104,204}. NGAL stieg bei AKI-Entwicklung stark an. Die diskriminative Qualität von NGAL in Bezug auf die Vorhersage einer AKI bewegte sich zwischen einer AUC von 0,71 und 1^{92,93,103–105,204,205}. Hohe Werte von NGAL korrelierten nicht nur mit dem Auftreten, sondern auch mit der Schwere der AKI und gingen mit schlechtem klinischen Outcome einher^{92,93,104}. Einschränkend muss aber festgestellt werden, dass auch Studien existieren, welche die diagnostische Güte von NGAL in Bezug auf die Vorhersage einer AKI nicht bestätigen konnten^{6,100} bzw. diese erst zu einem späteren postoperativen Zeitpunkt (6-24h) erreichten⁹⁸.

Die Bedeutung von NGAL speziell bei Neonaten und Säuglingen wurde bislang in zwei Studien untersucht. Die Arbeit von BOJAN ET AL. schloss Kinder im Alter von < 1 Jahr ein und identifizierte NGAL als Urinbiomarker zur Vorhersage zweier AKI-assoziiertes Outcome-Endpunkte, Dialyseinsatz und Tod, jedoch nicht zur Vorhersage einer AKI selbst²⁰⁶. In dieser Arbeit konnte aber mithilfe der präoperativen Bestimmung von NGAL im Urin eine AKI nach CPB vorhergesagt werden. Die Studie von KRAWCZESKI ET AL. unterstützte NGAL im Serum und Urin als guten Biomarker für die AKI-Vorhersage speziell bei Neonaten nach Herzoperation mit CPB²⁰⁷. Die Neonaten hatten in dieser Studie im Vergleich zu älteren Kindern einen höheren Cut-off-Wert für NGAL, wodurch die Idee der altersabhängigen Biomarker-Grenzwerte gestützt wurde¹⁰⁴.

Die Diagnostik einer AKI mittels Biomarker ist laut aktueller Studienlage durch fehlende Grenzwerte der Marker erschwert, die mit einer renalen Schädigung gleichzusetzen sind⁹⁴.

Vor dem Hintergrund der multifaktoriellen Genese der AKI nach CPB erscheint die Kombination mehrerer Biomarker sinnvoll, denn jeder Biomarker repräsentiert einen anderen pathophysiologischen Einzelschritt. Die Kombination ver-

schiedener Biomarker erhöhte in mehreren Studien die Sensitivität für das frühe Erkennen einer AKI ^{89,103,207–209}. Da die Nieren in den ersten Lebensmonaten einen Reifungsprozess durchlaufen, könnten die Auswahl an Biomarkern, der Zeitpunkt der Bestimmung und der Grenzwert mit der besten diagnostischen Aussagekraft altersabhängig sein ⁸⁹.

Wenn man nun die diagnostische Wertigkeit der in der vorliegenden Studie erhobenen Messgrößen in der Repairkategorie miteinander vergleicht, stellt man fest, dass bei den Patienten die rSO_2 die höchste Sensitivität von 80 % besaß. Die AUC war mit 0,77 bei der $rFTOE$ am größten. Aber auch die Parameter $aRDO_2$, RRI und rSO_2 erzielten eine vergleichbare AUC. In dieser Kategorie wurden also 4 Messparameter gefunden, welche in diagnostischen Testverfahren angewandt werden könnten. Der RRI als etablierter Parameter bei der Detektion einer AKI erreichte eine vergleichbar gute AUC wie die rSO_2 . Der $rrFlow$ konnte nicht zur Diagnostik einer AKI verwendet werden, da die zugehörige AUC nur knapp von 0,5 abwich und damit nahezu einer Zufallszuteilung der Nierenfunktion glich.

In der palliativen Kategorie differierten die einzelnen Messparameter in ihrer diagnostischen Qualität im Vergleich zur Repairkategorie. Der Parameter $rrFlow$ konnte mit einer Sensitivität von 83,33 % die Patienten mit AKI am besten identifizieren. Auch der $aRMRO_2$ präsentierte sich als Testvariable mit hoher Aussagekraft. Sowohl die AUC des $rrFlow$ als auch des $aRMRO_2$ überstiegen die Marke von 0,8. Als dritter Parameter, der sich zur Feststellung einer AKI eignete, wurde die rSO_2 identifiziert. Auch sie erlaubte eine hohe Detektionsrate der Patienten mit AKI bei einer AUC von 0,73. Der RRI bewährte sich nicht, er konnte mit einer AUC von 0,6 gegenüber der rSO_2 nicht bestehen.

Im Vergleich zu den O₂C-Parametern und zum RRI wiesen einzelne Urin-/ Serumbiomarker aus Studien in der Literatur in der Diagnostik einer AKI nach CPB eine bessere diagnostische Qualität mit höherer AUC auf. Einschränkend muss aber festgestellt werden, dass vorwiegend unizentrische Studien existieren und meist nicht speziell Neonaten und Säuglinge untersucht wurden, obwohl eine Altersabhängigkeit der Biomarker diskutiert wird. Folglich müssen diese Ergeb-

nisse in multizentrischen Studienpopulationen mit entsprechender Altersstruktur validiert werden, bevor die Biomarker das Serumkreatinin als Standardparameter für die Nierenfunktion ablösen und im klinischen Alltag etabliert werden könnten⁹².

4.2.9 Integrative Beurteilung der O2C-Methode im Einsatz zur frühen Detektion einer AKI bei Neugeborenen und Säuglingen nach Herzoperation mit CPB

Durch kombinierte Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Flowmetrie ermöglicht das nicht invasive Messverfahren O2C die Überwachung der lokalen organspezifischen Mikrozirkulation in Echtzeit, welche für traditionell angewandte Techniken wie Ultraschall und Angiographie aufgrund der kleinen Gefäßdurchmesser nicht zugänglich ist¹⁰⁸. Die Anwendung der O2C-Sonde am Patienten ist einfach in der Handhabung und sichert reproduzierbare Ergebnisse¹⁰⁹. Die Durchführung der O2C-Messungen stellt für den Patienten keinerlei Belastung oder Risiko dar¹⁰⁹. Komplikationen durch die Anwendung können nahezu ausgeschlossen werden.

Vor Etablierung der O2C-Methode (und der NIRS-Methode) konnte man auf den Zustand der Mikrozirkulation nur indirekt durch Messung von metabolischen Stoffwechselprodukten (z.B. Laktat) zurückschließen. Die bisherige Standardüberwachung der Nierenfunktion und der renalen Hämodynamik mithilfe von intermittierend und invasiv erhobenen Laborwerten (Serumkreatinin, ScvO₂, Laktat) erlaubt keine Aussage zur Durchblutung und Sauerstoffversorgung dieses Organs^{74,85,210}. Die Laborwerte können insbesondere die Anfangsstadien einer renalen Nierenschädigung nicht identifizieren^{71,150} und geben keinerlei Auskunft über Schädigungsort und -ursache²³. Die Bestimmung des Serumkreatinins und der Urinproduktion trägt wenig zum Ziel der frühen AKI-Diagnose bei, da das Serumkreatinin erst ab einem 50%igen Verlust der Nierenfunktion (GFR) merklich ansteigt⁶⁷ und die Diagnose einer AKI mittels Kreatinin oder Urinmenge mit einer Verzögerung von 24-72 h erfolgt^{88,103,161,164}. Dennoch stellen diese Methoden zur Beurteilung der Nierenfunktion nach wie vor den Goldstandard zur Diagnose einer AKI dar^{71,137}.

Der dopplersonographisch bestimmte RRI gewährleistet wie das O2C eine nicht invasive Messung der Nierenperfusion mit sofort verfügbaren Daten. Er ist jedoch nur ein indirekter Hypoxieindikator, weil trotz adäquatem Blutfluss in den großen Nierengefäßen und normalem RRI eine Mikrozirkulationsstörung (z.B. durch gesteigerten renalen Sauerstoffmetabolismus) vorliegen kann.

Mit der NIRS-Methode, die nur die lokale Sauerstoffsättigung misst, steht ein nicht invasives Verfahren mit Echtzeitmessung zur Verfügung, das durch ein Trendmonitoring der nur relativen Sättigung diagnostischen Benefit bei der AKI-Detektion bewiesen hat ^{6,88-90}.

Hinsichtlich des Einsatzes von Urinbiomarkern für die AKI-Detektion kann die nicht invasive Uringewinnung bei schwerer Oligurie/Anurie unmöglich sein und die Biomarkerkonzentration durch Diuretikagabe verfälscht werden ^{72,204}. Urin-/Serumbiomarker lassen im Gegensatz zur O2C-Methode keine Echtzeitmessung zu und verzögern die Diagnose einer AKI durch die Laboranalyse ^{6,98,206}. Allerdings könnten spezifische Biomarker in Zukunft einen Beitrag zur Identifizierung von Schädigungsort und -ursache (z.B. nephrotoxisch vs. ischämisch) bei der AKI-Entstehung leisten ^{69,94,96}.

