

Diplomarbeit

**Intraoperative Hypotension in der Kardiochirurgie
und die postoperative Entwicklung von akutem
Nierenversagen (AKI)**

eingereicht von

Alexander Kaiser

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Anästhesiologie und
Intensivmedizin 2**

unter der Anleitung von

**Dr.med. univ. Dr.scient.med. Nikolaus Schreiber
Univ. OA Priv.-Doz. Dr.med. univ. Michael Schörghuber**

Graz, 11.06.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 11.06.2025

Alexander Kaiser eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich meinen aufrichtigen Dank an all jene richten, die mich während der Anfertigung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, meinen Freunden und meiner Freundin, die mich stets mit viel Geduld, Motivation und Unterstützung begleitet haben. Ihr Rückhalt war für mich in jeder Phase dieser Arbeit von unschätzbarem Wert.

Ein herzliches Dankeschön richte ich auch an meine Betreuer, Herrn Dr. Nikolaus Schreiber und Herrn Dr. Michael Schörghuber, OA. Ihre fachliche Expertise, ihre wertvollen Anregungen und ihre stetige Unterstützung haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein besonderer Dank gilt zudem meinem Kollegen Paul Knauseder, mit dem ich gemeinsam an dem zugrunde liegenden Programm gearbeitet habe. Die enge Zusammenarbeit, sein Engagement und sein technisches Know-how haben diese Arbeit maßgeblich bereichert.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Dr. Simon Orlob bedanken, der uns das Grundprogramm zur Verfügung gestellt hat und uns stets tatkräftig mit seiner fachlichen Unterstützung beim Programmieren zur Seite stand.

Allen genannten Personen gilt mein tiefster Dank für ihre Unterstützung und ihren Beitrag zu dieser Arbeit.

Zusammenfassung in Deutsch

Zweck:

Die akute Nierenschädigung (AKI) ist ein häufiges Problem in der Kardiochirurgie, von der bis zu 30% der Patient*innen nach einem kardiochirurgischen Eingriff betroffen sind. Ein wesentlicher Risikofaktor hierfür ist die Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM). Während der Operation mit HLM kommt es häufig zu einem Abfall des mittleren arteriellen Drucks (MAD), was zu einer Minderperfusion der Niere und folglich zu AKI führen kann. Da AKI nicht kausal behandelt werden kann, sollte der Fokus auf der Prävention liegen, einschließlich des Managements eines adäquaten MAD.

Methoden:

Wir führten eine retrospektive Datenanalyse mit 161 Pat. durch, welche im Jahr 2019 am LKH-Universitäts-Klinikum Graz einen kardiochirurgischen Eingriff mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine hatten. Die primäre Fragestellung war, welche Auswirkungen intraoperative Hypotonie während der HLM-Zeit auf die Entstehung postoperativer AKI, definiert nach KDIGO-Kriterien, hat. Als Surrogatparameter für die Schwere der intraoperativen Hypotension wählten wir Cut-Offs von 65 und 70 mmHg und berechneten während der HLM-Zeit die Area under the Curve (AUC) und den Time-Weighted-Average (TWA). Diese Parameter wurden dann zwischen Patient*innen mit und ohne AKI verglichen und weiterführend erstellten wir logistische Regressionsmodelle, um die Abhängigkeit der postoperativen AKI von den errechneten Risikoparametern zu quantifizieren.

Ergebnisse:

Von den 161 eingeschlossenen Pat. entwickelten 49 (30,43%) eine postoperative AKI. Patient*innen mit postoperativer AKI zeigten höhere mediane Werte der AUC₆₅ (703.05 (Interquartilsabstand IQA: 430.74-1078.63) vs. 569.69 (IQA: 287.33-831.60), $p=0.056$), AUC₇₀ (1083.19 (IQA:794.56-1638.52) vs. 982.17 (IQA:535.70-1336.71), $p=0.033$), TWA₆₅ (6.42 (IQA:4.34-9.39) vs. 5.85 (IQA:3.65-8.30), $p=0.172$), TWA₇₀ (10.98 (IQA:8.58-14.37) vs. 9.89 (IQA:7.05-12.90), $p=0.293$). Ein 1 mmHg*min Anstieg der AUC ergab eine Odds Ratio (OR) für die Entwicklung einer postoperativen AKI von 1.0 (KI: 1.0-1.001) für AUC₆₅ und AUC₇₀ ($p=0.318$ bzw. 0.190). Ein 1 mmHg Anstieg des TWA resultierte in ORs

von 1.032 (KI: 0.958-1.113, $p=0.405$) für TWA65 und 1.037 (KI: 0.970-1.107, $p=0.286$) für TWA70.

Conclusio:

Zusammenfassend zeigte die Studie, dass die Surrogatparameter für die Schwere der intraoperativen Hypotonie bei PatientInnen., die eine postoperative AKI entwickelten, höher waren, dieser Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant war. Weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen sind notwendig, um Assoziationen und Risikofaktoren für die postoperative AKI zu identifizieren, deren Kausalität mit resultierender Behandlungsoption in weiteren prospektiven Projekten etabliert werden kann.

Abstract in Englisch

Purpose:

Acute kidney injury (AKI) is a common issue in cardiac surgery, affecting up to 30% of patients after a cardiac surgical procedure. A significant risk factor for AKI is the use of cardiopulmonary bypass (CPB). During operations involving CPB, mean arterial pressure (MAP) often decreases, leading to reduced renal perfusion and subsequent AKI. Since AKI cannot be causally treated, the focus should be on prevention, including managing adequate MAP.

Methods:

We conducted a retrospective data analysis of 161 patients who underwent cardiac surgery with CPB at the LKH University Hospital Graz in 2019. The primary research question was to assess the impact of intraoperative hypotension during CPB on the development of postoperative AKI, as defined by the KDIGO criteria. We selected cutoff points of 65 and 70 mmHg as surrogate parameters for the severity of intraoperative hypotension and calculated the Area Under the Curve (AUC) and the Time-Weighted Average (TWA) during the CPB period. These parameters were compared between patients with and without AKI, and logistic regression models were developed to quantify the dependency of postoperative AKI on the calculated risk parameters.

Results:

Of the 161 patients included, 49 (30.43%) developed postoperative AKI. Patients with postoperative AKI had higher median values of AUC₆₅ (703.05 (Interquartile range IQR: 430.74-1078.63) vs. 569.69 (IQR: 287.33-831.60), $p=0.056$), AUC₇₀ (1083.19 (IQR: 794.56-1638.52) vs. 982.17 (IQR: 535.70-1336.71), $p=0.033$), TWA₆₅ (6.42 (IQR: 4.34-9.39) vs. 5.85 (IQR: 3.65-8.30), $p=0.172$), and TWA₇₀ (10.98 (IQR: 8.58-14.37) vs. 9.89 (IQR: 7.05-12.90), $p=0.293$). A 1 mmHg*min increase in AUC resulted in an odds ratio (OR) of 1.0 (CI: 1.0-1.001) for developing postoperative AKI for both AUC₆₅ and AUC₇₀ ($p=0.318$ and 0.190 , respectively). A 1 mmHg increase in TWA resulted in ORs of 1.032 (CI: 0.958-1.113, $p=0.405$) for TWA₆₅ and 1.037 (CI: 0.970-1.107, $p=0.286$) for TWA₇₀.

Conclusion:

In summary, the study showed that surrogate parameters for the severity of intraoperative hypotension were higher in patients who developed postoperative AKI, although this difference was not statistically significant. Further investigations with larger sample sizes are necessary to identify associations and risk factors for postoperative AKI, whose causality and potential treatment options can be established in future prospective studies.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	1
ZUSAMMENFASSUNG IN DEUTSCH.....	2
ABSTRACT IN ENGLISCH.....	4
ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG.....	9
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	11
TABELLENVERZEICHNIS	12
1 EINLEITUNG.....	13
1.1 AKI IN DER KARDIOCHIRURGIE	13
1.1.1 DEFINITION AKI	13
1.1.2 SYMPTOME/KLINIK AKI	13
1.1.3 STADIENEINTEILUNG AKI	14
1.1.4 EPIDEMIOLOGIE AKI IN DER KARDIOCHIRURGIE	15
1.1.5 RISIKOFAKTOREN POSTOPERATIVE AKI	15
1.1.6 URSACHEN FÜR AKI.....	16
1.1.7 PATHOPHYSIOLOGIE AKI IN DER KARDIOCHIRURGIE.....	18
1.1.8 DIAGNOSTIK AKI	21
1.1.9 MANAGEMENT ZUR PRÄVENTION VON POSTOPERATIVER AKI IN DER KARDIOCHIRURGIE	27
2 MATERIAL UND METHODEN.....	45
2.1 RATIONALE	45
2.2 STUDIENZIELE – OBJECTIVES	45
2.2.1 ETHIKKOMMISSION	46
2.2.2 HAUPTZIELE - PRIMARY OBJECTIVES	46
2.2.3 NEBENZIELE - SECONDARY OBJECTIVES	46
2.3 STUDY ENDPOINTS / ASSESSMENTS - ENDPUNKTE/AUSWERTUNGEN	46

2.3.1	HAUPTZIELGRÖßE	46
2.3.2	NEBENZIELGRÖßEN	47
2.4	STUDIENDESIGN	47
2.4.1	STUDIENTYP	47
2.4.2	FALLZAHL	47
2.4.3	STUDY POPULATION – STUDIENPOPULATION – PATIENTENAUSWAHL	48
2.5	INTERVENTION	49
2.6	MATERIAL & METHODEN	50
2.6.1	VERWENDETE DATEN	50
2.6.2	STATISTISCHE ANALYSE	51
2.6.3	ETHISCH-RECHTLICHE ASPEKTE	51
2.7	NUTZEN/RISIKO-VERHÄLTNIS	51
2.8	DATENSCHUTZ & DATENMANAGEMENT	52
2.9	FINANZIERUNG	52
2.10	DATENVERARBEITUNG MITTELS JUPYTERLAB (PYTHON)	52
2.10.1	AREA UNDER THE CURVE (AUC)	53
2.10.2	TIME-WEIGHTED-AVERAGE (TWA)	53
2.10.3	GRAPHISCHE DARSTELLUNG	54
3	<u>ERGEBNISSE – RESULTATE MIT GRAPHISCHEN DARSTELLUNGEN</u>	55
3.1	ERGEBNIS DES OUTCOME AKI	55
3.2	DESKRIPTIVE STATISTIK	56
3.2.1	TEST AUF NORMALVERTEILUNG	56
3.2.2	VERGLEICH DER DEMOGRAPHISCHEN DATEN UND AUSGANGSCHARAKTERISTIKA DER GRUPPEN AKI UND No-AKI	61
3.2.3	AUSGANGSCHARAKTERISTIKA UND DEMOGRAPHISCHE DATEN	67
3.3	SCHLIEßENDE STATISTIK	68
3.3.1	TEST AUF NORMALVERTEILUNG	69
3.3.2	VERGLEICH AKI-GRUPPE UND No-AKI-GRUPPE AUC UND TWA	72
3.3.3	UNIVARIABLE LOGISTISCHE REGRESSION	78
3.3.4	ODDS RATIOS UND KONFIDENZINTERVALLE	79
3.3.5	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	81
4	<u>DISKUSSION</u>	83

4.1	BEANTWORTUNG DER FORSCHUNGSFRAGE	83
4.2	LIMITATIONEN	84
4.3	CONCLUSIO	85
	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>87</u>

Abkürzungen und deren Erklärung

ACE: Angiotensin Converting Enzyme

AKI: Acute Kidney Injury (akutes Nierenversagn/ akute Nierenschädigung)

AUC: Area under the Curve

AUC65: Area under the Curve für den Cut-Off MAD von 65 mmHg

AUC70: Area under the Curve für den Cut-Off MAD von 70 mmHg

AUROC: Area under Receiver Operating Curve

CCC: Centricity Critical Care

CKD: Chronic Kidney Disease (=Chronische Nierenerkrankung)

CRP: C-reaktives Protein

DO₂: Sauerstoffangebot

EF: Ejektionsfraktion

ESC: European Society of Cardiology

GDHT: Goal directed haemodynamic Therapy (zielgerichtete hämodynamische Therapie)

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate

HB: Hämoglobin

HbA1c: glykiertes Hämoglobin

HLM: Herz-Lungen-Maschine

HR: Hazard Ratio

i.v.: intravenös

IABP: Intraaortale Ballonpumpe

ICU: Intensive Care Unit (Intensivstation)

intraop.: intraoperative

IQA: Interquartilsabstand/**IQR:** Interquartilrange (Q1-Q3)

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcome

KI: Konfidenzintervall

LOS: Length of Stay (=Aufenthaltsdauer)

MAD: Mittlerer arterieller Druck

MD: Median

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease (Formel zur Schätzung der GFR)

NaCl: Natriumchlorid (=Kochsalz)

Nephrotox: nephrotoxisch

NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NO: Stickstoffmonoxid
NSAR: Nicht steroidale Anti Rheumatika
OP: Operation
OR: Odds Ratio
PAE: Pulmonalarterienembolie
Pat.: Patient*innen
PCI: perkutane koronare Intervention
PICCO: Pulse Contour Cardiac Output
postop.: postoperativ
präop.: präoperativ
prox.: proximal
RAAS: Renin Angiotensin Aldosteron System
RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
ROS: Reaktive Sauerstoff (=Oxygen) Spezies
RPGN: Rapid Progressive Glomerulonephritis
RR: Relatives Risiko
SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrom
SLE: Systemischer Lupus Erythematodes
TIMP-2 x IGFBP7: nsulin-like growth factor-binding-protein 7 x tissue inhibitor of metalloproteinases-2
TAVI: Transkatheter-Aortenklappen-Implantation
TIVA: Totale intravenöse Anästhesie
TWA: Time-Weighted-Average
TWA65: Time-Weighted-Average für den Cut-Off MAD von 65 mmHg
TWA70: Time-Weighted-Average für den Cut-Off MAD von 70 mmHg
VExUS: Venous Excess Ultrasound Score
vs.: versus
ZVD: Zentralvenöser Druck

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Organigramm Studienpopulation.....	49
Abbildung 2: Ergebnis-Plot für MAD-Verlauf	54
Abbildung 3: Outcome Tabelle.....	56
Abbildung 4: Histogramm Alter	58
Abbildung 5: Histogramm HB präop.	58
Abbildung 6: Histogramm LOS (Length of Stay)	59
Abbildung 7: Histogramm HLM-Zeit.....	59
Abbildung 8: Histogramm CRP präop.....	60
Abbildung 9: Altersverteilung AKI/No-AKI	61
Abbildung 10: Boxplot präoperatives Hämoglobin AKI/No-AKI	62
Abbildung 11: Boxplot HLM-Zeit AKI/No-AKI	63
Abbildung 12: Boxplot LOS AKI/No-AKI	64
Abbildung 13: Boxplot CRP AKI/No-AKI.....	65
Abbildung 14: Balkendiagramm Geschlechterverteilung AKI/No-AKI	66
Abbildung 15: Balkendiagramm Rauchverhalten AKI/No-AKI	66
Abbildung 16: Alkoholkonsum AKI/No-AKI	67
Abbildung 17: QQ-Plot AUC65.....	70
Abbildung 18: QQ-Plot AUC70.....	70
Abbildung 19: QQ-Plot TWA65	71
Abbildung 20: QQ-Plot TWA70	72
Abbildung 21: Boxplot AUC65 AKI/No-AKI.....	74
Abbildung 22: Boxplot AUC70 AKI/No-AKI.....	75
Abbildung 23: Boxplot TWA65 AKI/No-AKI	76
Abbildung 24: Boxplot TWA70 AKI/No-AKI	78
Abbildung 25: Logistische Regression TWA65	79
Abbildung 26: Forest-Plot Odds-Ratios TWA65/70.....	80

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: AKI-Stadieneinteilung.....	14
Tabelle 2: Risikofaktoren postop. AKI.....	16
Tabelle 3: Ursachen AKI	17
Tabelle 4: Neue Biomarker AKI	26
Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien.....	49
Tabelle 6: Outcome-Tabelle AKI Stadien	56
Tabelle 7: Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung.....	57
Tabelle 8: Demographische Daten und Ausgangscharakteristika	68
Tabelle 9: Shapiro-Wilk-Test TWA65/TWA70	69
Tabelle 10: Mann-Whitney-U-Test Ergebnisse	73
Tabelle 11: AUC65 Vergleich AKI-Gruppe/No-AKI-Gruppe.....	73
Tabelle 12: AUC70 Vergleich AKI-Gruppe/No-AKI-Gruppe.....	74
Tabelle 13: TWA65 Vergleich AKI-Gruppe/No-AKI-Gruppe	76
Tabelle 14: TWA70 Vergleich AKI-Gruppe/No-AKI-Gruppe	77
Tabelle 15: OR + KI der Risikoparameter.....	80

1 Einleitung

In meiner Diplomarbeit geht es um die Entwicklung von postoperativer akuter Nierenschädigung (AKI) in der Kardiochirurgie und wie sich intraoperative Hypotension darauf auswirkt. Hypotension ist nur einer von vielen Risikofaktoren, welche zur Entstehung von AKI in der Kardiochirurgie beitragen. Eine akute Nierenschädigung in der Kardiochirurgie ist mit deutlich höherer Kurzzeit- und Langzeit-Mortalität assoziiert.(1) Da für die akute Nierenschädigung keine kausale Therapie existiert, ist es wichtig bereits die Entstehung zu verhindern. Denn wenn einmal eine AKI vorliegt, kann man nur mehr symptomatisch behandeln. Deshalb möchte ich mich in diesem Kapitel, zusätzlich zu allgemeinen wichtigen Informationen über AKI, vor allem mit Literatur zur Prävention von AKI in der Kardiochirurgie befassen.

1.1 AKI in der Kardiochirurgie

In diesem Kapitel mit seinen Unterpunkten geht es um den Endpunkt (Outcome) der Studie, um das akute Nierenversagen, bzw. der etwas passenderen und neueren Bezeichnung der akuten Nierenschädigung oder AKI (Acute Kidney Injury). Außerdem werden Präventionsmaßnahmen zur Verhinderung von AKI in der Kardiochirurgie diskutiert.

1.1.1 Definition AKI

AKI ist definiert als eine akut eintretende, potenziell reversible Einschränkung der Nierenfunktion mit vielen möglichen Ursachen. (2)

Sie ist nach den Kidney-Diseases-Improving-Global-Outcomes (KDIGO)-Kriterien, definiert:

- Ein Anstieg des Serum-Kreatinins um $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden
- Ein Anstieg des Serum Kreatinins um $\geq 1,5$ fache des Baseline-Kreatinin, welches innerhalb der letzten 7 Tage gemessen wurde
- Reduktion der Urinmenge auf $< 0,5$ ml/kg/h für mind. 6 Stunden (2)

1.1.2 Symptome/Klinik AKI

Die Symptome bei der akuten Nierenschädigung sind sehr unspezifisch. Meist liegen die Symptome der verursachenden Grunderkrankung vor. Zu Beginn ist die akute Nierenschädigung oft asymptomatisch, erst wenn die Glomeruläre

Filtrationsrate (GFR) schon deutlich reduziert ist steigen die Retentionsparameter wie z.B. Kreatinin und Harnstoff an.