Die Kombination der O2C-Parameter erlaubt unserer Ansicht nach neue Einblicke in die Pathogenese einer AKI bei Säuglingen hinsichtlich der Hämodynamik und des Sauerstoffmetabolismus der Niere. Das kombinierte Monitoring der rSO₂ und des rrFlow bietet in dieser klinischen Konstellation eine frühe Möglichkeit, eine AKI zu detektieren und die renale Hämodynamik zu überwachen. Neue Erkenntnisse zur Hämodynamik und Sauerstoffversorgung der Niere bei AKI könnten die Grundlage für die Entwicklung und Evaluation neuer Präventions- und Therapiestrategien bilden, deren Effektivität wiederum durch die O2C-Methode kontrolliert werden könnte.

Es könnte Gegenstand zukünftiger Forschung sein, Therapieschritte anhand auffälliger O2C-Werte zu initiieren, um herauszufinden, ob die Prognose der Kinder mit AKI nach Herzoperation durch die O2C-Methode verbessert werden kann.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Neugeborene und Säuglinge mit angeborenem Herzfehler müssen sich früh komplexen Operationen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (CPB) unterziehen. Postoperativ erschwert eine akute Nierenschädigung (AKI) als häufige Komplikation den intensivmedizinischen Verlauf und bedingt eine erhöhte Morbidität und Mortalität. Die nicht invasive Messmethode „Oxygen to see“ (O2C) ermöglicht durch Kombination zweier optischer Techniken (Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Spektroskopie) sowohl die Messung der absoluten Sauerstoffsättigung im Nierengewebe als auch die des relativen Blutflusses und evaluiert die lokale Mikrozirkulation in Echtzeit. Die dopplersonographische Bestimmung des renalen Resistive Index (RRI), eine etablierte Methode zur Beurteilung der renalen Perfusion, wurde als Vergleichsmethode herangezogen und wie die O2C-Methode hinsichtlich ihrer diagnostischen Qualität in Bezug auf die frühe Detektion einer postoperativen AKI überprüft. In der vorgestellten Studie wurden 50 Neonaten und Säuglinge präoperativ und in den ersten 48 h nach Herzoperation mit CPB untersucht. Bei den Patienten erfolgte entweder eine Korrekturoperation (Repairkategorie, n=31) oder eine palliative Versorgung des Herzfehlers (Palliativkategorie, n=19). 40 % der Patienten entwickelten eine postoperative AKI definiert nach den pRIFLE-Kriterien. Die renale Sauerstoffsättigung (rSO_2) und der annähernde renale Sauerstoffmetabolismus ($aRMRO_2$) eigneten sich in beiden Kategorien für die AKI-Detektion. Bei Kindern mit AKI war die rSO_2 signifikant niedriger und der $aRMRO_2$ signifikant höher als bei Kindern ohne AKI. Bei Patienten der Repairkategorie erlangten rSO_2 und $aRMRO_2$ eine AUC von 0,75 und 0,68, während die Patienten der palliativen Kategorie für rSO_2 und $aRMRO_2$ eine AUC von 0,73 und 0,83 aufwiesen. Mithilfe des $rrFlow$ als Korrelat für den renalen Blutfluss konnte nur bei palliativ operierten Kindern eine AKI diagnostiziert werden, während der RRI aufgrund des diastolischen Run-offs über einen aortopulmonalen Shunt bei palliativ operierten Patienten nur in der Repairkategorie einen diagnostischen Benefit zeigte. Die erhobenen Daten sprachen für einen gesteigerten Sauerstoffmetabolismus im Nierengewebe bei Vorliegen einer AKI, welcher als Teil des Pathomechanismus einen Ansatzpunkt für die Erforschung präventiver und therapeutischer Strate-

gien bietet. Bekannte Risikofaktoren für eine AKI wie geringeres Alter, längere CPB-Zeit oder höherer Bedarf an positiv inotroper Medikation konnten in der untersuchten Studienpopulation bestätigt werden.

Das Monitoring des renalen Sauerstoffmetabolismus mithilfe der O₂C-Methode erlaubt die frühe Detektion einer AKI bei Neugeborenen und Säuglingen nach Herzoperation mit CPB und liefert neue Erkenntnisse zur Pathogenese dieser AKI-Form. Dies bildet die mögliche Grundlage für eine zukünftig frühere Therapieeinleitung und Therapieoptimierung, um eine AKI zu verhindern bzw. deren Progression mit irreversiblen Endorganschäden zu unterbinden.

IV LITERATURVERZEICHNIS

- 1 van der Linde, Denise, Konings, Elisabeth E M, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg, Johanna J M, Roos-Hesselink JW (2011) Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*; 58: 2241–2247.
- 2 kinderkrankologie.org: Leitlinien. <http://www.kinderkrankologie.org/leitlinien/>, Zugriff: 13.01.2016.
- 3 Ricci Z, Di Nardo M, Iacoella C, Netto R, Picca S, Cogo P (2013) Pediatric RIFLE for acute kidney injury diagnosis and prognosis for children undergoing cardiac surgery: a single-center prospective observational study. *Pediatr Cardiol*; 34: 1404–1408.
- 4 Aydin SI, Seiden HS, Blaufox AD, Parnell VA, Choudhury T, Punnoose A, Schneider J (2012) Acute kidney injury after surgery for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg*; 94: 1589–1595.
- 5 Blinder JJ, Goldstein SL, Lee V-V, Baycroft A, Fraser CD, Nelson D, Jefferies JL (2012) Congenital heart surgery in infants: Effects of acute kidney injury on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 143: 368–374.
- 6 Ruf B, Bonelli V, Balling G, Horer J, Nagdyman N, Braun S, Ewert P, Reiter K (2015) Intraoperative renal near-infrared spectroscopy indicates developing acute kidney injury in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a case control study. *Crit Care*; 19: 27.
- 7 Li S, Krawczeski CD, Zappitelli M, Devarajan P, Thiessen-Philbrook H, Coca SG, Kim RW, Parikh CR (2011) Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective multicenter study. *Crit Care Med*; 39: 1493–1499.
- 8 Tóth R, Breuer T, Cserép Z, Lex D, Fazekas L, Sápi E, Szatmári A, Gál J, Székely A (2012) Acute kidney injury is associated with higher morbidity and resource utilization in pediatric patients undergoing heart surgery. *Ann Thorac Surg*; 93: 1984–1990.
- 9 Lex DJ, Tóth R, Cserép Z, Alexander SI, Breuer T, Sápi E, Szatmári A, Székely E, Gál J, Székely A (2014) A comparison of the systems for the identification of postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients. *Ann Thorac Surg*; 97: 202–210.
- 10 Axelrod DM, Sutherland SM (2014) Acute kidney injury in the pediatric cardiac patient. *Paediatr Anaesth*; 24: 899–901.
- 11 Hornick, P, Taylor, KM. Immune and inflammatory responses after cardiopulmonary bypass *In: Cardiopulmonary bypass: Principles and practice*. Gravlee GP (2000) 2nd ed. Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia, PA: Kapitel 19.

- 12 Jonsson S, Agic MB, Narfstrom F, Melville JM, Hultstrom M (2014) Renal neurohormonal regulation in heart failure decompensation. *AM J Physiol Regul Integr Comp Physiol*; 307: 493–497.
- 13 Duzova A, Bakkaloglu A, Kalyoncu M, Poyrazoglu H, Delibas A, Ozkaya O, Peru H, Alpay H, Soylemezoglu O, Gur-Guven A, Bak M, Bircan Z, Cengiz N, Akil I, Ozcakar B, Uncu N, Karabay-Bayazit A, Sonmez F (2010) Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol*; 25: 1453–1461.
- 14 Park, MK. Specific Congenital Heart Defects *In: Pediatric cardiology for practitioners*. Park MK (2008) 5th ed. Mosby/Elsevier, Philadelphia, PA: Seiten 205-406.
- 15 Anderson, RH, Baker, EJ, Penny, D, Redington, AN, Rigby, ML, Wernovsky, G. Specific lesions *In: Paediatric cardiology*. Anderson RH, Baker EJ, Penny D, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky G (2010) 3rd ed. Churchill Livingstone/Elsevier, Philadelphia, PA: Seiten 463-1078.
- 16 Kececioglu D, Rose C. Erkrankungen des Herzens und der Gefäße, Herzrhythmusstörungen, kardiologische Intensivmedizin *In: Pädiatrie*. Speer CP, Gahr M (2013) 4., überarb. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg: Seiten 509-555.
- 17 Dent CL, Schwartz SM. Postoperative Care of the Pediatric Cardiac Surgical Patient *In: Cardiovascular pediatric critical illness and injury*. Wheeler DS, Wong HR, Shanley TP (2009) Springer, London: Seiten 169-181.
- 18 Kurusz M, High KM, Stammers AH, Toomasian JM. Cardiopulmonary Bypass Circuits: Design and Use *In: A practical approach to cardiac anesthesia*. Hensley FA, Martin DE, Gravlee GP (2003) 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: Seite 733.
- 19 Pilarczyk K, Marggraf G, Jakob H, Herget-Rosenthal S (2012) Akutes Nierenversagen nach kardiochirurgischen Eingriffen. *Z Herz- Thorax-Gefäßchir*; 26: 173–180.
- 20 KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Section 2: AKI Definition. <http://kdigo.org/home/guidelines/acute-kidney-injury/>, Zugriff: 20.01.2016.
- 21 Andreoli SP (2009) Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol*; 24: 253–263.
- 22 Zappitelli M, Bernier P-L, Saczkowski RS, Tchervenkov CI, Gottesman R, Dancea A, Hyder A, Alkandari O (2009) A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney Int*; 76: 885–892.
- 23 Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*; 11: R31.

- 24 Soler YA, Nieves-Plaza M, Prieto M, Garcia-De Jesus R, Suarez-Rivera M (2013) Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage renal disease score identifies acute kidney injury and predicts mortality in critically ill children: a prospective study. *Pediatr Crit Care Med*; 14: 189–195.
- 25 Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P (2004) Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*; 8: R204.
- 26 Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A (1987) The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*; 34: 571–590.
- 27 Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL (2007) Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*; 71: 1028–1035.
- 28 Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, Juillard L, van Biesen W (2012) A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*; 27: 4263–4272.
- 29 Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A, D'Onofrio A, Katz N, McCullough PA, Ricci Z, Shaw A, Ronco C (2008) The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs*; 31: 166–178.
- 30 Taber SS, Mueller BA (2006) Drug-associated renal dysfunction. *Crit Care Clin*; 22: 357–374.
- 31 Okusa MD (2002) The inflammatory cascade in acute ischemic renal failure. *Nephron*; 90: 133–138.
- 32 Picca S, Ricci Z, Picardo S (2008) Acute kidney injury in an infant after cardiopulmonary bypass. *Semin Nephrol*; 28: 470–476.
- 33 Guignard JP (1988) Nephrotoxicity of vasoactive drugs in the fetus and the newborn infant. *Therapie*; 43: 407–411.
- 34 McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, Tumlin J (2006) Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol*; 98: 5–13.
- 35 Engelman DT, Adams DH, Byrne JG, Aranki SF, Collins, J J Jr, Couper GS, Allred EN, Cohn LH, Rizzo RJ (1999) Impact of body mass index and albumin on morbidity and mortality after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 118: 866–873.
- 36 Stocker CF, Shekerdemian LS (2006) Recent developments in the perioperative management of the paediatric cardiac patient. *Curr Opin Anaesthesiol*; 19: 375–381.

- 37 Mariscalco G, Lorusso R, Dominici C, Renzulli A, Sala A (2011) Acute kidney injury: a relevant complication after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*; 92: 1539–1547.
- 38 Ricksten S-E, Bragadottir G, Redfors B (2013) Renal oxygenation in clinical acute kidney injury. *Crit Care*; 17: 221.
- 39 Rosner MH, Okusa MD (2006) Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*; 1: 19–32.
- 40 Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA (2002) Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int*; 62: 1539–1549.
- 41 Collard CD, Gelman S (2001) Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology*; 94: 1133–1138.
- 42 Toyokuni S (1999) Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. *Pathol Int*; 49: 91–102.
- 43 Heringlake M, Kindgen-Milles D, Hackmann F, Haake N, Kielstein J, Lance M, Lufft H, Just S, Trabold B, Scherlitz A, Schirmer U, Schmitt D, Vargas-Hein O, Markewitz A (2009) Pathophysiologie, Prophylaxe und Therapie von Herzchirurgie-assoziierten Nierenfunktionsstörungen. *Z Herz- Thorax-Gefäßchir*; 23: 349–373.
- 44 McFarlane SI, Winer N, Sowers JR (2003) Role of the natriuretic peptide system in cardiorenal protection. *Arch Intern Med*; 163: 2696–2704.
- 45 Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Lorenzo O, Esteban V, Blanco J, Mezzano S, Egido J (2002) Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney Int Suppl*: 22.
- 46 Hatamizadeh P, Fonarow GC, Budoff MJ, Darabian S, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K (2013) Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nat Rev Nephrol*; 9: 99–111.
- 47 Zheng J, Xiao Y, Chong M, Chen Y, Yao Y, Jin M, Liu Y, Han L (2013) The effect of cardiopulmonary bypass duration on renal injury after congenital heart surgery in infants and young children. *Adv Clin Exp Med*; 22: 693–698.
- 48 Picca S, Principato F, Mazzerà E, Corona R, Ferrigno L, Marcelletti C, Rizzoni G (1995) Risks of acute renal failure after cardiopulmonary bypass surgery in children: a retrospective 10-year case-control study. *Nephrol Dial Transplant*; 10: 630–636.
- 49 Mamikonian LS, Mamo LB, Smith PB, Koo J, Lodge AJ, Turi JL (2014) Cardiopulmonary Bypass Is Associated With Hemolysis and Acute Kidney Injury in Neonates, Infants, and Children. *Pediatr Crit Care Med*; 15: e111–e119.
- 50 Paller MS (1988) Hemoglobin- and myoglobin-induced acute renal failure in rats: role of iron in nephrotoxicity. *Am J Physiol*; 255: 44.

- 51 Flaherty JT, Weisfeldt ML (1988) Reperfusion injury. *Free Radic Biol Med*; 5: 409–419.
- 52 Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A (2010) Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol*; 55: 2024–2033.
- 53 Moussavian MR, Slotta JE, Kollmar O, Menger MD, Schilling MK, Gronow G (2007) Hemoglobin induces cytotoxic damage of glycine-preserved renal tubules. *Transpl Int*; 20: 884–894.
- 54 Ricci Z, Pezzella C, Romagnoli S, Iodice F, Haiberger R, Carotti A, Cogo P (2014) High levels of free haemoglobin in neonates and infants undergoing surgery on cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*; 19: 183–187.
- 55 Jones TJ, Elliott MJ (2006) Paediatric CPB: bypass in a high risk group. *Perfusion*; 21: 229–233.
- 56 Ozment CP, Mamo LB, Campbell ML, Lokhnygina Y, Ghio AJ, Turi JL (2013) Transfusion-related biologic effects and free hemoglobin, heme, and iron. *Transfusion*; 53: 732–740.
- 57 Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM, Ronco C, Bellomo R (2007) Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: a pigment nephropathy? *Contrib Nephrol*; 156: 340–353.
- 58 Sgouralis I, Evans RG, Gardiner BS, Smith JA, Fry BC, Layton AT (2015) Renal hemodynamics, function, and oxygenation during cardiac surgery performed on cardiopulmonary bypass: a modeling study. *Physiol Rep*; 3.
- 59 Rosenberger, DM. Kidney function and cardiopulmonary bypass *In: Cardiopulmonary bypass: Principles and practice*. Gravlee GP (2008) 3rd ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA: Seiten 338-351.
- 60 Karamlou T, Schultz JM, Silliman C, Sandquist C, You J, Shen I, Ungerleider RM (2005) Using a miniaturized circuit and an asanguineous prime to reduce neutrophil-mediated organ dysfunction following infant cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*; 80: 6–13.
- 61 Menasche P (2001) The systemic factor: the comparative roles of cardiopulmonary bypass and off-pump surgery in the genesis of patient injury during and following cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*; 72: 2260–2270.
- 62 Paparella D, Yau TM, Young E (2002) Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg*; 21: 232–244.
- 63 Faymonville ME, Pincemail J, Duchateau J, Paulus JM, Adam A, Deby-Dupont G, Deby C, Albert A, Larbuisson R, Limet R (1991) Myeloperoxidase and elastase as markers of leukocyte activation during cardiopulmonary bypass in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 102: 309–317.