Es können sowohl polyurische als auch oligurische Verläufe auftreten. Typische Symptome bei manifester Nierenschädigung sind:

- Überwässerung (Ödeme, Anasarka)
- Symptome der Linksherzinsuffizienz wie z.B. Lungenödem
- Hirnödem
- Elektrolytentgleisungen (Hyperkaliämie)
- Metabolische Azidose
- Urämie
- Wasser- und Elektrolytverluste bei polyurischem Verlauf (3)

1.1.3 Stadieneinteilung AKI

Die akute Nierenschädigung kann in drei Stadien unterteilt werden. Kriterien für Stadieneinteilung siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: AKI-Stadieneinteilung

Stadium	Serum-Kreatinin	Urin-Menge
1	1,5-1,9-mal Baseline oder ≥ 0,3 mg/dl Anstieg	< 0,5 ml/kg/h für 6-12h
2	2,0-2,9-mal Baseline	< 0,5 ml/kg/h für ≥ 12h
3	3,0-mal Baseline oder Anstieg Serumkreatinin ≥ 4,0 mg/dl oder Einsatz von Nierenersatztherapie oder Bei Pat. <18J. Reduktion der GFR auf <35 ml/1,73m ²	< 0,3 ml/kg/h für > 24h oder Anurie ≥ 12h

Abkürzungen: Pat. = Patient, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate

Um ein Stadium zu diagnostizieren, muss eines der beiden Kriterien erfüllt sein, wobei das jeweils höhere Stadium gewertet wird. (2)

1.1.4 Epidemiologie AKI in der Kardiochirurgie

AKI ist eine sehr häufige Komplikation in der Kardiochirurgie. Zwei große Meta-Analysen aus dem Jahr 2016 kommen auf nahezu die gleiche Inzidenz von AKI nach einem kardiochirurgischen Eingriff. Demnach entwickeln 22,1% (4) und 22,3% (5) eine akute Nierenschädigung nach einem kardiochirurgischen Eingriff. AKI erhöht die Kurzzeit- und Langzeitmortalität erheblich, weshalb es ein großes Problem in der Kardiochirurgie darstellt. (5-7) Umso wichtiger ist eine frühzeitige Erkennung von Risikopatienten*innen und ein gutes perioperatives Management, um AKI mit all seinen Folgen zu verhindern. (1)

1.1.5 Risikofaktoren postoperative AKI

Zahlreiche Risikofaktoren können die Entstehung von postoperativer akuter Nierenschädigung begünstigen. Risikofaktoren können eingeteilt werden in präoperative, intraoperative und postoperative Risikofaktoren. Das Ziel muss sein, durch Identifikation sowie Prävention dieser Risikofaktoren die Entstehung von AKI zu verhindern. Risikofaktoren für postoperative AKI siehe Tabelle 2. (8, 9)

Tabelle 2: Risikofaktoren postop. AKI

präoperativ	intraoperativ	postoperativ
Vorbestehende Nierendysfunktion	Hypovolämie	Hypovolämie
Diabetes	Renale Ischämie	Renale Ischämie
Herzinsuffizienz	Inflammation	Inflammation
Alter	Erh. intraabdomineller Druck	Erh. intraabdomineller Druck
Sepsis	Verm. kardialer Auswurf (Anästhesie)	Verm. kardialer Auswurf (Anästhesie)
Volumenmangel	Vasodilatation (Anästhesie)	Vasodilatation (Anästhesie)
Leberschaden	Nephrotox. Substanzen	Nephrotox. Substanzen
Nephrotox. Substanzen:	Atheroemboli	Harnobstruktion
Crush Injury	Herz-Lungen-Maschine	Mechanische Beatmung
Anämie	Hypo-/Hyperthermie	Akute Lungenschädigung
Atherosklerose	Hämolyse durch HLM	Schmerz
Abkürzungen: erh.=erhöht, HLM=Herz-Lungen-Maschine, nephrotox.=nephrotoxisch, verm.=vermindert, Nephrotox. Substanzen: ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker, iodiertes Röntgenkontrastmittel, NSAR, Antibiotika, Diuretika		

1.1.6 Ursachen für AKI

Die Ursachen für die akute Nierenschädigung sind sehr vielfältig. Eine Hilfe schafft die Einteilung nach dem Entstehungsort, in prä-renale Ursachen, intra-renale Ursachen und post-renale Ursachen. In Tabelle 3 sind die häufigsten Ursachen nach Entstehungsort mit Beispielen aufgelistet.

Tabelle 3: Ursachen AKI

Ursachen für AKI mit Beispielen	
Ursachen	Beispiele
Prärenal: (verminderte Nierenperfusion)	
Hypovolämie	Übermäßige Verluste: Blutungen, Erbrechen, Durchfall, Verbrennungen, Diuretika-Überdosierung
Verminderter kardialer Auswurf	Herzinsuffizienz, PAE, Herzbeuteltamponade
Systemische Vasodilatation	Sepsis, SIRS, Hepatorenales Syndrom
Renale Vasomodulation	Medikamente (NSAR, ACE-Hemmer/Sartane, Cyclosporin, jodiertes Kontrastmittel), Hepatorenales Syndrom, Hypercalcämie
Intra-renal:	
Vaskulär	Nierenarterienstenose, Arterien/Venen-Cross-Clamping
Glomerulär	Glomerulonephritiden (RPGN, IGA-Nephritis, Vaskulitiden, postinfektiöse GN, SLE, ANCA-assoziierte Vaskulitiden)
Interstitium	Medikamente (Penicillin Analoga, Cephalosporine, Sulfonamide, Aciclovir, Ciprofloxacin, Rifampicin, NSAR, Methotrexat), Infektionen (viral: EBV, HIV, CMV; Bakterien: Streptokokken- und Legionellen Spezies)
Tubulär:	
Ischämisch (prolongierte Hypotension)	Schock, Sepsis, Kardiochirurgische Eingriffe (insbesondere an der HLM)
Exogene Toxine	Röntgenkontrastmittel, Aminoglykoside, Cisplatin, Methotrexat, NSAR, ACE-Inhibitoren, Sartane
Endogene Toxine	Hämolyse-, Rhabdomyolyse-Produkte (Pigment-Nephropathie), Tumor-Lyse-Syndrom, Myelom
Postrenal:	
Extrarenale Obstruktion	Prostata (Hypertrophie, Karzinom), Neurogene Blase, Blasenkarzinom, Zervixkarzinom, Retroperitonealfibrose

Intrarenale Obstruktion	Nephrolithiasis, Kristalle (durch Aciclovir, Indinavir), intrarenale Tumore
--------------------------------	---

Informationen in dieser Tabelle stammen aus den folgenden Quellen: (10-13)

Abkürzungen: ACE=Angiotensin Converting Enzyme, ANCA= Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper, CMV=Cytomegalie-Virus, EBV=Epstein Barr Virus, GN=Glomerulonephritis, HIV= Humanes Immundefizienz-Virus, HLM=Herz-Lungen-Maschine, IGA=Immunglobulin A, NSAR=Nicht steroidale Antirheumatika, PAE=Pulmonalarterienembolie, RPGN=Rapid progressive Glomerulonephritis, SIRS=Systemic Inflammatory Response Syndrom, SLE=Systemischer Lupus Erythematodes

1.1.7 Pathophysiologie AKI in der Kardiochirurgie

Die Pathophysiologie der akuten Nierenschädigung in der Kardiochirurgie ist komplex und vielschichtig. Viele verschiedene pathophysiologische Mechanismen können zu der Entstehung von AKI beitragen. Diese Mechanismen sind Renale Hypoperfusion und Reperfusionsschäden, atheroembolische Events, Nephrotoxische Medikamente, iodiertes Kontrastmittel, sowie Inflammationsprozesse und oxidativer Stress. (1, 14)

- **Hypoperfusion und Reperfusionsschäden**

Die Nieren erhalten 20 % des gesamten kardialen Auswurfs. Das Nierenmark hat besondere Eigenschaften hinsichtlich der Sauerstoffversorgung. Die Glomeruli haben niedrige Sauerstoffpartialdrücke von 10-20 mmHg aber einen hohen metabolischen Umsatz. Somit reagieren sie besonders empfindlich auf Hypoperfusion. Renale Hypoperfusion kann durch intraoperative Hypotension, durch verminderten kardialen Auswurf, Sympathikusaktivierung, vasoaktive Medikamente und Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) auftreten. Besonders Operationen an der HLM stellen ein großes Problem für Minderversorgung der Nieren mit Sauerstoff dar. HLM assoziierte Risikofaktoren sind der nicht pulsatile Fluss, niedriger MAD, Hämodilution, Hämolyseprozesse durch nicht biologische Oberflächen, atheroembolische Events und die Wiedererwärmung mit Reperfusionsschäden. (15)

Die Operation an der HLM führt durch Störung der normalen Autoregulation zu einer renalen Vasokonstriktion, welche in Kombination mit der Hämodilution zu einem verminderten Sauerstoffangebot für die Niere führt. Dies wiederum führt zu tubulärer Schädigung der Niere. (16)

- **Zentralvenöse Stauung durch erhöhten ZVD (Zentralvenöser Druck)**

Obwohl immer über den MAD gesprochen wird, um einen adäquaten Perfusionsdruck der Niere aufrecht zu halten, scheint der Zentralvenöse Druck eine entscheidende Rolle zu spielen, vor allem bei Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion. Durch den erhöhten venösen Druck kommt es zum Rückstau von venösem Blut in die Niere und so zu einer Abnahme der renalen Perfusion mit tubulärer und glomerulärer Schädigung. Zwei rezente Studien zeigten eine deutliche Erhöhung des Risikos für AKI in Zusammenhang mit erhöhtem ZVD (ZVD >12, 16 und 20 mmHg). (17, 18)

Eine retrospektive Analyse von Ostermann et al. aus dem Jahre 2017 untersuchte an 205 Pat. mit erweitertem hämodynamischem Monitoring wie sich der mittlere Perfusionsdruck, errechnet aus der Differenz zwischen MAD und ZVD, auf die Progression von AKI Stadium I zu AKI Stadium III innerhalb eines 12h Zeitraums auswirkte. Dabei kamen sie zu dem Schluss, dass AKI Stadium I Pat. mit einem mittleren Perfusionsdruck <59 mmHg ein signifikant höheres Risiko (48.6% versus 34%, $p=0.0034$) für die Progression zum AKI-Stadium III hatten. Im Vergleich der beiden Variablen des mittleren Perfusionsdrucks zeigte sich ein erhöhter ZVD als Schlüsselfaktor für eine AKI-Progression zum Stadium III (OR 1.08; 95% KI 1.02–1.14; $p = 0.005$), wohingegen der MAD (OR = 0.96, 95% KI = 0.92–1.00, $p = 0.079$) allein kein unabhängiger Risikofaktor war. (19)

- **Atheroembolische Events (Emboli)**

Die meisten Patienten in der Kardiochirurgie leiden an Atherosklerose. Atherosklerotische Läsionen können durch bestimmte kardiochirurgische Techniken (intraaortale Ballonpumpe, Operationen am linken Vorhof, Crossclamping der Aorta) zu embolischen Geschehen führen. Diese Embolien, meist von der Aorta ausgehend können Nierenarterien okkludieren und so zu Ischämien führen. (20)

- **Nephrotoxische Medikamente und Kontrastmittel**

Für das perioperative Management bei kardiochirurgischen Eingriffen kommt eine Vielzahl von Medikamenten zum Einsatz, welche zum Teil auch nephrotoxisch sind. Dazu zählen Antibiotika, NSAR's, Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-

Rezeptor-Blocker und auch Kontrastmittel zur peri- bzw. präoperativen Bildgebung. (1)

NSAR's hemmen durch Blockade von Cyclooxygenasen die Synthese von bestimmten Prostaglandinen. An der Niere führen diese fehlenden Prostaglandine zu einer Vasokonstriktion der afferenten Arteriole und somit zur Abnahme des renalen Blutflusses und der GFR. Besonders alte Patient*innen und Patient*innen mit CKD oder chronischer Herzinsuffizienz sollten keine NSAR's erhalten. (21)

Antibiotika können die Entstehung von akuter Nierenschädigung ebenfalls begünstigen. Darunter die Klasse der Aminoglykoside, Beta-Laktam-Antibiotika und Vancomycin. Durch diese Antibiotika kann es zu einer akuten Tubulus-Nekrose (Aminoglykoside, Vancomycin) sowie zur akuten interstitiellen Nephritis (Vancomycin) kommen. Außerdem kann es durch die Entstehung von Urinkristallen im distalen Tubulus zur Kristall-Nephropathie (Vancomycin, Beta-Laktam-Antibiotika) kommen.(22)

ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sind sehr häufige Medikamente bei kardiochirurgischen Patienten. Obwohl diese Medikamente die Progression von Herzinsuffizienz und CKD verzögern, können sie im intraoperativen Setting durch eine funktionelle Verminderung des Perfusionsdruck in Kombination mit Hypotension zu AKI führen. (23) Deshalb sollten diese Medikamente laut den KDIGO Guidelines bis 48h postoperativ abgesetzt werden. Ein Befolgen dieser Vorgabe zeigte eine Reduktion der tubulären Schädigung anhand von Biomarkern. (24)

Diuretika wie Furosemid, Mannitol und Dopamin (in geringer Dosierung) perioperativ, zeigen keinen positiven Effekt auf die Prävention von AKI in der Kardiochirurgie und könnten durch Hypovolämie sogar nachteilig wirken.(25)

Iodiertes Röntgenkontrastmittel kann, wenn auch noch nicht eindeutig verstanden, über direkte zytotoxische Effekte, parakrine, autokrine und endokrine Faktoren zur Entstehung einer akuten Nierenschädigung beitragen. Dennoch ist die Studienlage kontrovers, einige Studien berichten einen Zusammenhang zwischen iodiertem Kontrastmittel und AKI andere wiederum können keinen signifikanten Unterschied feststellen.(26) Eine rezente Studie im Jahr 2023 fand keinen signifikanten Zusammenhang zwischen iodiertem Kontrastmittel und AKI bei kritisch kranken Patient*innen. (27)

- **Inflammation und oxidativer Stress**

Während kardiochirurgischen Eingriffen kommt es zu systemischen Entzündungsprozessen. Grund dafür ist einerseits der Kontakt des Blutes mit den nicht biologischen Komponenten der HLM. Dies führt zur Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, sowie zur freien Radikalbildung. Diese Ausschüttung von Entzündungsmediatoren und freien Radikalen ist weiters noch von Reperfusionsschäden bei Wiedererwärmung, sowie Hämolyse durch Scherkräfte im HLM-Kreislauf getriggert. Die durch die Immunreaktion gebildeten Entzündungszellen wandern dann in die Niere und führen zu direkter Zellschädigung der Niere, was sich als AKI manifestieren, aber auch zu fortbestehender Nierenschädigung führen kann. (28)

1.1.8 Diagnostik AKI

Für eine genaue und ausführliche Diagnostik der akuten Nierenschädigung gibt es einige wichtige Tests. Die Parameter der Diagnosekriterien, Serum-Kreatinin und Urin-Menge, allein sind nicht ausreichend, um die genaue Ursache der akuten Nierenschädigung bestimmen zu können. Deshalb werden in den folgenden Unterpunkten die diagnostischen Schritte zur Abklärung von AKI beschrieben.

1.1.8.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Der erste Schritt bei neuen Patient*innen ist immer die Anamnese und klinische Untersuchung. Vor allem eine gute klinische Untersuchung kann erste Hinweise auf eine akute Nierenschädigung geben und weitere spezifische Diagnostik einleiten.

In der Anamnese sollen potenziell nephrotoxische Medikamente erfragt werden. Außerdem sollen auch rezeptfreie Substanzen erfragt werden, wie z.B. Nahrungsergänzungsmittel. Weiters sollen auch seltenere Ursachen wie tropische Krankheiten und Kontakt zu Nagetieren (Leptospirose, Hantavirus) erfragt werden. In der klinischen Untersuchung soll besonders auf den Volumenstatus, Herzinsuffizienzzeichen, Infektionen und Sepsis-Symptome geachtet werden. (2) Wichtig ist es auf Schockzeichen wie, verlängerte Rekapillarierungszeit, Tachykardie, Atemfrequenz, Systolischer Blutdruck und kalte Extremitäten, zu achten. Laut einer Studie in den Niederlanden kann durch eine genaue klinische Untersuchung kritisch kranker Patienten AKI mit moderater Genauigkeit (AUROC

0.70, 98.5%KI:0.66-0.74) vorausgesagt werden. Klinische Zeichen, welche relevant mit AKI assoziiert waren, waren in dieser Studie: Tachykardie, subjektive kalte Extremitäten und verlängerte Rekapillarierungszeit am Sternum. (29)

Wie bereits erwähnt sollte der Volumenstatus genau evaluiert werden, unter anderem, weil eine großzügige Flüssigkeitsgabe nicht immer die Prognose der AKI verbessert. Bei einer AKI ausgelöst durch reine Hypovolämie wird die Flüssigkeitsgabe die Nierenfunktion durch den Ausgleich der Hypotonie und Minderperfusion verbessern, hat man es allerdings mit Flüssigkeitsintoleranz-Syndromen, wie z.B. erhöhtem extravaskulärem Lungenwasser, Capillary Leak, intraabdomineller Hypertension und systemischer venöser Stauung zu tun kann eine großzügige Flüssigkeitsgabe mehr Schaden anrichten als Benefit bringen. Durch Prüfung der Volumenreagibilität (z.B. Leg-Raise-Test) können zwar Pat., welche nicht mit einer Erhöhung des kardialen Auswurfs reagieren, identifiziert werden, allerdings garantiert eine vorhandene Volumenreagibilität nicht, dass eine Volumengabe indiziert oder sicher ist. Daher sollte man anstatt nur die Volumenreagibilität, die Volumentoleranz der Pat. evaluieren. Dazu empfiehlt die European Society of Cardiology (ESC) das Volumentoleranz-Konzept. Um die Volumentoleranz der Pat. zu evaluieren kann man den Ultraschall nutzen. So kann man die Bereiche, die eine Flüssigkeitsintoleranz aufweisen schnell und nicht invasiv einsehen und beurteilen. Zu diesen Bereichen zählen die Lunge, Abdomen, sowie das venöse System. Mittels Lungenscans schaut man ob extravaskuläres Lungenwasser vorhanden ist. Im Abdomen kann ein erhöhter intraabdomineller Druck zu venöser Stauung führen. Der intraabdominelle Druck kann indirekt über einen mit Flüssigkeit gefüllten Harnblasenkatheter gemessen werden. In Kombination mit typischen Ultraschallbefunden wie kollabierter Vena Cava inferior, vermehrter intraabdomineller Flüssigkeit und dilatierten Darmschlingen kann der Verdacht auf erhöhten intraabdominellen Druck erhärtet werden. Zur Bestimmung systemischer venöser Stauung hat sich der Venous Excess Ultrasound Score (VExUS) bewährt. Hier wird durch sonographische Bestimmung der Flussprofile der Leber-, Portal-, und Nierenvenen, sowie Größenbestimmung und Kollaps-Index der Vena Cava inferior ein Score für das Ausmaß venöser Stauung bestimmt. Durch das Evaluieren von Flüssigkeitsintoleranzen mittels der Flüssigkeitstoleranzkonzepts, kann eine unnötige, wenn nicht sogar schädliche Volumengabe verhindert werden. (30)

1.1.8.2 Labordiagnostik

Labordiagnostik ist für die Diagnose einer akuten Nierenschädigung unerlässlich. Als Basisdiagnostik dienen das Serum-Kreatinin und die Urinausscheidung, welche die KDIGO-Diagnosekriterien und Stadieneinteilung darstellen. Weiters sind einige neue Biomarker im Fokus der aktuellen Forschung, welche möglicherweise eine schnellere und effektivere Diagnostik ermöglichen.

1.1.8.2.1 Serum-Kreatinin und Urinmenge

Zur Basisdiagnostik der akuten Nierenschädigung und gleichzeitig als Diagnosekriterien dienen das Serum-Kreatinin und die ausgeschiedene Urin-Menge. Um eine AKI zu diagnostizieren, müssen entweder das Serum-Kreatinin ansteigen oder die ausgeschiedene Urinmenge abnehmen.

Stadieneinteilung/Diagnosekriterien siehe Tabelle 1: Stadieneinteilung AKI. Um einen Anstieg des Serum-Kreatinins zu detektieren ist es wichtig einen Baseline-Wert als Referenzwert zu haben. Das Baseline-Kreatinin sollte wenn möglich nicht älter als 7 Tage sein. Leider hat man oft keinen Baseline-Wert, weil die Pat. bereits mit AKI aufgenommen werden und dann schon erhöhte Kreatinin-Werte aufweisen und im Verlauf die Werte wieder sinken. Bei Patienten ohne Chronischer Nierenerkrankung (CKD) könnte man als Baseline auch länger zurückliegende (bis zu einem Jahr) Werte heranziehen, da man davon ausgehen kann, dass der letzte gemessene Wert im Steady State (=Gleichgewicht) war. Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung ist das schwierig, da diese Patienten auch mit einem Serum-Kreatinin von zum Beispiel 2.0 im Steady-State sein könnten. Eine weitere Möglichkeit ist die Abschätzung eines Baseline-Kreatinins mittels der MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Diese Abschätzung ist auch nur möglich, wenn Pat. kein CKD haben. Da CKD oft unerkannt bleibt, kann durch Abschätzen des Baseline-Kreatinins fälschlicherweise ein AKI diagnostiziert werden. (2)

Auch wenn das Serum-Kreatinin als Standard-Parameter zur AKI-Diagnostik verwendet wird, weist es einige physiologische Limitationen auf, welche bei der Diagnostik beachtet werden müssen. Dazu zählen Abweichungen der Leberfunktion, der Muskelmasse, der proximalen Kreatinin-Sekretion, außerdem können bestimmte Diäten und auch variable Formen von extrarenaler Kreatinin-

Clearance die Bestimmung der Nierenfunktion erschweren. Bei Pat. mit verminderter Muskelmasse (z.B. Tumorpatient*innen) zum Beispiel kann das Serum-Kreatinin die GFR überschätzen, während bei Pat. mit vermehrter Muskelmasse (z.B. Kraftsportler) die GFR unterschätzt wird. Bei Pat. mit eingeschränkter Leberfunktion kommt es zu einer verminderten Kreatininproduktion, was die AKI-Diagnose verzögert. Bei kritisch kranken Pat. ist bekannt, dass die Kreatininproduktion stark variiert. Während bei manchen Pat. die Kreatininproduktion ansteigt, kommt es bei anderen wiederum zu einer deutlichen Verminderung des Kreatininanstiegs (vor allem bei Sepsis), was eine rechtzeitige Diagnose verzögern kann. Hinzu kommt noch die Volumensubstitution, welche einen Verdünnungseffekt erzeugen kann und somit zu niedrigeren Kreatininwerten führt, andererseits kann eine Volumenüberladung zu venöser Stauung und somit zur AKI-Progression beitragen. Bei Abnahme der GFR kommt es kompensatorisch zu vermehrter tubulärer Kreatinin-Sekretion und damit zu keinem Anstieg vom Serum-Kreatinin. So kann ein GFR-Abfall von bis zu 50% verschleiert werden. Man nennt dies den Kreatinin-Blinden-Bereich. (31)

Bei schwierigen Verhältnissen bezüglich des Serum-Kreatinins kann die ausgeschiedene Urin-Menge bei der Diagnose AKI helfen. Der Vorteil beim Kriterium der Urin-Menge ist, dass schneller eine Veränderung der Nierenfunktion detektiert werden kann, wenn zum Beispiel die Nierenfunktion null wäre würde ein Anstieg des Serum-Kreatinins mehrere Stunden dauern, die Ausscheidung wird aber direkt reagieren und es kommt zur Oligurie oder Anurie. Das Hauptproblem bei der Urin-Menge ist allerdings die Messung der Urinausscheidung. Vor allem außerhalb von Intensivstationen wird die Urinausscheidung nicht kontinuierlich gemessen. Außerdem kann auch der Einsatz von Diuretika eine falsch hohe Urinmenge verursachen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Diagnosekriterien für AKI sehr zuverlässig sind, vor allem wenn man Serum-Kreatinin und Urin-Menge zur Verfügung hat. Trotzdem muss immer auch die Klinik mit einbezogen werden, um die akute Nierenschädigung nicht zu über- oder unterschätzen. (2)

1.1.8.2.2 Neue Blut- und Urin-Biomarker

Während das Serum-Kreatinin ein zuverlässiger Parameter zur Einschätzung der glomerulären Filtration im Normalzustand ist, ist seine Sensitivität in Phasen des „non-steady-state“ (nicht im Gleichgewicht) vermindert. Bei kardiochirurgischem Patienten*innen oder generell kritisch Kranken kann es aufgrund der massiven Flüssigkeits-Substitution zu Verdünnungseffekten und falsch niedrigen Kreatininwerten kommen, was die Diagnose und somit auch das Outcome verzögert.(32, 33) Deshalb sind viele neue Biomarker im Fokus der aktuellen Forschung, um eine beginnende akute Nierenschädigung zu verhindern oder zumindest frühzeitig intervenieren zu können. Aktuell untersuchte Biomarker mit Beschreibung siehe Tabelle 4.

Tabelle 4: Neue Biomarker AKI

Biomarker	Quelle	Pathophysiologie	Verwendung in Kardiochirurgie	Limitationen
Neutrophil gelatinase associated lipocain	Blut, Urin	Vermehrte Produktion in prox. Tubuli nach ischämischen oder nephrotoxischem Schaden	Früherkennung von AKI	Höhere Spezifität bei Kindern und Erwachsenen ohne CKD
Cystatin C	Blut	Funktioneller Biomarker mit verminderter Clearance bei AKI	Früherkennung von AKI, nicht beeinflusst durch Muskelmasse wie Kreatinin	Kontroverse Studienlage, manche Studien geben niedrigen prädiktiven Wert an
Interleukin-18	Urin	Mediator von ischämischer und inflammatorischer akuter Nierenschädigung in prox. Tubuli	Früherkennung AKI	Wie Cystatin C
Kidney injury molecule-1	Urin	Frühzeitige Expression in prox. Tubuluszellen nach ischämischer Nierenschädigung	Früherkennung AKI	Laut einigen Studien Anstieg erst nach 2-3 Tagen
Tissue Inhibitor of Metalloproteinase und insulin-like growth factor binding protein	Urin	Induziert Zell-Zyklus-Arrest in Tubuluszellen	Früherkennung AKI, bessere Sens. und Spez.	Einige Studien weisen auf niedrige Spezifität hin
C-C motif chemokine ligand 14	Urin	Mediert inflammatorische Nierenschädigung in prox. Tubuli	Sagt persistierendes AKI voraus und die Notwendigkeit für Nierenersatztherapie	Nicht für Früherkennung von AKI geeignet
Informationen dieser Tabelle stammen aus folgenden Quellen: (34-39) Abkürzungen: AKI=Acute Kidney Injury, CKD=Chronic Kidney Disease, Sens.=Sensitivität, Spez.=Spezifität, prox.=proximal				

1.1.9 Management zur Prävention von postoperativer AKI in der Kardiochirurgie

Da es für AKI keine kausale Therapie gibt und die Mortalität und Morbidität nach einer akuten Nierenschädigung deutlich erhöht ist, gilt es die Entstehung von postop. AKI nach kardiochirurgischen Eingriffen zu verhindern bzw. die Inzidenz zu senken, dazu ist ein gutes Management der zugrundeliegenden perioperativen Auslöser unerlässlich und deshalb auch Stand aktueller klinischer Forschung. (1) Das Management zur Risikoreduktion soll bereits vor dem Eingriff begonnen werden, indem der Patient so gut wie möglich auf die Operation vorbereitet wird. Intraoperativ soll dann über adäquates Management von Hämodynamik, Volumenstatus, Temperatur, Hämoglobin, Glucose und Anästhesie die Inzidenz von AKI weiter reduziert werden. Postoperativ kommen wiederum neue Risikofaktoren hinzu, welche identifiziert und behandelt werden müssen, um so eine postoperative AKI zu verhindern. (40) In diesem Kapitel werden wichtige Punkte für die Prävention von AKI diskutiert.

1.1.9.1 Präoperatives Management

Im Rahmen des präoperativen Managements gilt es die Pat. bestmöglich auf die Operation vorzubereiten. In diesem Kapitel werden wichtige präoperative Schritte und Maßnahmen diskutiert.

1.1.9.1.1 ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker (RAAS-Inhibitoren)

Der perioperative Einsatz von ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Blockern wird heftig diskutiert. Einerseits spielt die Aktivierung des RAAS-Systems eine entscheidende Rolle für ischämische Nierenschädigung durch Hypoperfusion während der Operation an der HLM und eine Inhibierung desselben könnte ein besseres Outcome bedeuten. Andererseits ist die RAAS-Inhibierung mit intraoperativer Hypotension und dadurch renaler Minderperfusion assoziiert. (41, 42) Aufgrund der aktuellen Studienlage ist man sich nicht einig. Das „KDIGO Bundle of Care“ empfiehlt neben vielen weiteren Maßnahmen, RAAS-Inhibitoren bis 48h postoperativ abzusetzen. In einer RCT mit Implementierung des „KDIGO Bundle of Care“ in der Interventionsgruppe, der PrevAKI Studie, zeigte sich eine signifikante Senkung der Inzidenz von AKI in der Interventionsgruppe sowie ein

signifikant geringerer Einsatz von RAAS-Inhibitoren in der Interventionsgruppe.(24) Im Jahre 2021 wurde dieses „KDIGO Bundle of Care“ in einer multizentrischen RCT implementiert und zeigte ein signifikant niedrigeres Auftreten von moderater bis schwerer AKI in der Interventionsgruppe, allerdings keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Pausierung von RAAS-Inhibitoren zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe.(43) Eine große Meta-Analyse 2020 mit 2 RCTs und 21 Kohortenstudien zeigte keinen signifikanten Einfluss der perioperativen Therapie mit RAAS-Inhibitoren auf die Entwicklung postoperativer AKI.(44) Eine etwas ältere Meta-Analyse im Jahr 2013 wiederum zeigte signifikant höhere Chancen für postoperative AKI und erhöhte Mortalität beim präoperativen Einsatz von RAAS Inhibitoren. Allerdings handelte es sich bei dieser Meta-Analyse fast ausschließlich um retrospektive Studien (25 Retrospektive und 4 Prospektive Beobachtungsstudien).(45) Um eine klare Empfehlung für oder gegen RAAS-Inhibitoren abzugeben, sind noch weitere groß angelegte Randomisierte kontrollierte Studien notwendig. Laut dem aktuellen Stand sollte individuell je nach Risikoprofil und Erkrankungen der Patient*innen entschieden werden.(40)

1.1.9.1.2 Diuretika

Diuretika können zu Hypovolämie mit Hypotension führen, und können so zur Entstehung von AKI beitragen. Eine große retrospektive Studie im Jahre 2013 zeigte eine deutlich höhere Inzidenz von postoperativer renaler Dysfunktion (definiert als Serumkreatinin >2mg/dl, wenn präoperativ normal oder 1,5-mal Baseline) bei präoperativem Einsatz von Diuretika (19% vs. 14%; $p < 0,0001$).⁽⁴⁶⁾ Allerdings entlasten Diuretika volumenüberladene Patient*innen und vermindern renale Stauung. Der präoperative Einsatz von Diuretika sollte deshalb je nach Volumenstatus erfolgen. Ziel sollte sein, den Patienten mit optimalem intravaskulärem Status zum Eingriff zu bringen. ⁽⁹⁾

1.1.9.1.3 NSAR´s

Obwohl Inflammationsprozesse, während kardiochirurgischen Eingriffen eine zentrale Rolle spielen, sollten während kardiochirurgischen Eingriffen keine NSAR´s gegeben werden, da sie das Risiko für postoperative AKI erhöhen.^(47, 48) Eine Ausnahme stellt Acetylsalicylsäure dar. Der Effekt der

Plättchenaggregationshemmung scheint die negativen Effekte auf die Niere zu überwiegen und führt zu niedrigerer Inzidenz von AKI in der Kardiochirurgie. (49)

1.1.9.1.4 Antibiotika

Der präoperative Einsatz von Antibiotika in der Kardiochirurgie ist umstritten. Es wurden bereits einige Antibiotika als nephrotoxisch klassifiziert. Aminoglykoside werden in der Kardiochirurgie häufig prophylaktisch präoperativ eingesetzt. Die präoperative Gabe von Aminoglykosiden ist mit einer höheren Inzidenz postoperativer AKI assoziiert.(50) Eine Kohortenstudie mit 2892 Patienten untersuchte den Einfluss einer prophylaktischen Gentamycin-Einmalgabe auf die postoperative Entwicklung von AKI und zeigte eine höhere Inzidenz bei den Patienten mit Gentamycin-Einmalgabe (22% vs. 17% $p = 0,02$). Kein signifikanter Unterschied ergab sich hinsichtlich der postop. Dialyserate, der 30 Tage- und 1 Jahres-Mortalität.(51) Trotz der Nephrotoxizität einiger Antibiotika muss immer eine Nutzen-Risiko-Abwägung stattfinden. Wenn das Antibiotikum entsprechend dem Antibiogramm sehr sensitiv und wichtig für die Bekämpfung einer Infektion ist überwiegt diese Tatsache oft, wenn man bedenkt, dass eine Sepsis entstehen könnte, welche weitaus gravierendere Folgen haben kann. (40)

1.1.9.1.5 Statine

Eine sehr häufig vorkommende Medikamentengruppe bei Patienten mit kardialen Erkrankungen sind Statine. Eine Meta-Analyse im Jahr 2017 von 8 RCTs zeigte keine Risikoreduktion von postoperativer AKI bei präoperativer Statingabe. (52) Eine noch größere Meta-Analyse 2017 mit 22 inkludierten RCTs, welche den Effekt von präoperativer Statingabe auf postoperatives Vorhofflimmern, AKI und Myokardinfarkt untersuchte, bestätigte diese Annahme. Auch hier kam es zu keiner signifikanten Risikoreduktion von AKI. Somit wird die Gabe von Statinen zur Prophylaxe von AKI nicht empfohlen.(53)

1.1.9.1.6 Kardiovaskuläre Unterstützung

Levosimendan kann die renale Funktion durch Erhöhung des kardialen Auswurfs sowie Vasodilatation der Arteriolen verbessern. Eine Meta-Analyse von 13 eher kleinen RCTs mit 1345 Patient*innen mit linksventrikulärer Dysfunktion ($EF \leq 35\%$) und kardiochirurgischem Eingriff im Jahre 2016 zeigte eine Senkung der Inzidenz

von AKI, postoperativer Nierenersatztherapie, postoperativer Mortalität, maschineller Beatmungszeit und ICU-Aufenthalt in der präoperativ mit Levosimendan behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe.(54) Eine neuere und etwas größere Meta-Analyse zum gleichen Thema im Jahre 2019 von 5 RCTs mit insgesamt 1519 Patient*innen hingegen zeigt keine signifikante Reduktion von AKI, Mortalität und Myokardinfarkten bei prophylaktischer Levosimendan Gabe. (55) Eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse (März 2024) von 6 RCTs mit 1225 Patient*innen mit linksventrikulärer Dysfunktion ($EF \leq 35\%$) unter Aortokoronarer-Bypass-Operation zeigte eine Reduktion von postoperativer AKI, Mortalität, Low-Cardiac-Output-Syndrom und postoperativem Vorhofflimmern in der Gruppe welche präoperativ Levosimendan erhalten hatte. Außerdem zeigte sich ein signifikant niedrigerer Gebrauch von Inotropika, sowie ein erhöhter Herz-Index 24h postoperativ. (56) Hinsichtlich dieser Studienergebnisse lässt sich annehmen, dass ein präoperativer Einsatz von Levosimendan zur Verbesserung der Herzleistung, zur Prävention einer akuten Nierenschädigung, besonders bei bestimmten Patient*innen, beitragen kann. Allerdings sind vermutlich noch mehrere RCTs notwendig, um eine exakte Empfehlung abgeben zu können.