- 64 Asimakopoulos G, Taylor KM (1998) Effects of cardiopulmonary bypass on leukocyte and endothelial adhesion molecules. *Ann Thorac Surg*; 66: 2135–2144.
- 65 Shchekochikhin D, Schrier RW, Lindenfeld J (2013) Cardiorenal syndrome: pathophysiology and treatment. *Curr Cardiol Rep*; 15: 380.
- 66 Guazzi M, Gatto P, Giusti G, Pizzamiglio F, Previtali I, Vignati C, Arena R (2013) Pathophysiology of cardiorenal syndrome in decompensated heart failure: role of lung-right heart-kidney interaction. *Int J Cardiol*; 169: 379–384.
- 67 Price JF, Goldstein SL (2009) Cardiorenal syndrome in children with heart failure. *Curr Heart Fail Rep*; 6: 191–198.
- 68 Plötz FB, Bouma AB, van Wijk, Joanna A E, Kneyber, Martin C J, Bökenkamp A (2008) Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. *Intensive Care Med*; 34: 1713–1717.
- 69 Coca SG, Parikh CR (2008) Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation. *Clin J Am Soc Nephrol*; 3: 481–490.
- 70 Alsabbagh MM, Asmar A, Ejaz NI, Aiyer RK, Kambhampati G, Ejaz AA (2013) Update on clinical trials for the prevention of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Am J Surg*; 206: 86–95.
- 71 Hsu CW, Symons JM (2010) Acute kidney injury: can we improve prognosis? *Pediatr Nephrol*; 25: 2401–2412.
- 72 Parikh CR, Devarajan P (2008) New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med*; 36: 159–165.
- 73 Bellomo R, Kellum JA, Ronco C (2004) Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med*; 30: 33–37.
- 74 Moreno GE, Pilán ML, Manara C, Magliola R, Vassallo JC, Balestrini M, Lenz AM, Krynski M, Althabe M, Landry L (2013) Regional venous oxygen saturation versus mixed venous saturation after paediatric cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*; 57: 373–379.
- 75 Gergely M, Ablonczy L, Szekely EA, Sapi E, Gal J, Szatmari A, Szekely A (2014) Assessment of global tissue perfusion and oxygenation in neonates and infants after open-heart surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*; 18: 426–431.
- 76 Seear MD, Scarfe JC, LeBlanc JG (2008) Predicting major adverse events after cardiac surgery in children. *Pediatr Crit Care Med*; 9: 606–611.
- 77 Bohn D (2011) Objective Assessment of Cardiac Output in Infants after Cardiac Surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*; 14: 19–23.
- 78 Faubel S, Patel NU, Lockhart ME, Cadnapaphornchai MA (2014) Renal relevant radiology: use of ultrasonography in patients with AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*; 9: 382–394.

- 79 Bossard G, Bourgoin P, Corbeau JJ, Huntzinger J, Beydon L (2011) Early detection of postoperative acute kidney injury by Doppler renal resistive index in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*; 107: 891–898.
- 80 Guinot P-G, Bernard E, Abou Arab O, Badoux L, Diouf M, Zogheib E, Dupont H (2013) Doppler-Based Renal Resistive Index Can Assess Progression of Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*; 27: 890–896.
- 81 Alwaidh MH, Cooke RW, Judd BA (1998) Renal blood flow velocity in acute renal failure following cardiopulmonary bypass surgery. *Acta Paediatr*; 87: 644–649.
- 82 Ortmann LA, Fontenot EE, Seib PM, Eble BK, Brown R, Bhutta AT (2011) Use of Near-Infrared Spectroscopy for Estimation of Renal Oxygenation in Children With Heart Disease. *Pediatr Cardiol*; 32: 748–753.
- 83 Watzman HM, Kurth CD, Montenegro LM, Rome J, Steven JM, Nicolson SC (2000) Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry. *Anesthesiology*; 93: 947–953.
- 84 Chakravarti S, Srivastava S, Mittnacht, Alexander J C (2008) Near infrared spectroscopy (NIRS) in children. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*; 12: 70–79.
- 85 Chakravarti SB, Mittnacht, Alexander J C, Katz JC, Nguyen K, Joashi U, Srivastava S (2009) Multisite near-infrared spectroscopy predicts elevated blood lactate level in children after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*; 23: 663–667.
- 86 INVOS Cerebral/Somatic Oximetry.
<http://www.covidien.com/rms/products/cerebral-somatic-oximetry>, Zugriff: 24.06.2015.
- 87 Mittnacht AJC (2010) Near infrared spectroscopy in children at high risk of low perfusion. *Curr Opin Anaesthesiol*; 23: 342–347.
- 88 Owens GE, King K, Gurney JG, Charpie JR (2011) Low Renal Oximetry Correlates With Acute Kidney Injury After Infant Cardiac Surgery. *Pediatr Cardiol*; 32: 183–188.
- 89 Hazle MA, Gajarski RJ, Aiyagari R, Yu S, Abraham A, Donohue J, Blatt NB (2013) Urinary biomarkers and renal near-infrared spectroscopy predict intensive care unit outcomes after cardiac surgery in infants younger than 6 months of age. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 146: 861–867.
- 90 Colasacco C, Worthen M, Peterson B, Lamberti J, Spear R (2011) Near-Infrared Spectroscopy Monitoring to Predict Postoperative Renal Insufficiency Following Repair of Congenital Heart Disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 2: 536–540.
- 91 Durandy Y, Rubatti M, Couturier R (2011) Near Infrared Spectroscopy during pediatric cardiac surgery: errors and pitfalls. *Perfusion*; 26: 441–446.

- 92 Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Li S, Kim RW, Koyner JL, Coca SG, Edelstein CL, Shlipak MG, Garg AX, Krawczeski CD (2011) Postoperative Biomarkers Predict Acute Kidney Injury and Poor Outcomes after Pediatric Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol (Journal of the American Society of Nephrology : JASN)*; 22: 1737–1747.
- 93 Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, Syed H, Ali S, Barasch J, Devarajan P (2008) Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*; 3: 665–673.
- 94 Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, Chawla LS, Cruz D, Ince C, Okusa MD (2014) Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int*; 85: 513–521.
- 95 Zheng J-Y, Xiao Y-Y, Yao Y, Han L (2013) Is serum cystatin C an early predictor for acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children? *Kaohsiung J Med Sci*; 29: 494–499.
- 96 Al-Ismaili Z, Palijan A, Zappitelli M (2011) Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application. *Pediatr Nephrol*; 26: 29–40.
- 97 Krawczeski CD, Vandevoorde RG, Kathman T, Bennett MR, Woo JG, Wang Y, Griffiths RE, Devarajan P (2010) Serum cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass. *Clin J Am Soc Nephrol*; 5: 1552–1557.
- 98 Peco-Antic A, Ivanisevic I, Vulicevic I, Kotur-Stevuljevic J, Ilic S, Ivanisevic J, Miljkovic M, Kocev N (2013) Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery. *Clin Biochem*; 46: 1244–1251.
- 99 Hassinger AB, Backer CL, Lane JC, Haymond S, Wang D, Wald EL (2012) Predictive power of serum cystatin C to detect acute kidney injury and pediatric-modified RIFLE class in children undergoing cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med*; 13: 435–440.
- 100 Seitz S, Rauh M, Gloeckler M, Cesnjevar R, Dittrich S, Koch AM (2013) Cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin: biomarkers for acute kidney injury after congenital heart surgery. *Swiss Med Wkly*; 143: w13744.
- 101 Zappitelli M, Krawczeski CD, Devarajan P, Wang Z, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Li S, Bennett MR, Ma Q, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR (2011) Early postoperative serum cystatin C predicts severe acute kidney injury following pediatric cardiac surgery. *Kidney Int*; 80: 655–662.
- 102 Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P (2003) Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol (Journal of the American Society of Nephrology : JASN)*; 14: 2534–2543.

- 103 Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P (2005) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*; 365: 1231–1238.
- 104 Krawczeski CD, Woo JG, Wang Y, Bennett MR, Ma Q, Devarajan P (2011) Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Concentrations Predict Development of Acute Kidney Injury in Neonates and Children after Cardiopulmonary Bypass. *J Pediatr*; 158: 1009–1015.
- 105 Zheng J, Xiao Y, Yao Y, Xu G, Li C, Zhang Q, Li H, Han L (2013) Comparison of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children. *Pediatr Cardiol*; 34: 880–886.
- 106 Miklaszewska M, Korohoda P, Zachwieja K, Mroczek T, Drozd D, Sztefko K, Moczulska A, Pietrzyk JA (2013) Serum interleukin 6 levels as an early marker of acute kidney injury on children after cardiac surgery. *Adv Clin Exp Med*; 22: 377–386.
- 107 Greenberg JH, Whitlock R, Zhang WR, Thiessen-Philbrook HR, Zappitelli M, Devarajan P, Eikelboom J, Kavsak PA, Devereaux PJ, Shortt C, Garg AX, Parikh CR (2015) Interleukin-6 and interleukin-10 as acute kidney injury biomarkers in pediatric cardiac surgery. *Pediatr Nephrol*; 30: 1519–1527.
- 108 Krug A (2006) Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes, Methode des so genannten O₂C (oxygen to see). *Phlebologie*; 36: 300–312.
- 109 LEA Medizintechnik GmbH: Innovative medical technology. <http://www.lea.de/deu/indexd.html>, Zugriff: 15.02.2016.
- 110 Brandes R, Busse R. *Kreislauf In: Physiologie des Menschen*. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (2011) 31., überarb. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg: Seite 582.
- 111 Gandjbakhche AH, Bonner RF, Arai AE, Balaban RS (1999) Visible-light photon migration through myocardium in vivo. *Am J Physiol*; 277: 704.
- 112 Walter B, Bauer R, Krug A, Derfuss T, Traichel F, Sommer N (2002) Simultaneous measurement of local cortical blood flow and tissue oxygen saturation by Near infra-red Laser Doppler flowmetry and remission spectroscopy in the pig brain. *Acta Neurochir Suppl*; 81: 197–199.
- 113 Ghazanfari M, Vogt L, Banzer W, Rhodius U (2002) Reproduzierbarkeit nicht-invasiver Durchblutungsmessung mit der Laser-Doppler-Spektroskopie. *Phys Med Rehab Kuror*; 12: 330–336.
- 114 Albuszies G, Radermacher P, Vogt J, Wachter U, Weber S, Schoaff M, Georgieff M, Barth E (2005) Effect of increased cardiac output on hepatic and intestinal microcirculatory blood flow, oxygenation, and metabolism in hyperdynamic murine septic shock. *Crit Care Med*; 33: 2332–2338.