1.1.9.1.7 Intraaortale Ballonpumpe (IABP)

Die präoperative prophylaktische Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe bei Aortokoronarer-Bypass-Operation zeigte in einer Meta-Analyse von 17 Studien mit 2539 Hochrisiko-Patient*innen eine signifikante Reduktion von postoperativer AKI und Kurzzeitmortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne prophylaktische IABP. Die Hoch-Risiko-Kriterien der Studien waren hohes Alter (>70), eingeschränkte linksventrikuläre Funktion ($LVEF < 40$), instabile Angina pectoris, linke Hauptstammstenose $\geq 70\%$ und wiederholte Bypass-OP's. Außerdem zeigte sich eine Reduktion der Inzidenz von Nierenersatztherapie um 82%, bei den Patient*innen mit prophylaktischer intraaortaler Ballonpumpe. Während die präoperative IABP einige Benefits lieferte, erhöhte sich nicht die Inzidenz der durch IABP verursachten Komplikationen (57) Eine weitere große Meta-Analyse mit 9212 Patient*innen aus 23 Studien zeigte ebenfalls eine signifikante Reduktion von postop. AKI, Myokardinfarkt, Mortalität, ICU-Aufenthalt und Krankenhausaufenthalt generell. Laut diesen Ergebnissen können Hochrisiko-Patient*innen von einer präoperativen Implantation einer IABP profitieren. (58)

1.1.9.1.8 Kontrastmittel

Pathophysiologische Mechanismen der Kontrastmittel-Nephropathie sind erhöhte Blutviskosität durch das Kontrastmittel, was zu verminderter Perfusion der Medulla führt, außerdem wurde eine direkte Zytotoxizität mit tubulärer Schädigung nachgewiesen. Zusätzliche Faktoren wie autokrine, parakrine und reaktive Sauerstoffspezies (ROS) spielen ebenfalls eine Rolle in der Schädigung der Niere durch Kontrastmittel (59) Die AKI durch Kontrastmittel ist nach wie vor ein gefürchtetes Krankheitsbild, allerdings zeigen Studien, dass die Inzidenz davon überschätzt wird.(60) Wenn man von AKI durch Kontrastmittel spricht, muss man einige Faktoren beachten. Als erstes geht es um die Applikation des Kontrastmittels, was je nach Indikation und Prozedere intravenös oder intraarteriell erfolgen kann. Die intravenöse Kontrastmittelgabe zeigt deutlich geringere Inzidenzen von AKI. Intraarterielle Kontrastmittelgabe spielt vor allem bei interventionellen Eingriffen wie PCI oder Koronarangiographie eine Rolle. Bei diesen Eingriffen tragen zahlreiche Mechanismen, wie Atheroembolien durch den Katheter, hämodynamische Verschiebungen durch Sedation, Verabreichung vasoaktiver Substanzen (z.B. Adenosin oder Verapamil), Blutungskomplikationen sowie kardiogener Schock bei. Risikofaktoren für AKI durch Kontrastmittel bei interventionellen Eingriffen sind eine bestehende Hyperurikämie und Diabetes Mellitus. Eine vorbestehende chronische Nierenerkrankung erhöht das Risiko für eine akute Nierenschädigung durch Kontrastmittel bei allen Prozeduren. Wichtig ist es das Risiko für oder gegen eine Kontrastmittelgabe gut abzuschätzen, speziell wenn man das Risiko für AKI zu hoch einschätzt, und eine Kontrastmittelgabe verweigert, können wichtige Diagnosen übersehen werden. Mit adäquater Vorbereitung und gegebener Indikation sollte auch Pat. mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion Kontrastmittel verabreicht werden, da der diagnostische Wert meist überwiegt. Prophylaxe der kontrastmittelinduzierten akuten Nierenschädigung besteht aus adäquater Hydrierung der Patient*innen. Dazu gibt es unterschiedliche Methoden wie orale Hydrierung, intravenöse Hydrierung mittels verschiedener erprobter Infusions-Lösungen oder gezielte Hydrierungsschemata in Kombination mit einem Diuretikum. (61)

Eine Meta-Analyse im Jahre 2017 mit 698 erwachsenen Patient*innen aus 4 RCTs untersuchte, ob Furosemid in Kombination mit balancierter Hydratation mit Hilfe

des „Renal-Guard-Systems“ kontrastmittelassoziierte AKI reduziert. Die 4 RCTs untersuchten Pat. welche einer perkutanen koronaren Intervention (PCI) oder einer Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) mit intraarteriellem Kontrastmittel zugeführt wurden. Dabei wurden die Interventionsgruppen mit Furosemid + „Renal-Guard-System“ und die Kontrollgruppen, welche jeweils spezielle Hydrierungsmaßnahmen erhielten (NaCl oder Natrium-Bikarbonat+N-Acetylcystein oder NaCl+ Natrium-Bikarbonat+N-Acetylcystein+Vitamin C), verglichen. Das Ergebnis zeigte eine signifikante Reduktion der Inzidenz kontrastmittelassoziiertes AKI und einen signifikant geringeren Bedarf an Nierenersatztherapie in der Renal-Guard-Gruppe. (62)

1.1.9.1.9 Präoperatives Blut-Management

Präoperative Anämie (Anämie definiert als: Hämoglobin <120 g/L bei Frauen und <130 g/L bei Männern, laut WHO) ist sehr häufig bei Pat. in der Kardiochirurgie. Eine große Meta-Analyse von 22 Studien mit 114277 Patient*innen zeigte eine erhöhte Inzidenz von postoperativer AKI bei Pat. mit präoperativer Anämie (OR, 3.13; 95% KI, 2.37-4.12; I2 1/4 71.1%; P < .001) (63). Eine noch größere Meta-Analyse, veröffentlicht 2024, mit 159025 Patient*innen aus 35 inkludierten Studien bestätigt diese Ergebnisse. Sie zeigt ebenfalls eine erhöhte Inzidenz von AKI bei den anämischen Pat. (OR, 2.6; 95% KI, 2.2-3.0; P < 0.001). Außerdem wurde in dieser Meta-Analyse als sekundäre Analyse der Einfluss von präoperativer Anämie Therapie (mittels Eisen i.v., Erythropoetin, Erythrozyten-Transfusion) auf die postoperativen Outcomes untersucht. Dabei zeigte sich keine signifikante Reduktion akuter Nierenschädigung bei präoperativer Anämie Therapie (OR, 0.73; 95% KI, 0.47-1.1; P = 0.17).(64) Eine Meta-Analyse, veröffentlicht 2023, von sechs RCTs (n= 936) und 5 Beobachtungsstudien (n= 1350) zeigte eine geringere Mortalität nach präoperativer i.v. Eisengabe im Vergleich zur Kontrollgruppe (2.76% vs 3.75%, RR = 0.58, 95% KI 0.36-0.95, P = 0.03). Auf die Entwicklung postoperativer renaler Schädigung (gepooltes Ergebnis von 6 Studien) zeigte sich kein signifikanter Unterschied (14.5% vs 18.8%, RR = 0.72, 95% KI 0.50–1.05, P = 0.09). Die Senkung der Mortalität spricht für die präoperative i.v. Eisengabe, allerdings ist noch mehr Evidenz durch große qualitative RCTs für endgültige Empfehlungen notwendig. (65)

Auch eine restriktive Transfusionsstrategie bringt gegenüber liberaler Strategie keine Vorteile für das Outcome AKI, was eine Meta-Analyse von 13 RCTs zeigt (RR 0.96, 95% KI 0.76-1.20, I² = 0). (66)

Die präoperative EPO-Gabe allerdings zeigte eine signifikante Reduktion der Inzidenz von postoperativer AKI in der Kardiochirurgie (OR: 0.60, 95% KI: 0.43-0.85, P = .004; I² = 52%; P für Heterogenität = .04), in einer Meta-Analyse von 8 RCTs (n=610), was die präoperative EPO-Gabe bei anämischen Patienten zur Prävention von AKI unterstützt. (67)

1.1.9.2 Intraoperatives Management

1.1.9.2.1 Mittlerer arterieller Druck (MAD)

Ein adäquater MAD, speziell während der Operation an der HLM, ist für eine ausreichende Organperfusion wichtig. Es wird angenommen, dass höhere MAD-Werte (>65mmHg) nötig sind, um eine ausreichende Perfusion intraoperativ zu garantieren und so auch vor postoperativer akuter Nierenschädigung schützen zu können. Doch einige Studien unterstützen diese Annahme nicht. Wie z.B. eine kleine RCT mit 300 Patient*innen, welche eine Gruppe mit höherem MAD-Ziel (MAD 79 ± 6mmHg) mit der Kontrollgruppe mit niedrigerem MAD-Ziel (60 ± 6mmHg) verglich und keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellte (17% AKI in beiden Gruppen). (68) Ein Review der Cochrane Library im Jahre 2022 kam zu einem ähnlichen Ergebnis, beim Vergleich von höheren MAD-Zielen (MAD ≥ 65mmHg) mit niedrigeren MAD-Zielen (< 65mmHg) während kardiochirurgischen Eingriffen an der HLM (3 RCTs mit insgesamt 737 Pat.). Auch hier zeigte sich kein Vorteil höherer MAD-Zielwerte hinsichtlich der Entstehung von AKI ((risk ratio (RR) 1.30, 95% KI 0.81 - 2.08; I² = 72%; 2 Studien, 487 Teilnehmer; niedrige Evidenzqualität). Das Ergebnis (niedrige Evidenzqualität) ist mit Vorsicht zu beurteilen. Große qualitativ hochwertige randomisierte klinische Studien sind notwendig, um einen Vorteil oder Nachteil höherer MAD-Zielwerte nachzuweisen. (69) Es gibt auch einige Studien, welche einen Zusammenhang zwischen niedrigeren MAD-Werten, während der HLM-Periode und der Inzidenz von postoperativer AKI in der Kardiochirurgie zeigen, wie eine rezente retrospektive Analyse, veröffentlicht 2024. In dieser Studie wird der Time-

Weighted-Average MAD < 65mmHg verwendet. Dieser Parameter, berechnet aus Area under the Curve (AUC) durch die HLM-Zeit, bezieht sowohl absoluten als auch zeitlichen Einfluss der Hypotension mit ein. Das Ergebnis zeigt einen signifikant höheren medianen TWA-MAD <65mmHg bei den Patienten mit postoperativer AKI [3.0 (1.1–6.5) vs. 2.3 (0.7–4.7), $p < 0.001$], sowie eine signifikante OR von 1.07 (95% KI 1.04–1.10, $p < 0.001$) bei Erhöhung des TWA-MAD <65mmHg um 1mmHg. Diese Ergebnisse sprechen für ein Überdenken des Blutdruckmanagements, wenn auch durch den retrospektiven Charakter der Studie keine Kausalität nachgewiesen werden kann. Dazu bedarf es mehrerer Randomisierter kontrollierter Studien unter Einbeziehung des TWA-MAD und nicht nur absoluter Zielwerte. (70)

1.1.9.2.2 Vasopressoren

Bei kardiochirurgischen Eingriffen kommt es oft zu einem vasoplegischen Schock mit Vasodilatation, was durch verminderten Perfusionsdruck, zur Entstehung von AKI beiträgt. Um dann wieder einen adäquaten Perfusionsdruck herstellen zu können, kommen Vasopressoren wie Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin und Vasopressin zum Einsatz. Die KDIGO-Leitlinie empfiehlt den Einsatz von Vasopressoren in Kombination mit ausreichender Flüssigkeitsgabe bei vasomotorischem Schock, wobei als 1. Linien-Therapie Noradrenalin zum Einsatz kommen soll. Bei refraktärer Hypotension unter Noradrenalin soll dann Vasopressin gegeben werden. Dopamin zeigte in einigen Studien negative Effekte auf die Entwicklung akuter Nierenschädigung. Ein Clinical Practice Update der Society of Cardiovascular Anesthesiologists empfiehlt ebenfalls Noradrenalin als Mittel der 1. Wahl, wobei sie Vasopressin zur Reduktion von AKI bei vasomotorischem Schock in der Kardiochirurgie vorschlagen (niedriges Evidenzlevel). (2, 71)

1.1.9.2.3 Herz-Lungen-Maschine

Die Operation an der Herz-Lungen-Maschine stellt einen erheblichen Risikofaktor für die Entstehung von postoperativer AKI in der Kardiochirurgie dar. Viele verschiedene Mechanismen, unter anderem der nicht pulsatile niedrige Fluss,

Inflammationsprozesse, oxidativer Stress, Gerinnung und Hämolyse, tragen zur Entstehung dieser Komplikation bei. (72) Es ist bereits klar, dass längere HLM-Zeiten das AKI-Risiko deutlich erhöhen, allerdings ist die HLM-Zeit kaum beeinflussbar, da sie von der Operation an sich, dem Operateur und oft unvorhersehbaren Komplikationen abhängig ist. (73, 74) Eine Alternative zur HLM stellt die Operation ohne dar. Eine Meta-Analyse von 33 RCTs (n=17322) zeigte eine signifikante Reduktion postoperativer AKI bei Aortokoronarer-Bypass-OP ohne HLM (19.1% vs. 22.2%). Allerdings zeigten sich keine Vorteile hinsichtlich Nierenersatztherapie und Langzeitmortalität ohne HLM. (75) Eine große multizentrische RCT (n= 2203) wiederum, zeigte eine deutlich erhöhte 5-Jahres-Mortalität in der Gruppe mit Aortokoronarer-Bypass-OP ohne HLM (15.2%) im Vergleich zur Gruppe mit HLM (11.9%). (76) Eine Möglichkeit zur Verbesserung der renalen O₂-Versorgung könnte die Erhöhung des HLM-Flusses sein. Eine Erhöhung der Flussrate von 2.4 l/min auf 2.7 bzw. 3.0 l/min führte zu einer besseren Oxygenierung der Nieren, was eine kleinen RCT (n=17) zeigte. (77) Gute Ergebnisse zeigte eine an das Sauerstoffangebot angepasste Flussstrategie. Dabei wird der HLM-Fluss an den gewünschten Sauerstoffindex (DO₂) angepasst. Eine RCT mit 300 Patient*innen randomisierte die Teilnehmer dabei in 2 Gruppen, eine mit der angepassten Flussstrategie (Fluss anpassen, dass DO₂ >300ml/min/m²) und eine Gruppe mit konventioneller Flussstrategie (2.6 l/min/m² HLM-Fluss). Dabei zeigte sich eine deutlich geringere Anzahl akuter Nierenschädigungen in der Gruppe mit angepasster Flussstrategie (14.6% vs. 30.4%, RR: 0.48 [0.30-0.77], p = 0.002). (78) Ein weiteres Problem bei den meisten Herz-Lungen-Maschine ist der nicht pulsatile Fluss. Dadurch kommt es zu weniger Scherkräften an der Gefäßwand, was wiederum zu weniger NO-Freisetzung und damit zu Vasokonstriktion führt. Deshalb ist die Etablierung eines pulsatilen Flusses (durch spezielle Pumpen oder IABP), welcher dem physiologischen pulsatilen Fluss ähnelt, eine Option zur Verbesserung der Hämodynamik dar. Einige Studien zeigten dabei auch einen verbesserten Outcome hinsichtlich AKI, einige Studien zeigten aber auch keinen oder sogar negative Effekte. Laut aktueller Studienlage ist der Einsatz von pulsatilem Fluss nicht schlechter als kontinuierlicher Fluss (79), aktuell deshalb auch eine 2D-Empfehlung laut Experten. (9)

Zusätzlich hebt eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von Hariri et al. die Effektivität nicht-pharmakologischer Strategien zur Vermeidung von AKI hervor. Die Analyse zeigt, dass besonders die Optimierung der Perfusion und die Kontrolle des Flüssigkeitshaushalts entscheidende Faktoren zur Reduktion von AKI darstellen. Eine individualisierte Perfusion, bei der der HLM-Fluss gezielt an den Sauerstoffbedarf ($DO_2 > 300 \text{ ml/min/m}^2$) angepasst wird, führte zu einer signifikanten Reduktion von AKI, wobei eine relative Risikoreduktion von 36 % beobachtet wurde (RR: 0.64 [0.52-0.80]). Diese Strategie stellt eine der zentralen Maßnahmen dar, die das Risiko für postoperative Komplikationen erheblich verringern können. Ebenso zeigte ein präzises Flüssigkeitsmanagement, das eine übermäßige Hämodilution vermeidet, klare Vorteile für die Nierenfunktion. Zusätzlich wurden weitere Ansätze evaluiert, wie die Reduktion von systemischen Entzündungsreaktionen durch entzündungshemmende Beschichtungen und spezielle Filter in der HLM sowie die Nutzung pulsatiler Pumpen, die den physiologischen Fluss simulieren. Die Etablierung eines kontrollierten Temperaturmanagements, während der HLM wurde ebenfalls als wichtiger Schutzfaktor identifiziert, da es oxidativen Stress reduziert. Die Ergebnisse von Hariri et al. zeigen, dass insbesondere die individualisierte Anpassung des HLM-Flusses und das optimierte Flüssigkeitsmanagement von zentraler Bedeutung für die Prävention von AKI sind, während zusätzliche Maßnahmen wie die Minimierung entzündlicher Reaktionen und die Verwendung innovativer Technologien den Erfolg dieser Strategien ergänzen. (80)

1.1.9.2.4 Flüssigkeitsmanagement

Eine positive Flüssigkeitsbilanz und Hämodilution an der HLM sind mit erhöhtem Risiko für AKI assoziiert. (81) Eine negative Flüssigkeitsbilanz wiederum führt zu Hypoperfusion und ebenfalls zu AKI. Deshalb ist es wichtig eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz zu erzielen, um die Entstehung von AKI zu verhindern. Auf der einen Seite ist ein ausreichendes intravasales Volumen notwendig, um einen adäquaten mittleren arteriellen Druck zu halten, andererseits wiederum kann es durch Volumenüberladung zu venöser Stauung kommen, welche ebenfalls zu akuter Nierenschädigung führt. Eine retrospektive Kohortenstudie mit 5127 Pat. zeigte, dass sowohl intraoperative Hypotension als auch venöse Stauung zu AKI

führen. Jede 10 Minuten-Phase mit einem zentralvenösen Druck ≥ 12 , 16 oder 20 mmHg waren mit erhöhten Hazard-Ratios assoziiert (HR [99%KI]: 1.03 [1.01-1.06], 1.04 [1.01-1.07], 1.07 [1.02-1.13], $p < 0.001$). (82) Man kann sagen Mittlerer arterieller Druck (MAD) und Zentralvenöser Druck (ZVD) sind voneinander abhängig und ein adäquates Management beider Achsen ist notwendig um optimale Perfusionsverhältnisse zu gewährleisten.(83) An dieser Stelle sei noch einmal auf das Kapitel: Anamnese und klinische Untersuchung verwiesen, wo der Einsatz des Ultraschalls zur Bestimmung der Volumentoleranz diskutiert wird. So kann schnell und effizient bestimmt werden, ob eine Volumengabe notwendig ist oder ob zusätzliches Volumen vermieden werden sollte.

Wenn eine Flüssigkeitsgabe notwendig wird, werden entweder NaCl-Lösungen oder balancierte kristalloide Lösungen verabreicht. Es gibt einige Studien, welche den Einfluss der gewählten Infusionslösung auf AKI untersuchen. Eine Meta-Analyse aus dem Jahre 2023 (10 RCTs und 3 Kohortenstudien, $n = 38798$) untersuchte den Einfluss von balancierten kristalloiden Lösungen und normaler NaCl-Lösung auf Intensivstationen und zeigte eine signifikant niedrigere AKI-Inzidenz bei den mit kristalloider Infusionslösung behandelten Patient*innen (OR, 0.92; 95% KI, [0.86-1.00]; $p = 0.04$). Bei weiteren renalen Outcomes (Nierenersatztherapie, max. Kreatininanstieg, finales Kreatinin-Level $\geq 200\%$ Baseline) allerdings zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Infusionslösungen. (84) Einige weitere Meta-Analysen und RCTs hingegen zeigen überhaupt keinen Unterschied hinsichtlich des renalen Outcomes zwischen balancierten kristalloiden- und Kochsalz-Lösungen. Somit sind laut aktuellem Stand kristalloide Lösungen nicht herkömmlichen NaCl-Infusionen zur AKI-Prävention vorzuziehen. (85-87)

1.1.9.2.5 Intraoperatives Transfusionsmanagement

Intraoperative Erythrozytentransfusionen sind mit erhöhter Inzidenz von AKI assoziiert, was einige Studien zeigten. (88, 89) Laut aktuellem Expertenkonsensus wird deshalb eine restriktive Strategie bei der Gabe von Erythrozytenkonzentraten empfohlen (1A Empfehlung), aber dennoch muss ein ausreichendes Sauerstoffangebot sichergestellt werden. (9) Ein verminderter Hämatokrit (bedeutet verminderte Sauerstofftransportfähigkeit) ist ein wesentlicher Risikofaktor für AKI. Eine große retrospektive Analyse (n=16790) zeigte eine 7% Erhöhung des relativen Risikos für AKI pro Prozent-Senkung des Nadir-Hämatokrit während der HLM-Zeit. (90) Da sowohl Erythrozytentransfusionen als auch zu geringe Hämatokritwerte zur Entstehung von AKI beitragen, sollte das Management darauf abzielen einen zu starken Hämatokrit-Abfall zu verhindern, damit Erythrozytenkonzentrate erst gar nicht notwendig werden. Angefangen damit wird bereits mit der präoperativen Optimierung von anämischen Patient*innen (siehe Kapitel präoperatives Blutmanagement). Intraoperativ kann der Blutverlust sowie die Hämodilution beeinflusst werden. Mittels Tranexamsäure kann der intraoperative Blutverlust gestoppt werden und so eine Transfusion verhindert werden. Durch Verminderung der Hämodilution wird der Hämatokrit weniger gesenkt und mehr Sauerstofftransportkapazität beibehalten, wodurch Transfusionen und auch Minderversorgung verhindert werden können. Dies zeigte eine große Vorher-Nachher-Studie, veröffentlicht im Jahre 2015, welche Patienten vor der Anwendung des Patienten-Blut-Management-Programms (2006-2007) mit Patienten nach Anwendung des Patienten-Blut-Management-Programms (PBM) (2007-2012) verglich. Zum Patienten-Blut-Management-Programm gehören präoperative Anämie-Therapie, Restriktive Transfusionsstrategie, reduziertes HLM-Kreislauf-Volumen, Retrogrades autologes Priming, Einsatz intraoperativer Zell-Saver und der Einsatz von Tranexam-Säure. Die Gruppe mit Einsatz des PBM zeigte geringere Inzidenz postoperativer AKI (5.0% vs. 7.6%, p = 0.039), reduzierten mittleren Blutverlust (552 mL vs. 721 mL, p < 0.001), sowie reduzierte Erythrozytentransfusionsrate (21% vs. 39%, p < 0.001) im Vergleich zur Gruppe vor der Anwendung dieses spezifischen Managements. (91)

1.1.9.2.6 Intraop. Blut-Glucose-Management

Diabetes Mellitus ist mit einem erhöhten Risiko für die postoperative Entwicklung von AKI in der Kardiochirurgie assoziiert. Speziell insulinabhängige Diabetiker haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von AKI. Bereits erhöhte HbA1c-Werte (chronische Hyperglykämie) $\geq 6.0\%$ sind mit erhöhter AKI-Inzidenz verknüpft. (92, 93) Um diesen Risikofaktor zu minimieren ist ein adäquates Blutzuckermanagement notwendig. Dazu haben einige Studien verschieden strenge glykämische Kontroll-Ziele untersucht. Eine retrospektive mit 4658 Patienten mit entweder bekanntem Diabetes oder perioperativer Hyperglykämie (HbA1c > 8 präop., Blutglucose ≥ 126 postop.) zeigte die geringste AKI-Inzidenz in der moderaten glykämischen Kontroll-Gruppe (streng: ≤ 126 mg/dL; moderat: 127-129mg/dL; liberal: ≥ 180 mg/dL: 8.9% vs. 3.5% vs. 6.2%, $p < 0.001$) (94) Eine weitaus größere Studie mit 8682 Patient*innen verglich Patient*innen mit präexistentem Diabetes mit Patient*innen ohne präexistenten Diabetes. Die Gruppe mit präexistentem Diabetes hatte eine signifikant höhere Inzidenz von AKI (3.1% vs. 1.5%, $p < 0.001$). Außerdem untersuchte diese Studie ebenfalls den Einfluss der glykämischen Kontrolle, mit strenger, moderater und liberaler Strategie. Dabei zeigte sich, dass die strenge Strategie die Krankenhaus-Mortalität bei Pat. mit Diabetes erhöhte, allerdings reduzierte es die Rate großer Komplikationen (postop.: Myokardinfarkt, Insult oder AKI) bei Pat. ohne präexistenten Diabetes. Bei Pat. mit präexistentem Diabetes zeigte die moderate Strategie deutlich geringere Krankenhausmortalität im Vergleich zur strengen Strategie. Die liberale Strategie zeigte sowohl bei Pat. mit präexistentem Diabetes, als auch bei Pat. ohne präexistentem Diabetes höhere Raten an Krankenhaus-Mortalität und großen Komplikationen. Diese Ergebnisse zeigen, dass das Blutglucose-Ziel individuell an den Pat. und seine Vorgeschichte angepasst werden sollte. (95)

1.1.9.2.7 Temperaturmanagement

Das Temperatur-Management der Patient*innen ist ein weiterer wichtiger intraoperativ beeinflussbarer Faktor. Die Hypotherme Perfusion (allgemein definiert als Körpertemperatur < 35 °C) zeigte keine signifikante Reduktion von AKI in einer großen Meta-Analyse von 48 Studien mit insgesamt 6690 Patient*innen. Diese Meta-Analyse zeigte keinen Vorteil einer Strategie, zwischen

hypothermen und normothermen Temperaturmanagement während der HLM.(96) Eine große Kohortenstudie mit 5672 Patient*innen (von 1997 bis 2015) zeigte das milde Hypothermie (32–35°C) mit verbessertem 30-Tage-Überleben und 5-Jahres-Überleben assoziiert ist. (97) Ebenso wichtig scheint die Wiedererwärmung und die Vermeidung von hyperthermer Perfusion (Wiedererwärmungstemperatur von >37°C) zu sein. Eine multizentrische Kohorten-Studie mit 8407 Patient*innen zeigte eine signifikante Risikoerhöhung für die Entwicklung von AKI bei steigender Dauer der hyperthermen Perfusion.(98) Eine wesentlich geringere Inzidenz von AKI zeigte sich bei der Wiedererwärmung von 32°C auf 34°C im Vergleich zur Wiedererwärmung auf 37°C in einer kleinen RCT mit 223 Pat. (99) Laut Experten-Konsensus sind hypotherme Perfusion, die Vermeidung hyperthermer Perfusion und zu hoher Wiedererwärmung adäquate Techniken, um das renale Outcome zu verbessern, wenn auch nur als 2C-Empfehlung. (9) Zukünftige groß angelegte RCTs könnten zu eindeutigeren Empfehlungen beitragen.

1.1.9.2.8 Anästhesie-Management

Auch die Wahl des richtigen Anästhetikums scheint für das Outcome der Pat. eine wichtige Rolle zu spielen. Klassischerweise werden entweder volatile Anästhetika zur Aufrechterhaltung der Anästhesie oder Propofol als TIVA (Totale intravenöse Anästhesie verwendet). Eine große Meta-Analyse (n= 8197) von RCTs im Zeitraum von 1965 bis 2019 zeigte Vorteile für den Einsatz volatiler Anästhetika, und zwar, verminderte: 1-Jahres-Mortalität, Myokardinfarkte, Troponin-Anstieg, Gebrauch von Inotropika, Extubations-Zeit, sowie erhöhten kardialen Auswurf/Index. Die volatilen Anästhetika zeigten allerdings keine Assoziation mit der Reduktion von Kurzzeit-Mortalität und AKI.(100) Eine weitere kleinere Meta-Analyse (10 RCTs mit insg. 1600 Pat.) aus dem Jahre 2014 zeigte eine signifikante Reduktion der AKI-Inzidenz beim Einsatz volatiler Anästhetika (relatives Risiko [RR], 0.65; 95% Konfidenz-Intervall [KI], 0.43-0.97; p = .04). (101) Eine kleine RCT mit 112 Pat. (Herzklappen-OP an der HLM) wiederum zeigte signifikant geringere Inzidenz von AKI bei TIVA mit Propofol im Vergleich zur Anästhesie mit Sevofluran (10.5% vs. 37.5%, p = 0.001), wenn auch durch die kleine Teilnehmerzahl limitiert. (102) Die aktuelle Studienlage macht es schwer, klare Empfehlungen für ein Anästhesiekonzept auszusprechen. Große RCTs mit homogenen Bedingungen hinsichtlich Population, Anästhesiebedingungen,

chirurgischer Intervention könnten klare Vorteile für eine Gruppe zeigen, allerdings ist die Entstehung von Organschäden während kardiochirurgischen Eingriffen sehr komplex und das optimale Anästhesieverfahren allein zu wenig, um vor Komplikationen zu schützen. Viel eher das Zusammenspiel mit anderen Medikamenten und Verfahren zur Aufrechterhaltung der Homöostase der Pat. ist wichtig um ein optimales Outcome für die Patient*innen zu erzielen. (103)

1.1.9.3 Postoperatives Management

Um die Entstehung von AKI zu verhindern, müssen auch einige postoperative Maßnahmen gesetzt werden. Einen guten Leitfaden für das postoperative Management stellt das „KDIGO Bundle of Care“ dar:

- Vermeidung nephrotox. Substanzen
- Pausierung von ACE-Hemmern/Angiotensin-Rezeptor-Blockern für 48h postop.
- Engmaschige Kontrollen von Kreatinin und Urin-Menge
- Vermeidung von Hyperglykämie für 72h postop.
- Vermeiden von Röntgenkontrastmittel bzw. Alternativen verwenden
- Engmaschiges hämodynamisches Monitoring mit zielgerichteter Therapie (GDHT: Goal-Directed Hemodynamic Therapy) (24, 43)

In diesem Kapitel werden die Punkte des „KDIGO Bundle of Care“ sowie weitere wichtige Punkte des postop. Managements diskutiert.

1.1.9.3.1 Reevaluieren des AKI-Risikos

Einer der ersten postoperativen Schritte sollte die Reevaluierung des AKI-Risikos sein. Dafür gibt es bereits gut untersuchte Biomarker, welche frühzeitig das Risiko für AKI anzeigen können, bevor es zum Anstieg des Serum-Kreatinins kommt. (alle relevanten Biomarker siehe Kapitel: Neue Blut- und Urin-Biomarker) Die größte Evidenz im klinischen Einsatz gibt es für die Biomarker TIMP-2 x IGFBP7 und NGAL. Eine Beobachtungsstudie mit 110 Pat. zeigte, dass TIMP-2 x IGFBP7 im Urin prädiktiv für AKI sind, und zwar zu einem frühen Zeitpunkt (1h nach HLM-Start). (104) Eine RCT mit 400 Pat. bestätigte TIMP-2 x IGFBP7 im Urin als frühzeitigen prädiktiven Faktor für AKI (mit bereits intraoperativem Anstieg der Biomarker bei Pat. mit AKI). (105) Eine 2023 veröffentlichte Meta-Analyse (20

Studien mit insg. 3625 Pat.) welche nicht nur AKI in der Kardiochirurgie, sondern AKI aller Ursachen untersuchte, kam ebenfalls zu dem Ergebnis das TIMP-2 x IGFBP7 im Urin als gute prädiktive Biomarker einsetzbar seien, auch wenn noch weitere größere Randomisierte-Kontrollierte-Studien notwendig sind. (106) Auch NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) zeigt sich in einigen Studien als guter prognostischer Biomarker für die frühzeitige (innerhalb von 12h postoperativ) Erkennung von AKI. (34, 107) Zwei RCTs, die PrevAKI- und die PrevAKI-Multicenter Studie zeigten reduzierte Inzidenzen von AKI bei gezielter Intervention („KDIGO Renal Care Bundle“, siehe Kapitel: Postoperatives Management) gerichtet nach dem Anstieg der Biomarker TIMP-2 x IGFBP7 (PrevAKI single center: 55% vs. 72%, $p = 0.004$ für alle AKI-Stadien; 30% vs. 45%, $p = 0.009$ für AKI-Stadium II u. III) (PrevAKI-Multicenter: 14% vs. 24%, $p = 0.034$ für AKI-Stadium II u. III) (24, 43)

1.1.9.3.2 Kardiovaskuläres Management

Ein häufiges Problem nach kardiochirurgischen Eingriffen ist das „Postoperative Low Cardiac Output Syndrome“ (Postoperativer verminderter kardialer Auswurf), verursacht durch ventrikuläre Dysfunktion, Hypovolämie, Prolongiertes Cross Clamping, Myokardiale Ischämie, Herzbeutel tamponade oder Blutungen. (108) Das Low Cardiac Output Syndrome ist charakterisiert durch verminderte Pumpfunktion des Herzens und dadurch verursachte Gewebshypoxie durch ein vermindertes Sauerstoffangebot (DO_2). In Zahlen charakterisiert durch einen verminderten Kardialen Index $< 2 \text{ L/min/m}^2$ und systolischen Blutdruck $< 90 \text{ mmHg}$. Um die Folgen des „Postoperative Low Cardiac Output Syndrome“ zu minimieren soll eine zielgerichtete Hämodynamische Therapie (Goal-Directed Hemodynamic Therapy, GDHT) eingesetzt werden. Zur GDHT gehören adäquates Flüssigkeitsmanagement, Bereitstellung von genug Sauerstoff, Sicherstellen einer guten Mikrozirkulation sowie ausreichende Herzfunktion (Kontraktilität, Vorlast und Nachlast optimieren) sicherzustellen. Um zu überprüfen ob die gesetzten Maßnahmen Wirkung zeigen, muss die Herz-Kreislauf-Funktion gut monitoriert werden. Dazu werden spezielle diagnostische Verfahren eingesetzt. Eine einfache und nicht invasive Möglichkeit zur Beurteilung der Hämodynamik stellt die Echokardiographie dar. Klinischer Goldstandard für die Messung des Herz-Index stellt der Pulmonal-Arterien-Katheter dar. (109) Die GDHT zeigte in einigen

Studien gute Wirksamkeit. Eine Meta-Analyse mit fünf final inkludierten Studien (n= 699) zeigte, dass GDHT postoperative Komplikationen (OR 0.33, 95% KI 0.15-0.73; p = 0,006) und den Krankenhausaufenthalt (MD 22.44, 95% KI 24.03-20.84; p = 0,003) reduziert. (110) Auch die beiden PrevAKI Studien zeigten signifikante Verbesserungen des Outcomes bzw. Verminderung postoperativer Komplikationen bei Zielgerichteter hämodynamischer Therapie (Monitorisierung mittels PICCO). (24, 43) Eine retrospektive Datenanalyse von 1979 Pat. untersuchte die GDHT (Ziele: Kardialer Index > 2.5 L/min/m², MAD > 65 mmHg, mittels Flüssigkeitsgabe und Vasoaktive Substanzen) und zeigte deutlich verminderte Odds für AKI in der Gruppe mit der gezielten Therapie (OR 0.63; 95% KI, 0.43-0.90, p = 0.012). (111) Der Einsatz von GDHT scheint sich positiv auf die Entwicklung von AKI in der Kardiochirurgie auszuwirken, wenn auch noch mehrere große RCTs notwendig sind, um endgültige Kausalität zu zeigen.

1.1.9.3.3 Postop. Blut-Zucker-Management

Bereits intraoperativ muss auf eine richtige Blutzuckerkontrolle geachtet werden (siehe Kapitel: Intraop. Blut-Glucose-Management), postoperativ muss dies fortgeführt werden. Das „KDIGO-Bundle of Care“ empfiehlt das Vermeiden postop. Hyperglykämie (>150 mg/dL für > 3h) für 72h nach dem Eingriff. In den beiden PrevAKI Studien zeigte sich dabei eine Senkung der Inzidenz von postop. AKI. (24, 43) Einige Beobachtungsstudien zeigten generell niedrige Compliance bei der Einhaltung des „KDIGO Bundle of Care“ auf Intensivstationen und nach kardiochirurgischen Eingriffen, so auch bei der Verhinderung von Blutglucose-Werten > 150 mg/dL. (112, 113) Beim Blut-Glucose Management bei kritisch kranken Pat. tendiert man eher zu moderater Kontrolle (180 mg/dl oder weniger). (114) Eine rezente multizentrische Beobachtungs-Studie (2024) mit 293 Erwachsenen Pat. auf Intensivstationen zeigte signifikant höhere Krankenhaus-Mortalität bei Blut-Glucose-Leveln über 190 mg/dL. (115) In den meisten Studien wird ein moderates Blut-Glucose-Management favorisiert, allerdings gib es auch Studien welche Vorteile des strikten Managements zeigen. Blut-Glucose-Werte über 190 mg/dL sollten in jedem Fall vermieden werden.

1.1.9.3.4 Vermeidung nephrotoxischer Substanzen

Ein weiterer wichtiger Punkt des „KDIGO-Bundle of Care“ ist die Vermeidung nephrotoxischer Substanzen, wie RAAS-Inhibitoren, NSAR's, einiger Antibiotika und Röntgenkontrastmittel. Diese Substanzen wurden bereits weiter oben ausführlich besprochen (Kapitel: Pathophysiologie AKI in der Kardiochirurgie; Präoperatives Management). Auch in der postoperativen Phase, ist die Vermeidung dieser Substanzen von großer Bedeutung und trägt dazu bei AKI in der Kardiochirurgie zu verhindern, was die beiden PrevAKI Studien auch deutlich zeigten. (24, 43)

1.1.9.3.5 Engmaschige Kontrolle von Kreatinin und Urin-Menge

Das Serum-Kreatinin sollte zweimal täglich und die Urin-Menge stündlich gemessen werden, um eine AKI frühzeitig erkennen zu können. (24, 43) Leider ist diese engmaschige Kontrolle in der Praxis nur selten der Fall. In einer multizentrischen Beobachtungsstudie (95 Pat. in 12 Krankenhäusern) z.B. wurden nur 24.2% der Pat. engmaschig kontrolliert. (113)

2 Material und Methoden

2.1 Rationale

In unserer retrospektiven Studie widmen wir uns dem Thema wie sich intraoperative Hypotension, während der Kardiopulmonalen Bypass - Periode, auf ein postoperatives akutes Nierenversagen (AKI) auswirkt. Da die Niere sehr sensibel auf Minderperfusion reagiert, und ein Blutdruckabfall zwangsläufig zu Minderperfusion führt wollen wir diesen Blutdruckabfall als Risikoparameter untersuchen. Dafür nehmen wir den mittleren arteriellen Druck (MAD) da dieser für die Organperfusion am aussagekräftigsten ist. Es wird allgemein angenommen, dass ein MAD von 65mmHg notwendig ist, um ein Organversagen bei kritisch kranken Pat. zu verhindern. (116) Andere Studien wiederum gehen davon aus, dass höhere MAD-Werte nötig sind, um eine regelrechte Organperfusion sicherzustellen. (70) Mittels verschiedenen Cut-Offs werden wir die arteriell gemessenen Mitteldrücke der Patienten analysieren und vergleichen, ob es zu einem postoperativem (innerhalb von 7 Tagen) akuten Nierenversagen (AKI) kommt oder nicht. Dazu haben wir ein Programm entwickelt, mittels der Programmiersprache Python, indem wir alle Anästhesiedaten verarbeiten und graphisch darstellen. Um den Einfluss des Blutdruckabfalls während der Herz-Lungen-Maschinenzeit zu berechnen, errechnen wir mit den Cut-Offs von 65 mmHg und 70mmHg jeweils eine Area under the Curve (AUC) und folgend den Time-Weighted-Average (TWA). Folgend analysieren wir dann wie diese Ergebnisse mit dem Auftreten eines akuten Nierenversagens (AKI) korrelieren. Als Kriterium für ein akutes Nierenversagen nehmen wir den KDIGO-Kriterien entsprechend die Kreatininwerte der Patienten, wobei wir das letzte präoperative Kreatinin als Baseline annehmen und mit den postoperativen Werten bis zum 7. Postoperativen Tag vergleichen.

2.2 Studienziele – Objectives

Ziel dieser Studie ist es die Auswirkung von intraoperativer Hypotension während der OP an der Herz-Lungen-Maschine auf ein postoperatives akutes Nierenversagen abzuschätzen.