- 115 Fournell A, Scheeren TW, La Schwarte (2003) Simultaneous assessment of microvascular oxygen saturation and laser-Doppler flow in gastric mucosa. *Adv Exp Med Biol*; 540: 47–53.
- 116 Schwarte LA, Fournell A, van Bommel J, Ince C (2005) Redistribution of intestinal microcirculatory oxygenation during acute hemodilution in pigs. *J Appl Physiol* (1985); 98: 1070–1075.
- 117 Beckert S, Witte MB, Konigsrainer A, Coerper S (2004) The impact of the Micro-Lightguide O2C for the quantification of tissue ischemia in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*; 27: 2863–2867.
- 118 Knobloch K, Lichtenberg A, Pichlmaier M, Mertsching H, Krug A, Klima U, Haverich A (2003) Microcirculation of the sternum following harvesting of the left internal mammary artery. *Thorac Cardiovasc Surg*; 51: 255–259.
- 119 Knobloch K, Lichtenberg A, Pichlmaier M, Tomaszek S, Krug A, Haverich A (2005) Palmar microcirculation after harvesting of the radial artery in coronary revascularization. *Ann Thorac Surg*; 79: 1026–1030.
- 120 Klein KU, Glaser M, Reisch R, Tresch A, Werner C, Engelhard K (2009) The effects of arterial carbon dioxide partial pressure and sevoflurane on capillary venous cerebral blood flow and oxygen saturation during craniotomy. *Anesth Analg (Anesthesia and analgesia)*; 109: 199–204.
- 121 Klein KU, Schramm P, Glaser M, Reisch R, Tresch A, Werner C, Engelhard K (2010) Intraoperative Monitoring of Cerebral Microcirculation and Oxygenation—A Feasibility Study Using a Novel Photo-Spectrometric Laser-Doppler Flowmetry. *J Neurosurg Anesthesiol*; 22: 38–45.
- 122 Jakobsson A, Nilsson GE (1993) Prediction of sampling depth and photon pathlength in laser Doppler flowmetry. *Med Biol Eng Comput*; 31: 301–307.
- 123 Beauvoit B, Evans SM, Jenkins TW, Miller EE, Chance B (1995) Correlation between the light scattering and the mitochondrial content of normal tissues and transplantable rodent tumors. *Anal Biochem*; 226: 167–174.
- 124 Kuchenreuther S, Adler J, Schutz W, Eichelbronner O, Georgieff M (1996) The Erlanger Microlightguide Photometer: a new concept for monitoring intracapillary oxygen supply of tissue—first results and a review of the physiological basis. *J Clin Monit*; 12: 211–224.
- 125 Frank KH, Kessler M, Appelbaum K, Dummler W (1989) The Erlangen micro-lightguide spectrophotometer EMPHO I. *Phys Med Biol*; 34: 1883–1900.
- 126 Bonner R, Nossal R (1981) Model for laser Doppler measurements of blood flow in tissue. *Appl Opt*; 20: 2097–2107.
- 127 Jacques SL (2013) Optical properties of biological tissues: a review. *Phys Med Biol*; 58: R37-R61.
- 128 Ito Y, Kennan RP, Watanabe E, Koizumi H (2000) Assessment of heating effects in skin during continuous wave near infrared spectroscopy. *J biomed opt*; 5: 383–390.

- 129 Beuscher-Willems, B, Schmidt, G. Farbkodierte Dopplersonographie *In: Kursbuch Ultraschall*. Schmidt G, Görg C (2008) 5., überarb. und erw. Aufl. Thieme, Stuttgart: Seite 391.
- 130 Lerolle N, Guerot E, Faisy C, Bornstain C, Diehl J-L, Fagon J-Y (2006) Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med*; 32: 1553–1559.
- 131 Deeg KH, Worle K, Wolf A (2003) Doppler sonographic estimation of normal values for flow velocity and resistance indices in renal arteries of healthy infants. *Ultraschall Med*; 24: 312–322.
- 132 Hoyer PF. Niere *In: Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie*. Hofmann V, Deeg K-H (2005) 3., völlig überarb. und erw. Aufl. Thieme, Stuttgart, New York: Seite 434.
- 133 Keogan MT, Kliwer MA, Hertzberg BS, DeLong DM, Tupler RH, Carroll BA (1996) Renal resistive indexes: variability in Doppler US measurement in a healthy population. *Radiology*; 199: 165–169.
- 134 Wardle SP, Yoxall CW, Weindling AM (2000) Determinants of cerebral fractional oxygen extraction using near infrared spectroscopy in preterm neonates. *J Cereb Blood Flow Metab*; 20: 272–279.
- 135 Fakler U, Pauli C, Hennig M, Sebening W, Hess J (2005) Assumed oxygen consumption frequently results in large errors in the determination of cardiac output. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 130: 272–276.
- 136 Klein KU, Fukui K, Schramm P, Stadie A, Fischer G, Werner C, Oertel J, Engelhard K (2011) Human cerebral microcirculation and oxygen saturation during propofol-induced reduction of bispectral index. *Br J Anaesth*; 107: 735–741.
- 137 Hui WF, Chan, Winnie K Y, Miu TY (2013) Acute kidney injury in the paediatric intensive care unit: identification by modified RIFLE criteria. *Hong Kong Med J*; 19: 13–19.
- 138 Bresolin N, Bianchini AP, Haas CA (2013) Pediatric acute kidney injury assessed by pRIFLE as a prognostic factor in the intensive care unit. *Pediatr Nephrol*; 28: 485–492.
- 139 Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, Charpie JR, Hirsch JC (2010) Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med*; 11: 234–238.
- 140 Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI (2002) Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 123: 110–118.
- 141 Boethig D, Jenkins KJ, Hecker H, Thies W-R, Breyman T (2004) The RACHS-1 risk categories reflect mortality and length of hospital stay in a large German pediatric cardiac surgery population. *Eur J Cardiothorac Surg*; 26: 12–17.

- 142 Neunhoeffler F, Wiest M, Sandner K, Renk H, Heimberg E, Haller C, Kumpf M, Schlensak C, Hofbeck M (2016) Non-invasive measurement of renal perfusion and oxygen metabolism to predict postoperative acute kidney injury in neonates and infants after cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Anaesth*; 117: 623–634.
- 143 Morgan CJ, Zappitelli M, Robertson CM, Alton GY, Sauve RS, Joffe AR, Ross DB, Rebeyka IM (2013) Risk Factors for and Outcomes of Acute Kidney Injury in Neonates Undergoing Complex Cardiac Surgery. *J Pediatr*; 162: 120–127.
- 144 Balaguru D, Bhalala U, Haghghi M, Norton K (2011) Computed tomography scan measurement of abdominal wall thickness for application of near-infrared spectroscopy probes to monitor regional oxygen saturation index of gastrointestinal and renal circulations in children. *Pediatr Crit Care Med*; 12: 8.
- 145 Schnell D, Reynaud M, Venot M, Le Maho, A L, Dinic M, Baulieu M, Ducos G, Terreau J, Zeni F, Azoulay E, Meziani F, Duranteau J, Darmon M (2014) Resistive Index or Color-Doppler Semi-Quantitative Evaluation of Renal Perfusion by Inexperienced Physicians: Results of a pilot study. *Minerva Anesthesiol*; 80: 1273–1281.
- 146 Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, Washburn KK, Moffett BS, Goldstein SL (2008) Ascertainment and Epidemiology of Acute Kidney Injury Varies with Definition Interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol*; 3: 948–954.
- 147 Kavaz A, Ozçakar ZB, Kendirli T, Oztürk BB, Ekim M, Yalçinkaya F (2012) Acute kidney injury in a paediatric intensive care unit: comparison of the pRIFLE and AKIN criteria. *Acta Paediatr*; 101: 9.
- 148 Gil-Ruiz Gil-Esparza, Maite Augusta, Alcaraz Romero, Andrés José, Romero Otero A, Gil Villanueva N, Sanavia Morán E, Rodríguez Sánchez de la Blanca, Ana, Lorente Romero J, Bellón Cano, José María (2014) Prognostic relevance of early AKI according to pRIFLE criteria in children undergoing cardiac surgery. *Pediatr Nephrol*; 29: 1265–1272.
- 149 dos Santos El Halal MG, Carvalho PR. (2013) Acute kidney injury according to pediatric RIFLE criteria is associated with negative outcomes after heart surgery in children. *Pediatr Nephrol*; 28: 1307–1314.
- 150 Askenazi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL (2009) Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol*; 24: 265–274.
- 151 Knowles RL, Bull C, Wren C, Dezateux C (2012) Mortality with congenital heart defects in England and Wales, 1959-2009: exploring technological change through period and birth cohort analysis. *Arch Dis Child*; 97: 861–865.
- 152 Gilboa SM, Salemi JL, Nembhard WN, Fixler DE, Correa A (2010) Mortality resulting from congenital heart disease among children and adults in the United States, 1999 to 2006. *Circulation*; 122: 2254–2263.

- 153 Khairy P, Ionescu-Iltu R, Mackie AS, Abrahamowicz M, Pilote L, Marelli AJ (2010) Changing mortality in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*; 56: 1149–1157.
- 154 Alkandari O, Eddington KA, Hyder A, Gauvin F, Ducruet T, Gottesman R, Phan V, Zappitelli M (2011) Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-center retrospective cohort study. *Crit Care*; 15: R146.
- 155 Baskin E, Saygili A, Harmanci K, Agras PI, Özdemir FN, Mercan S, Tokel K, Saatci U (2005) Acute Renal Failure and Mortality After Open-Heart Surgery in Infants. *Ren Fail*; 27: 557–560.
- 156 Chan K-I, Ip P, Chiu, Clement S W, Cheung Y-f (2003) Peritoneal dialysis after surgery for congenital heart disease in infants and young children. *Ann Thorac Surg*; 76: 1443–1449.
- 157 Sethi SK, Goyal D, Yadav DK, Shukla U, Kajala PL, Gupta VK, Grover V, Kapoor P, Juneja A (2011) Predictors of acute kidney injury post-cardiopulmonary bypass in children. *Clin Exp Nephrol*; 15: 529–534.
- 158 Mammen C, Al Abbas A, Skippen P, Nadel H, Levine D, Collet JP, Matsell DG (2012) Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*; 59: 523–530.
- 159 Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, Hui-Stickle S, Goldstein SL (2006) 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int*; 69: 184–189.
- 160 Watkins SC, Williamson K, Davidson M, Donahue BS (2014) Long-term mortality associated with acute kidney injury in children following congenital cardiac surgery. *Paediatr Anaesth*; 24: 919–926.
- 161 Vives M, Wijeyesundera D, Rao V (2014) Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*; 18: 637–645.
- 162 Rosner MH, Portilla D, Okusa MD (2008) Analytic Reviews: Cardiac Surgery as a Cause of Acute Kidney Injury: Pathogenesis and Potential Therapies. *J Intensive Care Med*; 23: 3–18.
- 163 Patel NN, Rogers CA, Angelini GD, Murphy GJ (2011) Pharmacological therapies for the prevention of acute kidney injury following cardiac surgery: a systematic review. *Heart Fail Rev*; 16: 553–567.
- 164 Park M, Coca SG, Nigwekar SU, Garg AX, Garwood S, Parikh CR (2010) Prevention and treatment of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery: a systematic review. *Am J Nephrol*; 31: 408–418.
- 165 Mao H, Katz N, Ariyanon W, Blanca-Martos L, Adýbelli Z, Giuliani A, Danesi TH, Kim JC, Nayak A, Neri M, Virzi GM, Brocca A, Scalzotto E, Salvador L, Ronco C (2013) Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *Cardiorenal Med*; 3: 178–199.

- 166 Kist-van Holthe tot Echten, J E, Goedvolk CA, Doornaar MB, van der Vorst, M M, Bosman-Vermeeren JM, Brand R, van der Heijden, A J, Schoof PH, Hazekamp MG (2001) Acute renal insufficiency and renal replacement therapy after pediatric cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatr Cardiol*; 22: 321–326.
- 167 Schwartz GJ, Furth SL (2007) Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*; 22: 1839–1848.
- 168 Werner HA, Wensley DF, Lirenman DS, LeBlanc JG (1997) Peritoneal dialysis in children after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 113: 64–70.
- 169 Pedersen KR, Povlsen JV, Christensen S, Pedersen J, Hjortholm K, Larsen SH, Hjortdal VE (2007) Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after surgery for congenital heart disease in children. *Acta Anaesthesiol Scand*; 51: 1344–1349.
- 170 Taylor ML, Carmona F, Thiagarajan RR, Westgate L, Ferguson MA, del Nido, Pedro J, Rajagopal SK (2013) Mild postoperative acute kidney injury and outcomes after surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 146: 146–152.
- 171 Dittrich S, Kurschat K, Dähnert I, Vogel M, Müller C, Alexi-Meskishvili V, Lange PE (2000) Renal function after cardiopulmonary bypass surgery in cyanotic congenital heart disease. *Int J Cardiol*; 73: 173–179.
- 172 Pedersen K (2012) Acute kidney injury in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Eur J Pediatr Surg*; 22: 426–433.
- 173 Brown KL, Ridout DA, Goldman AP, Hoskote A, Penny DJ (2003) Risk factors for long intensive care unit stay after cardiopulmonary bypass in children. *Crit Care Med*; 31: 28–33.
- 174 Gillespie RS, Seidel K, Symons JM (2004) Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration. *Pediatr Nephrol*; 19: 1394–1399.
- 175 Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, Chua AN, Brophy PD, Bunchman TE, Hackbarth R, Somers, Michael J G, Baum M, Symons JM, Flores FX, Benfield M, Askenazi D, Chand D, Fortenberry JD, Mahan JD, McBryde K, Blowey D, Goldstein SL (2010) Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis*; 55: 316–325.
- 176 Sorof JM, Stromberg D, Brewer ED, Feltes TF, Fraser, C D Jr (1999) Early initiation of peritoneal dialysis after surgical repair of congenital heart disease. *Pediatr Nephrol*; 13: 641–645.
- 177 Bokesch PM, Kapural MB, Mossad EB, Cavaglia M, Appachi E, Drummond-Webb JJ, Mee RB (2000) Do peritoneal catheters remove pro-inflammatory cytokines after cardiopulmonary bypass in neonates? *Ann Thorac Surg*; 70: 639–643.

- 178 Bojan M, Gioanni S, Vouhe PR, Journois D, Pouard P (2012) Early initiation of peritoneal dialysis in neonates and infants with acute kidney injury following cardiac surgery is associated with a significant decrease in mortality. *Kidney Int*; 82: 474–481.
- 179 Alkan T, Akçevin A, Türkoglu H, Paker T, Sasmazel A, Bayer V, Ersoy C, Askn D, Aytaç A (2006) Postoperative prophylactic peritoneal dialysis in neonates and infants after complex congenital cardiac surgery. *ASAIO J*; 52: 693–697.
- 180 Sanchez-de-Toledo J, Perez-Ortiz A, Gil L, Baust T, Lines-Palazon M, Perez-Hoyos S, Gran F, Abella RF (2016) Early Initiation of Renal Replacement Therapy in Pediatric Heart Surgery Is Associated with Lower Mortality. *Pediatr Cardiol*; 37: 623–628.
- 181 Petrova A, Mehta R (2006) Near-infrared spectroscopy in the detection of regional tissue oxygenation during hypoxic events in preterm infants undergoing critical care. *Pediatr Crit Care Med*; 7: 449–454.
- 182 CAS Medical Systems, Inc. | Foresight Tissue Oximeter.
<http://www.casmed.com/foresight-tissue-oximeter>, Zugriff: 19.06.2015.
- 183 Bernal NP, Hoffman GM, Ghanayem NS, Arca MJ (2010) Cerebral and somatic near-infrared spectroscopy in normal newborns. *J Pediatr Surg (Journal of pediatric surgery)*; 45: 1306–1310.
- 184 Redfors B, Bragadottir G, Sellgren J, Sward K, Ricksten S-E (2010) Acute renal failure is NOT an "acute renal success"--a clinical study on the renal oxygen supply/demand relationship in acute kidney injury. *Crit Care Med*; 38: 1695–1701.
- 185 Singh P, Ricksten S-E, Bragadottir G, Redfors B, Nordquist L (2013) Renal oxygenation and haemodynamics in acute kidney injury and chronic kidney disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*; 40: 138–147.
- 186 Pittman, RN. Regulation of Tissue Oxygenation (2011) 1st edn. Morgan & Claypool Life Sciences, San Rafael.
- 187 Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A (2004) Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest*; 114: 5–14.
- 188 Evans RG, Gardiner BS, Smith DW, O'Connor PM (2008) Intrarenal oxygenation: unique challenges and the biophysical basis of homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol*; 295: F1259-F1270.
- 189 Sward K, Valsson F, Odencrants P, Samuelsson O, Ricksten SE (2004) Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial. *Crit Care Med*; 32: 1310–1315.
- 190 Aukland K, Johannesen J, Kiil F (1969) In vivo measurements of local metabolic rate in the dog kidney. Effect of mersalyl, chlorothiazide, ethacrynic acid and furosemide. *Scand J Clin Lab Invest*; 23: 317–330.
- 191 Shilliday I, Allison ME (1994) Diuretics in acute renal failure. *Ren Fail*; 16: 3–17.