2.2.1 Ethikkommission

Da wir in unserer Studie mit Patientendaten arbeiten, haben wir bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz einen Ethikantrag für unser Studien-Vorhaben eingereicht. Die Ethikkommission genehmigte unsere Studie mit einem positiven Ethikvotum (EK-Nummer: 36-218 ex 23/24, gültig von 10.05.2024-10.05.2025, siehe Anhang).

2.2.2 Hauptziele - Primary Objectives

Hauptziel unserer Studie ist es die Frage zu beantworten, ob es unter intraoperativer Hypotension bei kardiochirurgischen Eingriffen an der Herz-Lungen-Maschine mit dem Auftreten von eines postoperativen akuten Nierenversagens vergesellschaftet ist. Dabei verwenden wir den arteriell gemessen MAD (mittlerer arterieller Druck) als Druckparameter mit Cut-Off-Werten von 65mmHg und 70mmHg. Werte unter diesen Cut-Offs stellen unserer Definition nach eine Hypotension dar. Wir berechnen innerhalb der HLM-Zeit die Area under the Curve (AUC) und den Time-Weighted-Average für diese Cut-Offs und setzen sie mit dem Auftreten von AKI in Verbindung. Als Kriterium für AKI nehmen wir das Kreatinin der Patienten, bzw. die Änderung bis zum 7. Postoperativen Tag im Vergleich zum Baseline-Kreatinin (präoperativ gemessen).

2.2.3 Nebenziele - Secondary Objectives

Wir haben in unserer Studie keine Nebenziele definiert.

2.3 Study Endpoints / Assessments - Endpunkte/Auswertungen

2.3.1 Hauptzielgröße

Primärer Endpunkt unserer Studie ist, ob bei intraoperativer Hypotension eine akute Nierenschädigung (AKI) auftritt oder nicht (AKI ja oder nein). Als Parameter für intraoperative Hypotension berechnen wir die Area under the Curve (AUC) und den Time-Weighted-Average (TWA) für die von uns gewählten Cut-Offs (65mmHg, 70mmHg) während der HLM-Zeit. Als Kriterium für eine akute Nierenschädigung (AKI) nehmen wir das gemessene postoperative Kreatinin (bis zum 7. Postoperativen Tag) im Verlauf und Vergleich zum Baseline-Kreatinin

(präoperativ) nach den KDIGO-Kriterien. Laut den KDIGO-Kriterien gibt es 3 AKI-Stadien. Welches Stadium auftritt ist für die Hauptfragestellung nebensächlich.

2.3.2 Nebenzielgrößen

Wir haben keine Nebenzielgrößen in unserer Studie.

2.4 Studiendesign

2.4.1 Studientyp

Bei unserer Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Wir analysieren die Daten von 161 Patienten, welche 2019 am Univ. Klinikum Graz kardiochirurgisch unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden. Unser Ziel ist es einen Zusammenhang zwischen intraoperativer Hypotension an der Herz-Lungen-Maschine und der Entwicklung eines postoperativen akuten Nierenversagens (AKI) zu zeigen. Dafür analysieren wir die Anästhesiedaten der Patienten mit einem von uns programmierten Programm mittels JupyterLab (Programmiersprache Python). Als Blutdruckparameter nehmen wir den MAD (mittleren arteriellen Druck), welcher hinsichtlich der Organperfusion am aussagekräftigsten ist. (117) Als Grenzwerte für die Hypotension nehmen wir 65mmHg und 70mmHg. Als Kriterium für das akute Nierenversagen (AKI) nehmen wir das Kreatinin bzw. den Keatininanstieg im Vergleich zum Baseline-Kreatinin laut den KDIGO-Kriterien. Als Baseline-Kreatinin nehmen wir das letzte präoperativ gemessene Kreatinin. Bei Pat. wo kein Baseline-Kreatinin verfügbar ist, errechnen wir es mithilfe von Umformung der MDRD-Formel und einer geschätzten GFR von $75 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Die Kreatinin-Bestimmung wird bis zum 7. postoperativen Tag verfolgt.

2.4.2 Fallzahl

In unserer Studie untersuchen wir 161 Patientenfälle, welche von Jänner bis Dezember 2019 am Univ. Klinikum Graz kardiochirurgisch an der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden. Aufgrund des explorativen Charakters dieser Studie und keinen vorpublizierten Daten bzw. keiner verlässlichen Möglichkeit zur Einschätzung der Effektgröße, ist die Fallzahl rein durch den vordefinierten

Zeitraum und der Anzahl der in diesem Zeitraum operierten Patient*Innen mit adäquat verfügbaren Daten bedingt.

2.4.3 Study Population – Studienpopulation – Patientenauswahl

Unsere Studienpopulation setzt sich aus 161 Patienten zusammen, welche über 18 Jahre alt sind und im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffs an der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden.

Ursprünglich wurden im Jahr 2019 337 Patientendaten gesammelt. Von den 337 Patienten sind 243 (72.1%) männlich und 92 (27.9%) weiblich. Eingeschlossen wurden Patienten, welche mindestens 18 Jahre alt sind und im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffs an der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden.

Von den 337 Patienten wurden 41 Patienten ausgeschlossen, weil ihr ICU-Aufenthalt < als 24 Stunden betrug. Zwei Patient*innen wurden ausgeschlossen, weil sie unter 18 Jahre alt waren. Weiters wurden 32 Patienten wegen fehlender Daten ausgeschlossen. 68 Patienten wurden ausgeschlossen, weil sie nicht an der Herz-Lungen-Maschine operiert worden waren. Weiters ausgeschlossen wurden 2 Patienten mit Herztransplantation und 7 Patienten, welche doppelt vorhanden waren. Von den verbleibenden 185 Patienten wurden die Anästhesiedaten angefordert, allerdings erhielten wir diese nur für 184 der Patienten, da die Anästhesiedaten von einem Patienten nicht auswertbar waren. Von den 184 wurden noch 7 Fälle ausgeschlossen die einen Herz-Kreislauf-Stillstand hatten, noch einmal weitere 4 Fälle, welche nicht an der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden und weitere 12 Fälle, welche aufgrund fehlerhafter Anästhesiedaten nicht zur weiteren Analyse verwendet werden konnten. Daraus ergeben sich 161 Patienten, welche für die statistische Analyse herangezogen werden. Von den 161 Patienten sind 124 (77%) männlich und 37 (23%) weiblich.

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Kardiologischer Eingriff • Herz-Lungen-Maschine • Alter \geq 18 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> • Alter < 18 Jahre • ICU-Aufenthalt < 24h • Keine HLM • Herztransplantation • Herz-Kreislauf-Stillstand • Fehlerhafte bzw. fehlende Patienten-/Anästhesiedaten

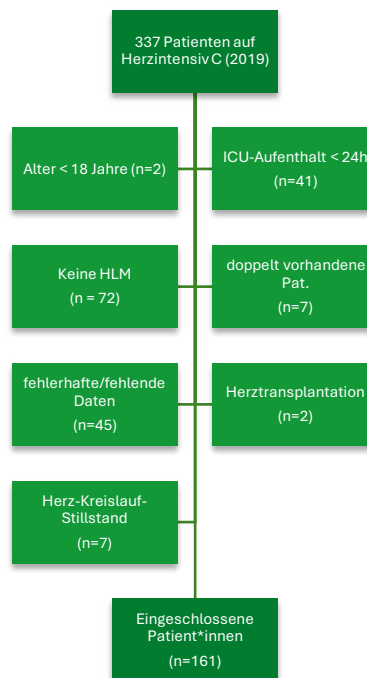


Abbildung 1: Organigramm Studienpopulation

2.5 Intervention

Für diese Studie wird keine medizinische Intervention durchgeführt. Es erfolgt eine retrospektive Datenanalyse von Patienten, welche im Jahre 2019 kardiologisch an der Herz-Lungenmaschine operiert wurden. Die Analyse und

Datenverarbeitung erfolgten mittels eines eigens programmierten Programms in Python.

2.6 Material & Methoden

Für die Durchführung unsere Studie benötigen wir im Wesentlichen nur unser eigens programmiertes Python-Programm (Programmiert von Dr. Simon Orlob, Paul Knauseder, Alexander Kaiser), sowie die benötigten Patientendaten. Die Anästhesiedaten, sowie die Patientendaten von 2019 waren bereits verfügbar, lediglich die Kreatinin-Werte zur Bestimmung von AKI wurden beim „**Institut für medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz**“ für die von uns eingeschlossenen Pat. angefordert. Wir haben das letzte präoperativ gemessene Kreatinin, sowie die postoperativen Kreatininwerte bis zum 7. postoperativen Tag angefordert. Das letzte präoperativ gemessene Kreatinin haben wir als Baseline-Kreatinin definiert. Bei 6 Pat., wo kein Baseline-Kreatinin verfügbar war, haben wir es mithilfe von Umformung der MDRD-Formel und einer geschätzten GFR von 75 ml/min/1,73m² errechnet. Die postoperativen Kreatinin-Werte haben wir dann mit den Baseline-Werten verglichen und so die AKI-Stadien nach den KDIGO-Kriterien definiert. Für unsere Fragestellung ist nur relevant, ob ein AKI vorliegt oder nicht. Dieses Outcome wird nämlich mit den von uns berechneten Risikoparametern AUC unter den Cut-Offs 65 und 70 mmHg sowie den daraus errechneten TWAs für 65 und 70mmHg in der Statistik in Verbindung gebracht und analysiert. (siehe Kapitel 2.6.2: Statistische Analyse). Weitere Informationen zu den Risikoparametern sowie zu unserem Programm siehe Kapitel 2.10: Datenverarbeitung mittels JupyterLab.

2.6.1 Verwendete Daten

Die Daten, die zur Analyse verwendet werden, wurden an der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin von Anfang Jänner bis Ende Dezember 2019 erhoben. Ein Kontakt mit Patienten ist nicht erforderlich. Daten wurden aus openMEDOCS, CCC (Centricity Critical Care, elektronische Fieberkurve) und den automatischen Anästhesieaufzeichnungen extrahiert. Die noch benötigten Kreatinin-Daten der Pat. wurden beim Institut für medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation angefordert. Die Daten wurden einerseits anonymisiert in

einem Excel-File gespeichert und andererseits anonymisiert direkt in unserem selbst programmierten Programm eingelesen.

2.6.2 Statistische Analyse

Initial wird die Verteilung der Variablen auf Normalität mittels QQ-Plots sowie mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests evaluiert. Dann werden je nach Verteilung die Variablen mit Hilfe von t-Tests bzw. Mann-Whitney U Tests zwischen den beiden Gruppen (Postoperatives AKI ja/nein) verglichen. Zur Quantifizierung des Zusammenhangs zwischen den erhobenen Variablen und dem Outcome werden wir Odds Ratios und entsprechende Konfidenz-Intervalle mit Hilfe von univariablen logistischen Regressionsmodellen berechnen.

Das Signifikanzniveau wird 0.05 betragen und gegebenenfalls mit Hilfe des Bonferroni-Verfahrens korrigiert werden.

Für die Berechnung der AUC sowie des TWA werden wir das mit der Programmiersprache Python eigens entwickelte Programm verwenden. Die Statistische Auswertung wird ebenfalls mit unserem Programm und zur Kontrolle mit Hilfe von R (RStudio, Wien) bzw. SPSS erfolgen.

Die statistische Auswertung wird von Herrn Alexander Kaiser mit Hilfe von Dr. Nikolaus Schreiber durchgeführt.

2.6.3 Ethisch-rechtliche Aspekte

Die Studie wird erst nach Zustimmung der zuständigen Ethikkommission durchgeführt. Ein Informed Consent wird nicht eingeholt; da die Daten im Rahmen des Behandlungsvertrags rechtmäßig entstanden sind, die Studie retrospektiv ist, und die Daten nicht an Dritte weitergeben werden, kann auf die Einholung eines Informed Consent verzichtet werden.

2.7 Nutzen/Risiko-Verhältnis

Die Patienten in unserer Studie werden keinen direkten Nutzen von unserer Studie haben, da es sich um eine retrospektive Studie handelt. Allerdings haben die Patienten auch keinerlei Risiko durch unsere Studie.

Ein Nutzen könnte sich für zukünftige Studien ergeben, welche unsere Hypothese in prospektiven Studien testen können und so eine Kausalität und vielleicht neue Grenzwerte erarbeiten können.

In weiterer Folge kann sich ein Nutzen für zukünftige Patienten ergeben, falls unsere Ergebnisse einen signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigen MAD-Werten und AKI zeigen. So können zukünftige Patienten durch ein strengeres Blutdruckmanagement mit höheren MAD-Werten, Folgekomplikationen womöglich erspart bleiben.

2.8 Datenschutz & Datenmanagement

Die Daten werden anonymisiert einerseits in ein Excel-File übertragen und andererseits in unserem Programm in Jupyterlab eingelesen und gespeichert. Personenbezogene Daten werden ausschließlich auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung an der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin gespeichert. Die Daten im Programm in JupyterLab sind nur für Nutzer mit Zugriffsberechtigung, sprich für uns als Programmierer einsehbar. Alle Daten werden pseudonymisiert damit nicht direkt auf die Patienten rückgeschlossen werden kann.

2.9 Finanzierung

Für unsere Studie ist keine Finanzierung notwendig.

2.10 Datenverarbeitung mittels JupyterLab (Python)

Wie bereits erwähnt werden sämtliche Anästhesieaufzeichnungen und die von uns benötigten Labordaten in unserem in JupyterLab erstellten Programm eingelesen und mittels der Programmiersprache Python verarbeitet. Der gesamte Blutdruck-Verlauf, wichtige Zeiten, unsere Risikoparameter und Medikamentengaben werden für jeden Pat. graphisch in einem Plot dargestellt, dazu verwendeten wir die **matplotlib (Matplot-Library)** in Python. Als unseren Risikoparameter für Hypotension berechnen wir zuerst die Area under the Curve (AUC) und damit dann den Time-Weighted-Average während der HLM-Zeit. Als Cut Offs verwenden wir dabei 70 mmHg und 65 mmHg. Weiters werden die Labordaten analysiert und so unser Outcome AKI ja oder nein anhand der Kreatinin-Veränderungen mittels programmierten Algorithmus automatisch zugeordnet. Zum Schluss wird auch

noch sämtliche Statistik mittels der **scipy.stats-Library** durchgeführt. Sämtliche Grafiken zur Statistik wurden ebenfalls mittels **matplotlib** in unserem Programm erstellt.

2.10.1 Area under the Curve (AUC)

Einer unserer Risikoparameter für intraoperative Hypotension ist die Area under the Curve, sprich die Fläche zwischen den von uns gewählten Cut-Offs 65 und 70 mmHg und den arteriell gemessenen MAD-Werten. Um die AUC zu errechnen, integrieren wir diese Fläche mittels der Trapezregel über die Zeit und erhalten so die Einheit mmHg/min.

2.10.2 Time-Weighted-Average (TWA)

Mit der zuvor errechneten AUC berechnen wir dann den Time-Weighted-Average (TWA) für die beiden Cut-Offs. Dabei wird einfach die AUC durch die HLM-Zeit dividiert und man erhält den TWA ($TWA[mmHG] = \frac{AUC[mmHg/min]}{HLM-Zeit[min]}$). Der Vorteil des TWA ist, dass er den Einfluss von absoluten Werten unter dem Cut-Off sowie der zeitlichen Komponente der Hypotension in einem Wert vereint.

2.10.3 Graphische Darstellung

Die gesamten Anästhesieaufzeichnungen des arteriellen Blutdrucks während der OP stellen wir graphisch in Plots dar (siehe Abb. 2).

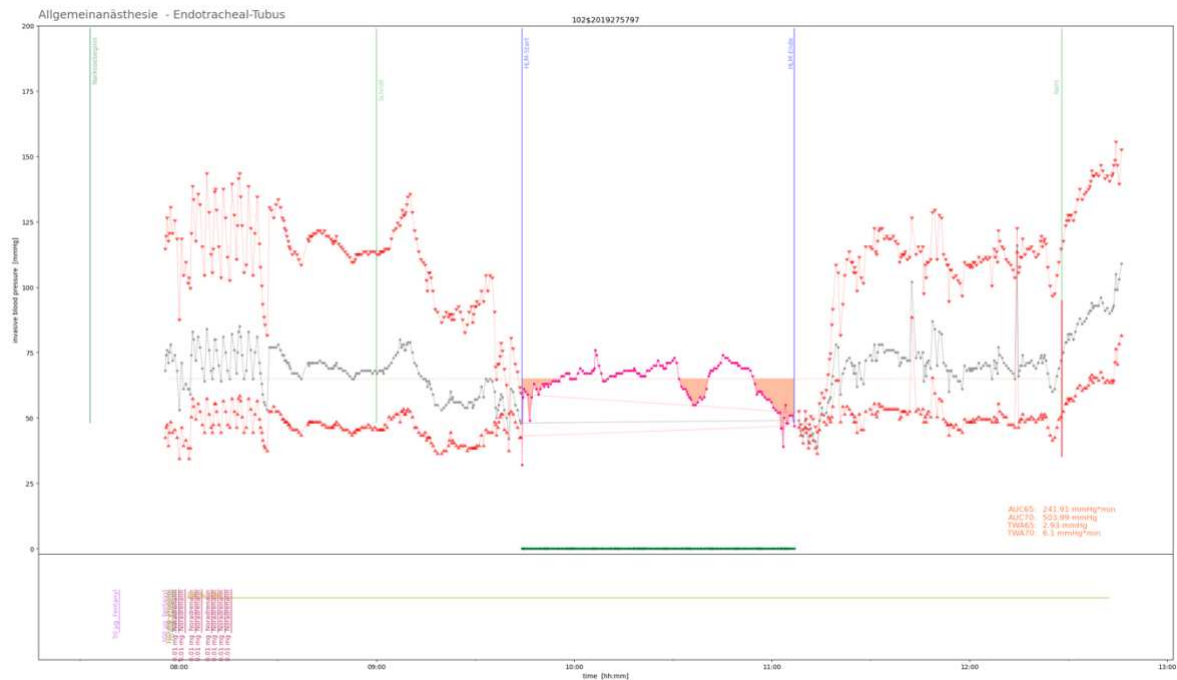


Abbildung 2: Ergebnis-Plot für MAD-Verlauf

In Abbildung 2 ist ein Test-Plot eines Pat. zu sehen. Auf der X-Achse ist die Uhrzeit aufgetragen und auf der Y-Achse der arteriell gemessene Blutdruck in mmHg. Zu Beginn gibt es noch 3 Blutdruckkurven. Die zwei roten Kurven stellen dabei den systolischen Blutdruck (obere Kurve) und den diastolischen Blutdruck (untere Kurve) dar. In der Mitte, in grau dargestellt, ist der arterielle Mitteldruck (MAD). Zwei senkrechte blaue Linien markieren dann Beginn und Ende der Herz-Lungen-Maschine. In dieser Zeit gibt es keine Systole und Diastole, sondern nur einen mittleren arteriellen Druck durch den von der HLM erzeugten kontinuierlichen Fluss, welcher als pinke Kurve dargestellt wird. In dieser Zeit finden unsere Berechnungen zur Beantwortung unserer Forschungsfrage statt. Eine orange strichlierte horizontale Linie markiert den Cut-Off von 65 mmHg (wird auch mit 70mmHg berechnet). Die orangen Flächen stellen die Area under the Curve 65mmHg (AUC65) dar, sprich die Fläche, die entsteht, wenn der MAD unter dem Cut-Off ist. Mit Hilfe dieser Fläche errechnen wir dann noch den Time-Weighted Average (TWA65 in diesem Plot), indem wir die AUC durch die HLM-Zeit dividieren. Unten rechts im Plot sind die errechneten TWA's und AUC's für

die jeweiligen Cut-Offs in orange angeführt. Zusätzlich sind am Plot noch wichtige Informationen wie Medikamentengaben, Narkosebeginn, Hautschnitt und Naht dargestellt.

3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

Sowohl die deskriptive- als auch die schließende Statistik wurden mit unserem Programm in JupyterLab durchgeführt.

3.1 Ergebnis des Outcome AKI

Von den 161 eingeschlossenen Pat. haben 49 (30.34%) ein postoperatives akutes Nierenversagen entwickelt. Von diesen Pat. entwickelten 38 (77.55%) ein AKI-Stadium I, 9 (18.36%) AKI-Stadium II und 2 (4.09%) AKI-Stadium III laut den KDIGO-Kriterien. (siehe Tabelle 6 und Abbildung 3). Die Stadien sind für unsere Fragestellung nebensächlich. Jedes AKI-Stadium wird der AKI-Gruppe zugeordnet. Somit können die 161 Patient*innen in eine AKI-Gruppe mit akutem Nierenversagen und in eine No-AKI-Gruppe ohne akutes Nierenversagen unterteilt werden. Diese beiden Gruppen werden in den folgenden Kapiteln verglichen.

Tabelle 6: Outcome-Tabelle AKI Stadien

AKI	Alle Patienten (n=161/100%)
AKI I n (%)	37 (22.98%)
AKI II n (%)	4 (2.48%)
AKI III n (%)	8 (4.97%)
Abkürzungen: AKI=Acute Kidney Injury, n=Anzahl	

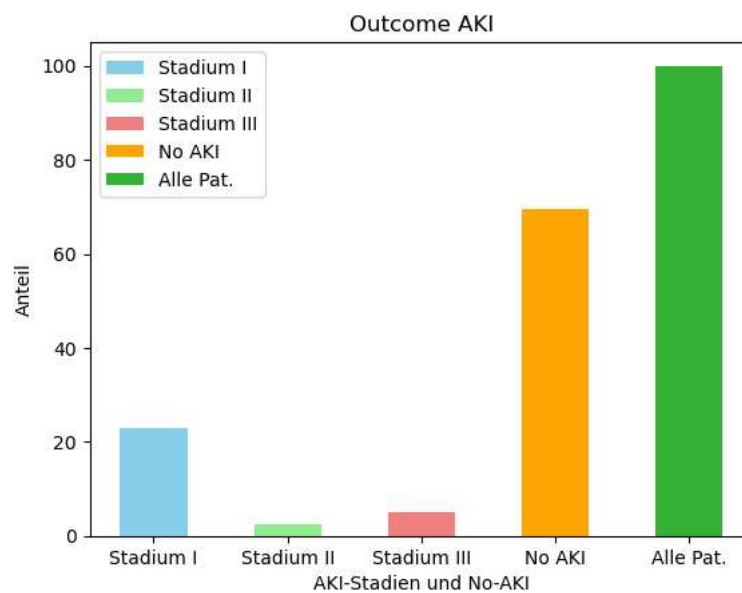


Abbildung 3: Outcome Tabelle

3.2 Deskriptive Statistik

In diesem Teil der Diplomarbeit geht es um die beschreibende Statistik, wo demographische Daten und Ausgangscharakteristika der Patient*innen getestet und dargestellt werden.

3.2.1 Test auf Normalverteilung

Zuerst werden ein Teil der demographischen Daten und Ausgangscharakteristika der Pat. auf Normalverteilung getestet. Die zu testenden Daten waren: Alter, LOS

(Length of Stay), HB präop., HLM-Zeit und CRP präop. Dazu wird der Shapiro-Wilk-Test genutzt. Daten wie Geschlecht, Rauchverhalten und Alkoholkonsum werden nicht auf Normalverteilung getestet, da es sich bei diesen Daten um nominale Variablen handelt. Ergebnis des Shapiro-Wilk-Test siehe Tabelle 7.

Für alle zu testenden Variablen gelten die Hypothesen H0 und H1 und ein alpha von 0,05.

H0: Die Variablen sind normalverteilt.

H1: Die Variablen sind nicht normalverteilt.

Tabelle 7: Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung

Shapiro-Wilk-Test		
	Statistik	p-Wert (alpha = 0,05)
Alter (Jahren)	0.935	1.092e-06
LOS (Tage)	0.519	7.293e-21
HB präop. (g/dL)	0.939	2.064e-06
HLM-Zeit (min)	0.95	1.613e-05
CRP präop. (mg/L)	0.418	1.136e-22
Abkürzungen: CRP=C-reaktives Protein, HB präop.=Hämoglobin präoperativ, HLM=Herz-Lungen-Maschine, LOS=Length of stay (Aufenthaltsdauer)		

Wie in Tabelle 7 zu sehen ist, liegt der p-Wert bei allen getesteten Variablen unter dem Signifikanzniveau (alpha) von 0.05. Somit kann bei allen Variablen die Nullhypothese H0 verworfen werden und es kann davon ausgegangen werden, dass die Variablen Alter, LOS, HB präop., HLM-Zeit und CRP präop. **nicht** normalverteilt sind. Um dieses Ergebnis zu überprüfen, werden die einzelnen Histogramme der Variablen erstellt, um graphisch die Richtigkeit des Shapiro-Wilk-Tests zu kontrollieren.

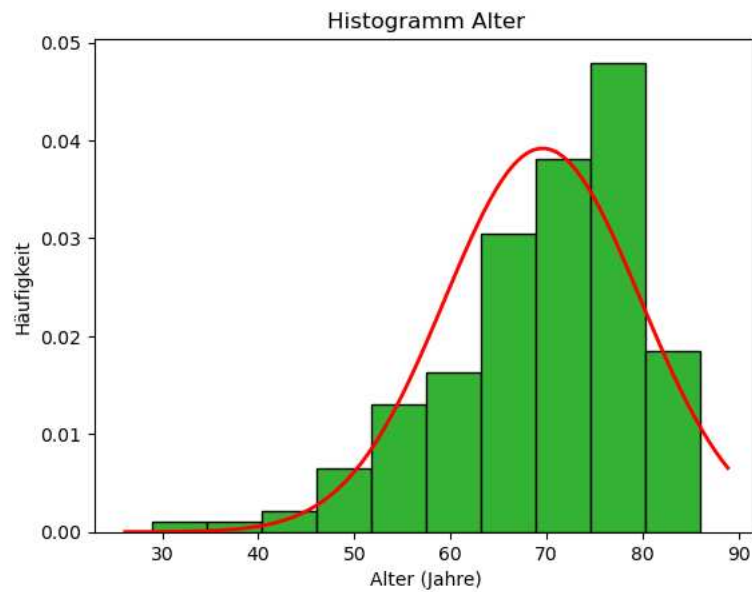


Abbildung 4: Histogramm Alter

In Abbildung 4 sieht man das Histogramm des Alters. Die rote Linie stellt die Ideallinie für die Normalverteilung dar. Es ähnelt zwar einer Normalverteilung, ist aber deutlich rechtssteil. Somit bestätigt sich das Ergebnis des Shapiro-Wilk-Test und die Nullhypothese H_0 kann verworfen werden. Das Alter der Studienpopulation ist **nicht** normal verteilt.

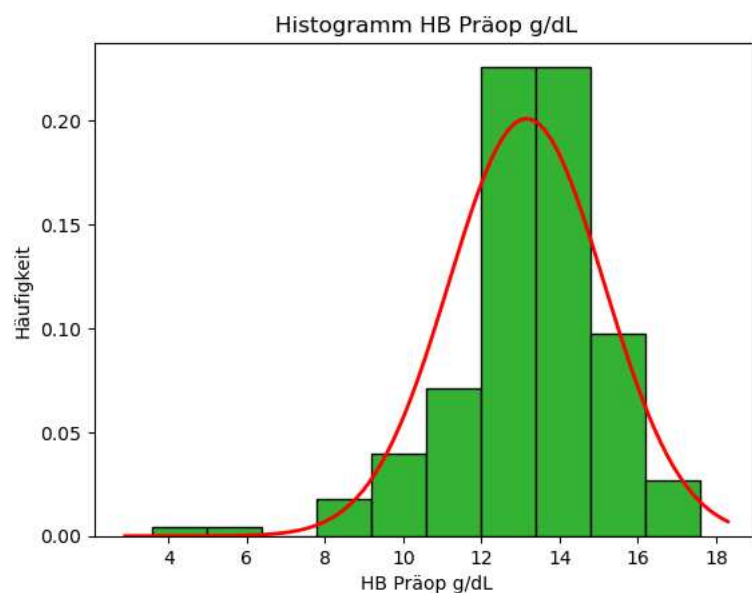


Abbildung 5: Histogramm HB präop.

In Abbildung 5 sieht man das Histogramm des HB präop. Die rote Linie stellt die Ideallinie für die Normalverteilung dar. Das HB präop. ist mit einem Statistik-Wert

von 0,939 nahe an 1 und daher auch nahe an einer Normalverteilung. Allerdings gibt es auch einige Ausreißer. Da auch der p-Wert $<0,05$ ist kann davon ausgegangen werden, dass das HB präop. nicht normalverteilt ist.

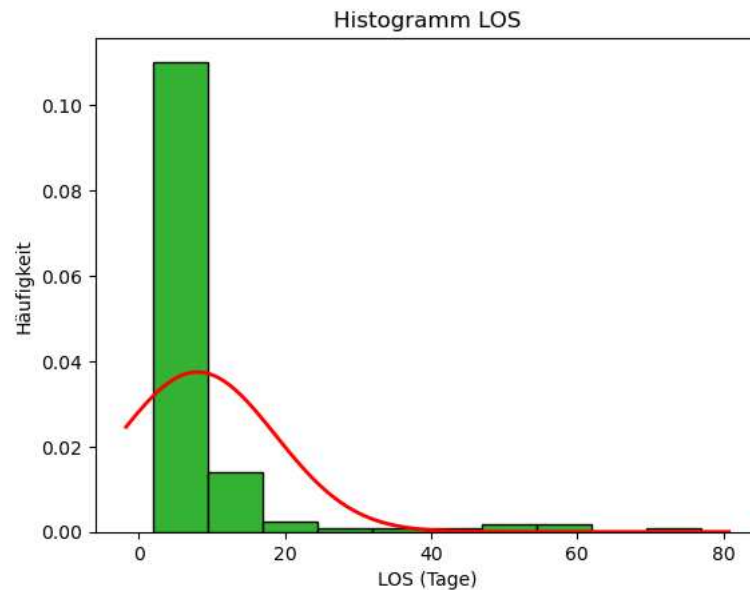


Abbildung 6: Histogramm LOS (Length of Stay)

In Abbildung 6 sieht man das Histogramm des LOS. Die rote Linie stellt die Ideallinie für die Normalverteilung dar. Das Histogramm in Abbildung 4 weicht sehr deutlich von einer Normalverteilung ab. Somit bestätigt sich auch hier der Shapiro-Wilk-Test und die Nullhypothese H_0 kann verworfen werden. Die Länge des Aufenthalts ist **nicht** normal verteilt.

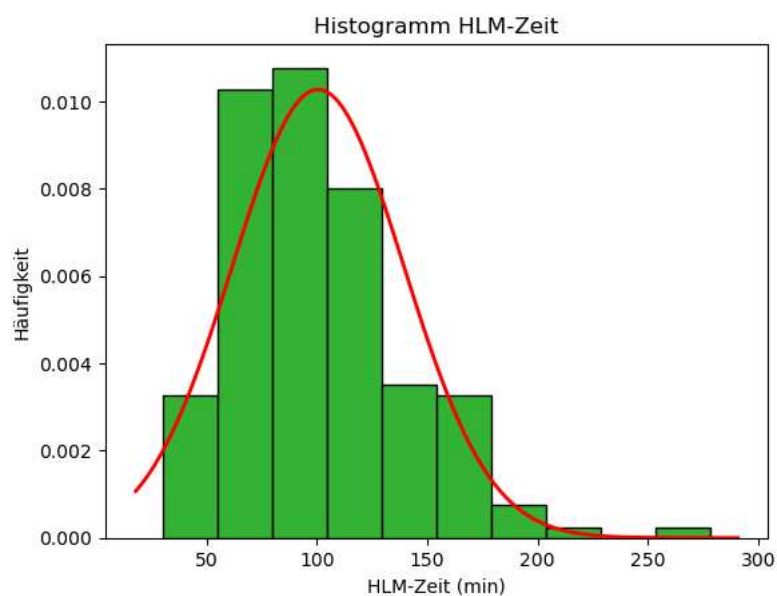


Abbildung 7: Histogramm HLM-Zeit

In Abbildung 7 sieht man das Histogramm der HLM-Zeit. Die rote Linie stellt die Ideallinie für die Normalverteilung dar. Das Histogramm der HLM-Zeit ist mit einem Statistik-Wert von 0.95 nahe an einer Normalverteilung. Dennoch ist es etwas linkssteil und hat einige Ausreißer. Wenn man nur das Histogramm betrachtet, könnte man von einer Normalverteilung ausgehen, in Kombination mit dem Shapiro-Wilk Test allerdings, der einen signifikanten p-Wert kleiner 0.05 aufweist kann man davon ausgehen, dass die Variable HLM-Zeit **nicht** normalverteilt ist.

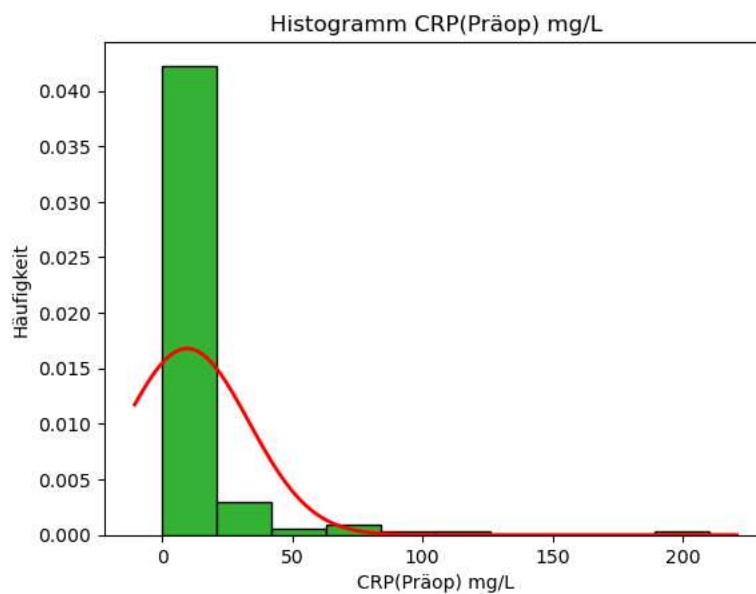


Abbildung 8: Histogramm CRP präop.

In Abbildung 8 sieht man das Histogramm des CRP präop. Die rote Linie stellt die Ideallinie für die Normalverteilung dar. Auch in Abbildung 8 lässt sich keine Normalverteilung erkennen, da die Verteilung deutlich von der Ideallinie abweicht, was den Shapiro-Wilk-Test bestätigt und die Nullhypothese widerlegt. Das CRP präop. ist **nicht** normalverteilt.

Im nächsten Schritt werden die demographischen Daten und Ausgangscharakteristika auf Unterschiede zwischen den Gruppen, welche ein Akutes Nierenversagen entwickelt haben (AKI-Gruppe) und denen die kein Akutes Nierenversagen entwickelt haben (No-AKI-Gruppe) verglichen.

3.2.2 Vergleich der Demographischen Daten und Ausgangscharakteristika der Gruppen AKI und No-AKI

Im folgenden Kapitel werden die beiden Gruppen AKI und No-AKI aufgrund ihrer demographischen Daten und Ausgangscharakteristika verglichen und visualisiert. Zum Schluss werden alle Daten in einer großen und übersichtlichen Tabelle wie es in Publikationen üblich ist zusammengefügt.

3.2.2.1 Metrische Variablen

Zuerst werden die metrischen Daten analysiert. Da alle zu untersuchenden Variablen der Population **nicht** normal verteilt sind, wird bei allen Variablen zum Vergleich der beiden Gruppen der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

3.2.2.1.1 Alter

Das mediane Alter von Patient*innen die postoperativ ein AKI entwickelten lag bei 76.00 (Interquartilabstand IQA, 68.00–79.00), während das mediane Alter von Patient*innen ohne AKI bei 70.00 (IQA, 63.00–76.00) lag ($p=0.0014$). Da der p-Wert kleiner als 0.05 ist, gibt es **einen signifikanten** Unterschied zwischen den Gruppen AKI und No-AKI. In Abbildung 9 sind das Alter der beiden Gruppen als Boxplot graphisch dargestellt.

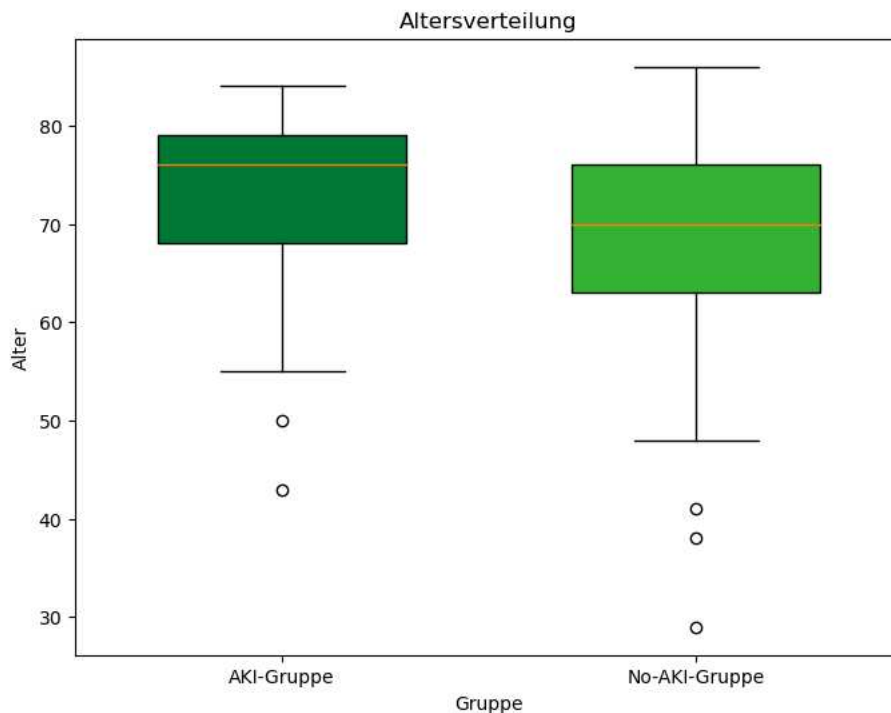


Abbildung 9: Altersverteilung AKI/No-AKI

3.2.2.1.2 Präoperatives Hämoglobin (g/dL)

Das mediane präop. Hämoglobin von Patient*innen die postoperativ ein AKI entwickelten lag bei 12.90 (Interquartilabstand IQA, 11.70–13.60), während das mediane präop. Hämoglobin von Patient*innen ohne AKI bei 13.50 (IQA, 12.50–14.62) lag ($p=0.006$). Da der p-Wert kleiner als 0.05 ist, gibt es **einen signifikanten** Unterschied zwischen den Gruppen AKI und No-AKI. In Abbildung 10 sind die präop. Hämoglobin-Werte der beiden Gruppen als Boxplot graphisch dargestellt. Das präoperative Hämoglobin ist bei den Pat. ohne AKI deutlich höher. Präoperativ niedrige Hämoglobin-Werte sind mit erhöhtem Risiko für AKI assoziiert, was unser Ergebnis stützt.