- 192 Chiravuri SD, Riegger LQ, Christensen R, Butler RR, Malviya S, Tait AR, Voepel-Lewis T (2011) Factors associated with acute kidney injury or failure in children undergoing cardiopulmonary bypass: a case-controlled study. *Paediatr Anaesth*; 21: 880–886.
- 193 Ninet S, Schnell D, Dewitte A, Zeni F, Meziani F, Darmon M (2015) Doppler-based renal resistive index for prediction of renal dysfunction reversibility: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*; 30: 629–635.
- 194 Örmeci T, Alkan-Bozkaya T, Özyüksel A, Ersoy C, Ündar A, Akçevin A, Türkoğlu H (2015) Correlation between cerebral-renal near-infrared spectroscopy and ipsilateral renal perfusion parameters as clinical outcome predictors after open heart surgery in neonates and infants. *Artif Organs*; 39: 53–58.
- 195 Deeg KH. Cardiovascular Diseases Which Influence the Flow in the Extracardial Arteries *In: Doppler sonography in infancy and childhood.* Deeg K-H, Rupprecht T, Hofbeck M (2015) Springer, Cham: Seiten 680-681.
- 196 Molitoris BA, Falk SA, Dahl RH (1989) Ischemia-induced loss of epithelial polarity. Role of the tight junction. *J Clin Invest*; 84: 1334–1339.
- 197 Bude RO, DiPietro MA, Platt JF, Rubin JM, Miesowicz S, Lundquist C (1992) Age dependency of the renal resistive index in healthy children. *Radiology*; 184: 469–473.
- 198 Murat A, Akarsu S, Ozdemir H, Yildirim H, Kalender O (2005) Renal resistive index in healthy children. *Eur J Radiol*; 53: 67–71.
- 199 Vade A, Subbaiah P, Kalbhen CL, Ryva JC (1993) Renal resistive indices in children. *J Ultrasound Med*; 12: 655–658.
- 200 Mostbeck GH, Gossinger HD, Mallek R, Siostrzonek P, Schneider B, Tscholakoff D (1990) Effect of heart rate on Doppler measurements of resistive index in renal arteries. *Radiology*; 175: 511–513.
- 201 Bude RO, Rubin JM (1999) Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology*; 211: 411–417.
- 202 Piggott KD, Soni M, Decampoli WM, Ramirez JA, Holbein D, Fakioglu H, Blanco CJ, Pourmoghadam KK (2015) Acute Kidney Injury and Fluid Overload in Neonates Following Surgery for Congenital Heart Disease. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*; 6: 401–406.
- 203 Kumar M, Sharma R, Sethi SK, Bazaz S, Sharma P, Bhan A, Kher V (2014) Vasoactive Inotrope Score as a tool for clinical care in children post cardiac surgery. *Indian J Crit Care Med*; 18: 653–658.
- 204 Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, Devarajan P (2007) Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care*; 11: R127.


- 205 Portilla D, Dent C, Sugaya T, Nagothu KK, Kundi I, Moore P, Noiri E, Devarajan P (2008) Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*; 73: 465–472.
- 206 Bojan M, Vicca S, Lopez-Lopez V, Mogenet A, Pouard P, Falissard B, Journois D (2014) Predictive performance of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin for dialysis requirement and death following cardiac surgery in neonates and infants. *Clin J Am Soc Nephrol*; 9: 285–294.
- 207 Krawczeski CD, Goldstein SL, Woo JG, Wang Y, Piyaphanee N, Ma Q, Bennett M, Devarajan P (2011) Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol*; 58: 2301–2309.
- 208 Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, Dent C, Devarajan P, Edelstein CL (2006) Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*; 70: 199–203.
- 209 Basu RK, Wong HR, Krawczeski CD, Wheeler DS, Manning PB, Chawla LS, Devarajan P, Goldstein SL (2014) Combining Functional and Tubular Damage Biomarkers Improves Diagnostic Precision for Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol*; 64: 2753–2762.
- 210 McQuillen PS, Nishimoto MS, Bottrell CL, Fineman LD, Hamrick SE, Glidden DV, Azakie A, Adatia I, Miller SP (2007) Regional and central venous oxygen saturation monitoring following pediatric cardiac surgery: concordance and association with clinical variables. *Pediatr Crit Care Med*; 8: 154–160.

V ANHANG

A) Informations- und Aufklärungsschreiben mit Einverständnisformular

Version 1.0
Januar 2013

O2C Nierenperfusion-Studie



Universitätsklinikum Tübingen
KLINIK FÜR KINDER- UND
JUGENDMEDIZIN
Gesellschaft
Prof. Dr. med. I. Krieglroh-Mann
Dipl.-Kfm. W. Stübner
www.medizin.uni-tuebingen.de/kinderklinik

Abteilung II
**Abteilung für Kardiologie,
Pulmologie und Intensivmedizin**
Prof. Dr. med. M. Hofbeck
Arztlicher Direktor
Interdisziplinäre pädiatrische Intensivstation
Dr. med. Ch. Fink
Leitender Oberarzt

Patientendaten

Information zur Studie
mit dem Titel
**Renale Messung der Sauerstoffsättigung, der relativen Hämoglobinmenge, des relativen Blutflusses
und der Blutflussgeschwindigkeit mittels Gewebephotospektrometrie bei Säuglingen mit angebore-
nem Herzfehler nach CPB- Vergleich mit der dopplersonographisch gemessenen Nierenperfusion**
für Patienten der pädiatrischen Intensivstation der Universität Tübingen

Liebe Eltern,
Ihr Kind wird am Herzen operiert. Angeborene Herzfehler bei Säuglingen bringen ein Risiko für eine Schädigung der Nieren mit sich. Aufgrund der Erfolge bei der Operation, so sich früh schon Operationen an der Herz-Lungen-Transplantation, welche intensivmedizinische Behandlung nötig machen, welche wiederum mit der Gefahr der Minderversorgung der Nieren mit Blut oder Sauerstoff mit sich bringen kann. Unter anderem kann es nach Operationen an der Herz-Lungen-Maschine zu einem passageren Nierenversagen kommen, welches unter Umständen auch ein Nierentransplantat (Dialyse) nötig macht.
Wir legen Ihrem Baby für unsere Messungen zu 3 Zeitpunkten (zum Zeitpunkt vor OP, 0-24 und 24-48 Stunden postoperativ) einen kleinen *Lassfühler* an verschiedenen Stellen Rückens auf die Haut. Aus diesem Sensor wird weißes Licht und ein Lasersignal in das umliegende Gewebe abgegeben, das wenige Millimeter tief eindringt. Das zurückkehrende Signal wird in einem Computer analysiert und gibt Aufschluss über die Durchblutung und den Blutfluss des direkt darunter liegenden Gewebes.
Die Untersuchung ist für Ihr Kind ohne Risiko und ohne Schmerzen und dauert ungefähr 10 bis 15 Minuten. Sie können selbstverständlich gerne dabei sein, wenn Sie dies wünschen. Bei einer Nichtteilnahme entstehen Ihnen und Ihrem Kind keine Nachteile. Die Daten werden pseudonymisiert und unter Berücksichtigung des Datenschutzes ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken benutzt.

© Neunhoeffer - confidential Seite 1 von 3

Version 1.0
Januar 2013

O2C Nierenperfusion-Studie

Die Einverständniserklärung kann jederzeit ohne Angaben von Gründen von Ihnen widerrufen werden, ohne dass Ihrem Kind dadurch Nachteile entstehen.

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie Ihre Zustimmung zur Teilnahme Ihres Kindes an unserer Studie geben würden.

Welches Risiko besteht für mich/mein Kind?
In Rahmen dieser Studie werden an Ihrem Kind keine zusätzlichen Untersuchungen vorgenommen.
Wie werden die Daten geschützt?
Um der Gefahr von Datenmissbrauch vorzubeugen, werden alle Untersuchungsdaten mit einem PSEUDONYM (ohne Namen) aufbewahrt und ausgewertet. Das heißt, dass die Untersuchungsdaten eine zufällige Nummer erhalten und danach nicht mehr festzustellen ist, von wem diese Daten stammen.
Welcher Nutzen entsteht aus diesen Untersuchungen?
Für die aktuelle Therapie Ihres Kindes entsteht jedoch durch die Studie kein unmittelbarer persönlicher Vorteil.

Kontaktadressen:
Leiter der klinischen Prüfung:
Dr. med. F. Neunhoeffer,
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Abteilung für Kardiologie, Pulmologie und Intensivmedizin,
Hoppe-Seyler-Str. 1, 72076 Tübingen
Tel: 07071-2983781
E-mail: felix.neunhoeffer@med.uni-tuebingen.de

© Neunhoeffer - confidential Seite 2 von 3



Universitätsklinikum Tübingen

KLINIK FÜR KINDER- UND
JUGENDMEDIZIN

Geschäftsleitung
Prof. Dr. med. I. Krägeloh-Mann
Dipl.-Kfm. W. Stäbler

www.medizin.uni-tuebingen.de/kinderklinik/

Patientendaten

Abteilung II

**Abteilung für Kardiologie,
Pulmologie und Intensivmedizin**

Prof. Dr. med. M. Hofbeck
Ärztlicher Direktor

Interdisziplinäre pädiatrische Intensivstation

Dr. med. Ch. Fink
Leitender Oberarzt

Einverständnis zur Studie (Eltern)

mit dem Titel

Renale Messung der Sauerstoffsättigung, der relativen Hämoglobinmenge, des relativen Blutflusses und der Blutflussgeschwindigkeit mittels Gewebephotospektrometrie bei Säuglingen mit angeborenem Herzfehler nach CPB – Vergleich mit der dopplersonographisch gemessenen Nierenperfusion

Name des Kindes:

*Hiermit erkläre ich mein Einverständnis, dass mein Kind an dieser Studie teilnimmt.
Ich wurde über Methoden und Risiken der Teilnahme informiert.*

Mir/uns ist bekannt, dass ich die Einverständniserklärung jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen kann, ohne dass unserem Kind dadurch Nachteile entstehen.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Einverständniserklärung und meine Adresse in der Kinderklinik verschlossen und verschlüsselt aufbewahrt werden.

Für weitere Informationen würde das Studienteam unter Umständen gerne noch einmal zu einem späteren Zeitpunkt mit den Studienteilnehmern Kontakt aufnehmen.

*Das Informationsblatt habe ich gelesen und ich hatte ausreichend Zeit, mir diese Entscheidung zu überlegen.
Alle meine Fragen zur Studie wurden beantwortet. Eine Kopie des Informationsblattes und der Einverständniserklärung habe ich erhalten.*

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift der / des Erziehungsberechtigten

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift der / des Erziehungsberechtigten

B) Patientenstamblatt

Messung 1	Datum/Uhrzeit:
Demographische Daten	
Patientennummer:	
Geschlecht:	
Alter:	
Kreislaufparameter	
SpO ₂ :	
Hb:	
Nierenfunktionsparameter	
Serumkreatinin vor OP:	
O2C-Parameter	
Niere re rSO ₂ :	
Niere re rrHb:	
Niere re rrVelo:	
Niere re rrFlow:	
Niere li rSO ₂ :	
Niere li rrHb:	
Niere li rrVelo:	
Niere li rrFlow:	
Besonderheiten:	

Messung 2	Datum/Uhrzeit:
Blutwerte	
Serumkreatinin zum Messzeitpunkt:	
max. Serumkreatinin:	
max. HAST:	
Nierenfunktionsparameter	
pRIFLE (eCCl):	
pRIFLE (Urin):	
Niere rechts RRI:	
Niere links RRI:	
O2C-Parameter	
Niere re rSO ₂ :	
Niere re rrHb:	
Niere re rrVelo:	
Niere re rrFlow:	
Niere li rSO ₂ :	
Niere li rrHb:	
Niere li rrVelo:	
Niere li rrFlow:	
Besonderheiten:	
Demographische Daten	
Patientennummer:	
Alter:	
Gewicht:	
Größe:	
Diagnose:	
Operationsverfahren:	
RACHS-1:	
CPB:	
Zeit nach OP:	
Kreislaufparameter	
Systolischer BD:	
Diastolischer BD:	
MAD:	
BGA-Parameter	
pH:	
SaO ₂ :	
Hb:	
Laktat:	
ScvO ₂ :	
Vasoreactive-Inotropic-Score:	
Dopamin:	
Dobutamin:	
Suprenenin:	
Atenolol:	
Corotrop:	
Vasopressin:	

Messung 3

Datum/Uhrzeit:

Demographische Daten

Patientennummer:

Alter:

Zeit nach OP:

Kreislaufparameter

Systolischer BD:

Diastolischer BD:

MAD:

BGA-Parameter:

pH:

SaO₂:

Hb:

Laktat:

ScvO₂:

Vasoactive-Inotropic-Score:

Dopamin:

Dobutamin:

Suprenenin:

Arterenol:

Corotrop:

Vasopressin:

ECMO Ja/ Nein:

Todesfall Ja/Nein:

Blutwerte

Serumkreatinin zum Messzeitpunkt:

Nierenfunktionsparameter

Urinmenge (48h postoperativ):

pRIFLE (eCCI):

pRIFLE (Urin):

Niere re RRI:

Niere li RRI:

Dialyse Ja/Nein:

Dialyseverfahren:

O2C-Parameter

Niere re rSO₂:

Niere re rrHb:

Niere re rrVelo:

Niere re rrFlow:

Niere li rSO₂:

Niere li rrHb:

Niere li rrVelo:

Niere li rrFlow:

Besonderheiten:

VI ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

Diese Arbeit wurde in der Abteilung II - Kinderkardiologie, Pulmologie, Intensivmedizin der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. M. Hofbeck durchgeführt.

Die Konzeption der Studie und der Entwurf des Prüfplans für die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums Tübingen (571/2012BO1) zur Erlaubnis der klinischen Studiendurchführung erfolgte durch Dr. F. Neunhoeffer, Oberarzt der Abteilung II - Kinderkardiologie, Pulmologie, Intensivmedizin und Prof. Dr. M. Hofbeck, Chefarzt der Abteilung II - Kinderkardiologie, Pulmologie, Intensivmedizin der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen.

Die Aufklärung der Eltern der Patienten, die bei Zustimmung folgende Rekrutierung der Patienten, die klinische Durchführung aller Messungen (nach Einarbeitung durch Dr. F. Neunhoeffer) und die Dokumentation der patientenbezogenen Daten erfolgten eigenständig durch mich.

Die Abnahme periphervenöser Blutproben und arterieller sowie zentralvenöser Blutgasanalysen wurde im Rahmen von Routinekontrollen von Ärzten der pädiatrischen Intensivstation und der Kinderkardiologischen Normalstation der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt und die Laborwerte wurden im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen generiert. Die Auswertung der Daten des O2C-Gerätes erfolgte eigenständig durch mich.

Die statistische Auswertung und die Erstellung aller Grafiken erfolgte nach Anleitung durch Dr. F. Neunhoeffer selbständig durch mich.

Ich versichere, dass ich das vorliegende Manuskript selbständig verfasst habe und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet habe.

Tübingen, den 19. Januar 2017

VII VERÖFFENTLICHUNGEN

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

Posterpräsentationen:

A) Postoperative Bestimmung der Sauerstoffsättigung, des Blutflusses und der Hämoglobinmenge im Nierengewebe bei Säuglingen mit angeborenem Herzfehler nach Operationen an der Herz-Lungen-Maschine. Korrelation mit dem Auftreten einer akuten Nierenschädigung.

F. Neunhoeffer, M. Wiest, Ch. Fink, M. Hofbeck. 13. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, 4.-6. Dezember 2013, Leipzig.

B) Non-invasive measurement of renal hemodynamics and renal oxygen metabolism to predict postoperative acute kidney injury following repair or neonatal palliation of congenital heart disease.

F. Neunhoeffer, E. Heimberg, M. Wiest, K. Sandner, Ch. Fink, M. Kumpf, M. Hofbeck. 7th World Congress on Pediatric Intensive and Critical Care, 4-7 May 2014, Istanbul, Turkey.

Paper:

C) Non-invasive measurement of renal perfusion and oxygen metabolism to predict postoperative acute kidney injury in neonates and infants after cardiopulmonary bypass surgery.

Neunhoeffer F, Wiest M, Sandner K, Renk H, Heimberg E, Haller C, Kumpf M, Schlensak C, Hofbeck M (Nov. 2016) *Br J Anaesth*; 117:623-634.

VIII DANKSAGUNG

Mein größter Dank gilt allen Kindern, die als Patienten an der durchgeführten klinischen Studie teilgenommen haben und deren Eltern, die sich in einer solch schweren Phase in der Klinik die Zeit für die Aufklärung und die Messungen genommen haben.

Ich danke ganz besonders Dr. F. Neunhoeffer für den Studienentwurf, für die Einführung in die verwendete Messmethodik und die umfassende fachliche Betreuung während der klinischen Durchführung der Studie und während der Theoriephase. Vielen Dank für die Unterstützung mit wertvollen, zielführenden Tipps und Anregungen, die mir die Vorgehensweise in der medizinischen Forschung nähergebracht haben.

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. M. Hofbeck für die Schaffung der Voraussetzungen für die Durchführung der klinischen Studie und die Unterstützung bei der Durchführung der Messungen am Patienten.

Auch den Oberärzten der pädiatrischen Intensivstation möchte ich für ihre Unterstützung bei der praktischen Durchführung der Messungen am Patienten und für die Bereitstellung ihres Büros als Ort zur Datenauswertung danken. Mein Dank gilt ebenfalls dem Pflegepersonal der pädiatrischen Intensivstation und der Kinderkardiologischen Normalstation, das mich bei der praktischen Durchführung der klinischen Messungen durch Schaffung optimaler Untersuchungsbedingungen unterstützt hat.

Ich danke Edith und Norbert Huel für das Korrekturlesen meiner Dissertationsschrift.

Ich sage vielen Dank an meine Familie und meinen Freund Moritz für die emotionale Unterstützung und Geduld während der Durchführung der Studie und der Fertigstellung meiner Doktorarbeit.