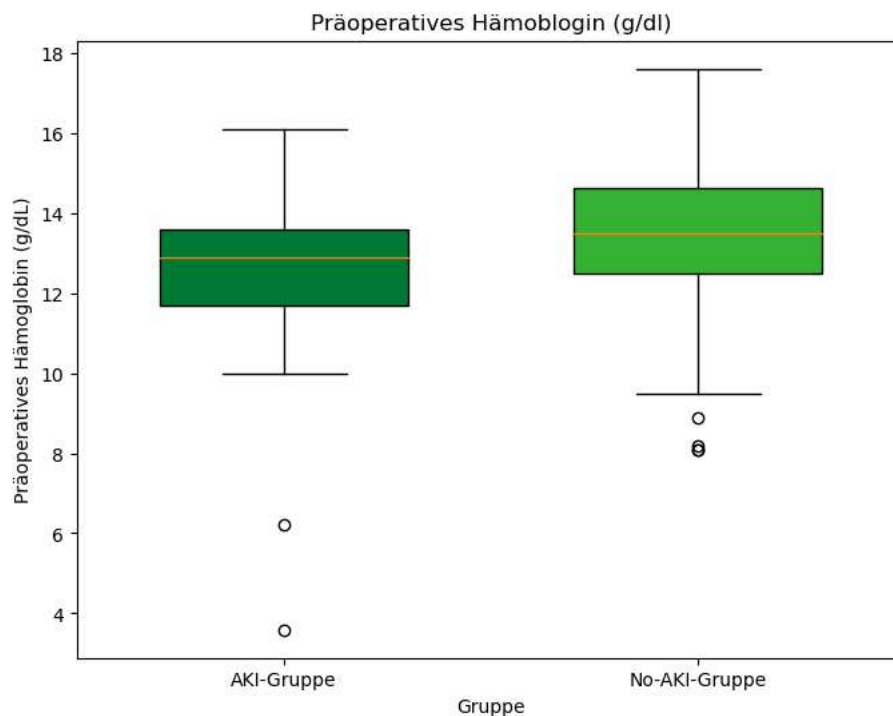


Abbildung 10: Boxplot präoperatives Hämoglobin AKI/No-AKI

3.2.2.1.3 HLM-Zeit (min)

Die mediane HLM-Zeit von Patient*innen die postoperativ ein AKI entwickelten lag bei 104.35 (Interquartilabstand IQA, 78.65–121.00), während die mediane HLM-Zeit von Patient*innen ohne AKI bei 88.84 (IQA, 71.84–118.92) lag ($p=0.096$). Da der p-Wert größer als 0.05 ist, gibt es **keinen signifikanten** Unterschied zwischen den Gruppen AKI und No-AKI. In Abbildung 11 sind die HLM-Zeiten der beiden Gruppen als Boxplot graphisch dargestellt.

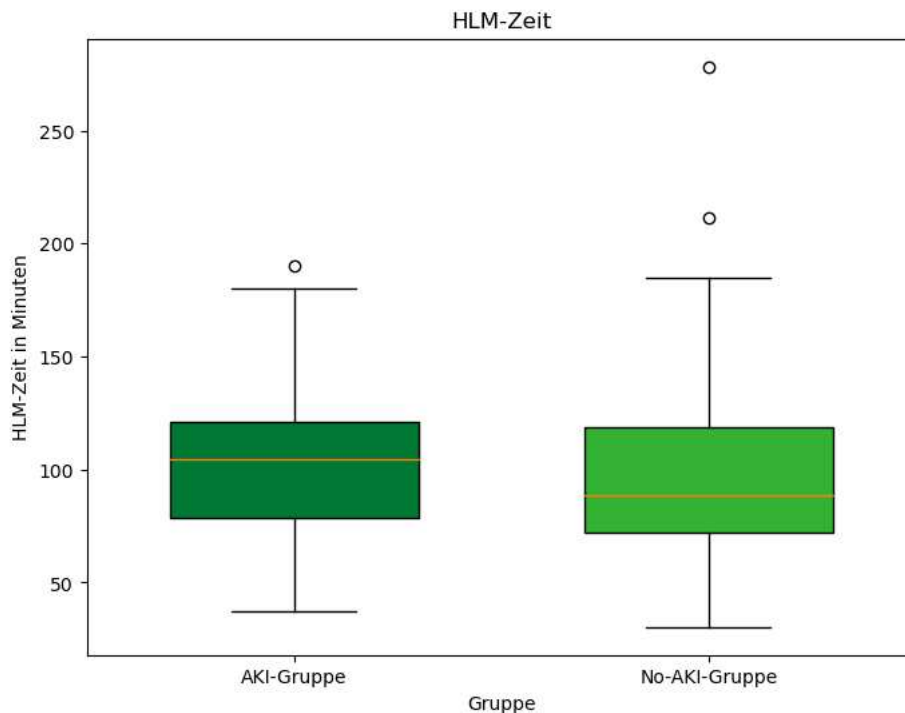


Abbildung 11: Boxplot HLM-Zeit AKI/No-AKI

3.2.2.1.4 LOS (Length of Stay, Aufenthaltsdauer in Tagen)

Die mediane Aufenthaltsdauer von Patient*innen die postoperativ ein AKI entwickelten lag bei 7 (Interquartilabstand IQA, 5–14), während die mediane Aufenthaltsdauer von Patient*innen ohne AKI bei 4 (IQA, 3–7) lag ($p=4.843e-06$). Da der p-Wert kleiner als 0.05 ist, gibt es **einen signifikanten** Unterschied zwischen den Gruppen AKI und No-AKI, mit längerer Aufenthaltsdauer in der AKI-Gruppe. Dieses Ergebnis bestätigt zahlreiche Studien, welche eine längere Aufenthaltsdauer bei Pat. mit AKI zeigten. In Abbildung 12 sind die Aufenthaltsdauer der beiden Gruppen als Boxplot graphisch dargestellt.

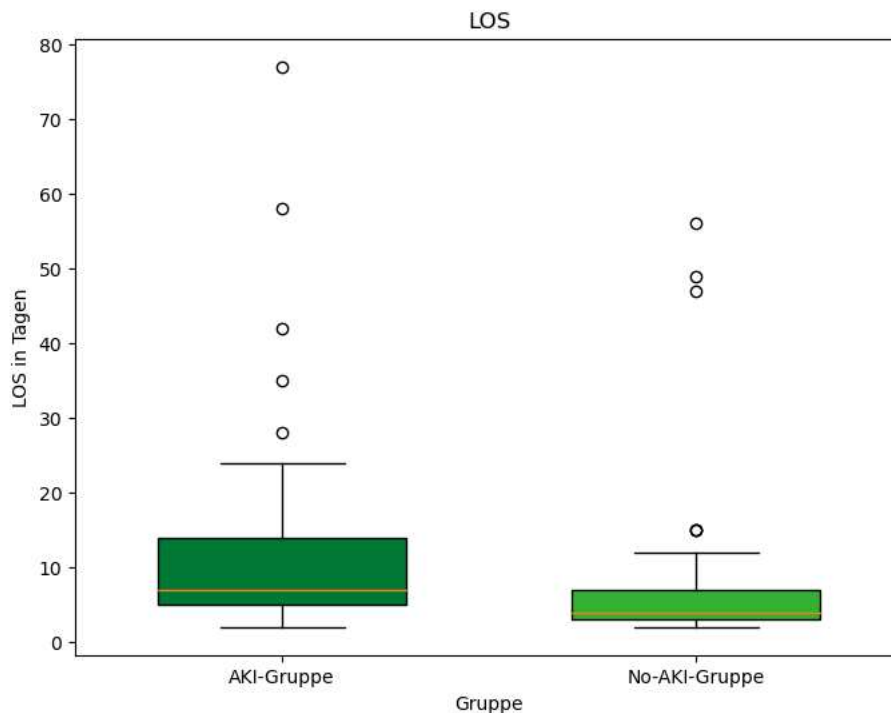


Abbildung 12: Boxplot LOS AKI/No-AKI

3.2.2.1.5 CRP präop. (mg/L)

Das mediane CRP präop. von Patient*innen die postoperativ ein AKI entwickelten lag bei 0.80 (Interquartilabstand IQA, 3.10–14.30), während das mediane CRP präop. von Patient*innen ohne AKI bei 1.65 (IQA, 0.60–4.22) lag ($p=0.050$). Da der p-Wert nicht kleiner als 0.05 ist, gibt es **keinen signifikanten** Unterschied zwischen den Gruppen AKI und No-AKI. Allerdings ist der p-Wert genau 0.05 und es zeigen sich grundsätzlich höhere präoperative CRP-Werte in der AKI-Gruppe. In Abbildung 13 sind die präoperativen CRP-Werte der beiden Gruppen als Boxplot graphisch dargestellt.

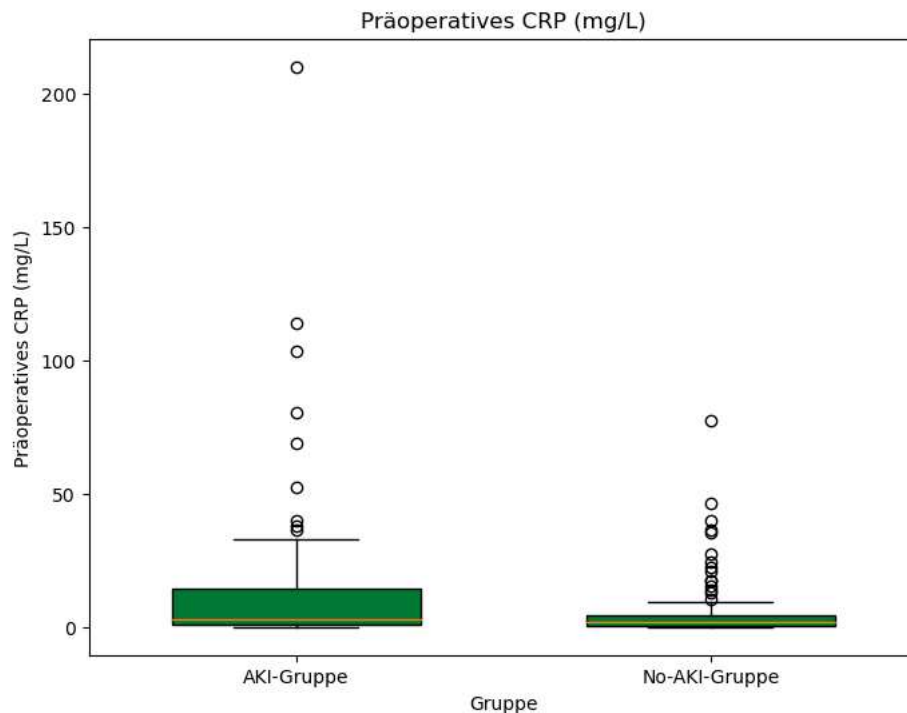


Abbildung 13: Boxplot CRP AKI/No-AKI

3.2.2.2 Nominale Variablen

In den folgenden Unterpunkten werden die nominalen Variablen getestet und verglichen. Für den Vergleich der nominalen Variablen wird der Chi-Quadrat-Test verwendet. Die Verteilung der nominalen Variablen wird als Balkendiagramm dargestellt.

3.2.2.2.1 *Geschlecht*

Von den 49 Patient*innen mit postoperativer AKI waren 11 (22.45%) weiblich und 38 (77.55%) männlich, während unter den 111 Pat. ohne AKI 26 (23.21%) weiblich und 86 (76.79%) männlich waren ($p=1.00$). Da der p-Wert größer als alpha (0.05) ist, besteht **kein** signifikanter Unterschied zwischen der AKI-Gruppe und der No-AKI-Gruppe hinsichtlich der Geschlechterverteilung. Graphische Darstellung der Geschlechterverteilung siehe im Balkendiagramm in Abbildung 14.

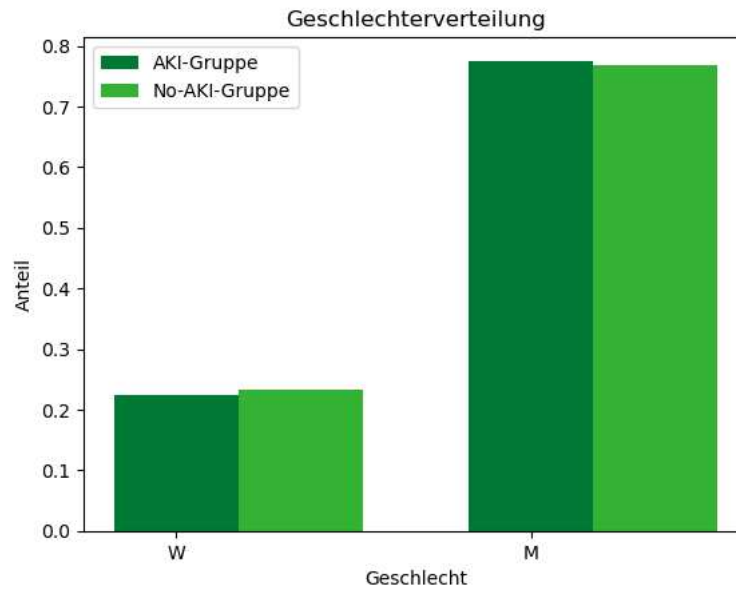


Abbildung 14: Balkendiagramm Geschlechterverteilung AKI/No-AKI

3.2.2.2.2 Rauchverhalten

Von den 49 Patient*innen mit postoperativer AKI waren 9 (18.37%) Raucher und 40 (81.63%) Nichtraucher, während unter den 111 Pat. ohne AKI 29 (25.89%) Raucher und 83 (74.11%) Nichtraucher waren ($p=0.40$). Da der p -Wert größer als α (0.05) ist, besteht **kein** signifikanter Unterschied zwischen der AKI-Gruppe und der No-AKI-Gruppe hinsichtlich des Rauchverhaltens. Graphische Darstellung des Rauchverhaltens siehe im Balkendiagramm in Abbildung 15.

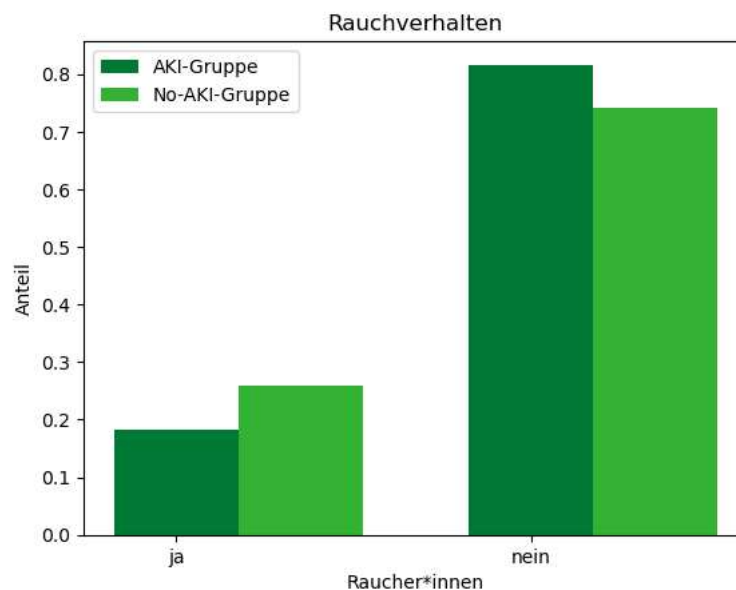


Abbildung 15: Balkendiagramm Rauchverhalten AKI/No-AKI

3.2.2.2.3 **Alkoholkonsum**

Von den 49 Patient*innen mit postoperativer AKI konsumierten 23 (46.94%) Alkohol und 26 (53.06%) keinen Alkohol, während unter den 111 Pat. ohne AKI 57 (50.89%) Alkohol und 55 (49.11%) keinen Alkohol konsumierten ($p=0.77$). Da der p-Wert größer als alpha (0.05) ist, besteht **kein** signifikanter Unterschied zwischen der AKI-Gruppe und der No-AKI-Gruppe hinsichtlich des Alkoholkonsums. Graphische Darstellung des Alkoholkonsums siehe im Balkendiagramm in Abbildung 16.

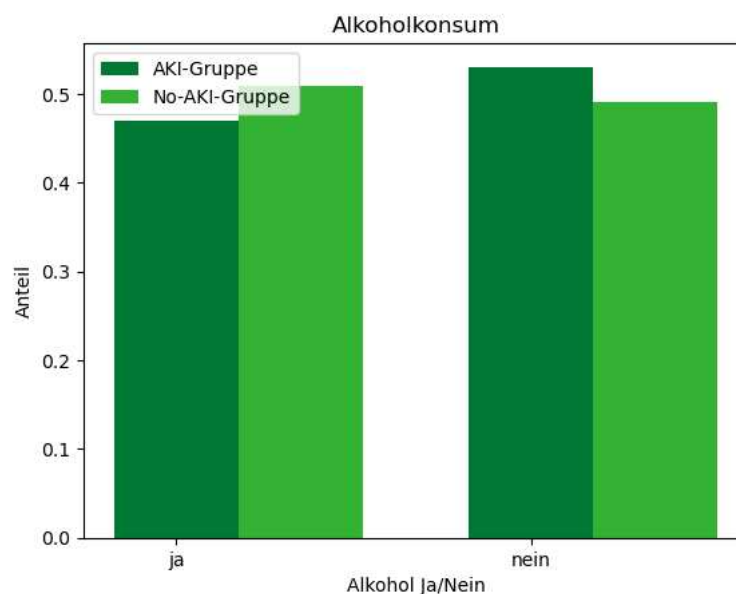


Abbildung 16: Alkoholkonsum AKI/No-AKI

3.2.3 **Ausgangskarakteristika und demographische Daten**

Die folgende Tabelle 8 zeigt die Ausgangskarakteristika und demographischen Daten der Patient*innen. Für die metrischen Variablen sind jeweils der Median sowie das erste und das dritte Quantil (Q1 und Q3) angegeben. Für die nominalen Variablen, die absolute und die relative Anzahl. Für jede Variable ist auch der p-Wert des Mann-Whitney-U-Test für die metrischen Variablen als auch des Chi-Quadrat-Test für die nominalen Variablen angegeben.

Tabelle 8: Demographische Daten und Ausgangscharakteristika

Ausgangscharakteristika	Alle Patienten (n=161)	AKI-Gruppe (n=49)	No-AKI-Gruppe (n=112)	p-Wert (alpha = 0.05)
Alter, Median (Q1,Q3), Jahre	71.0(64.0,78.0)	76.0(68.0,79.0)	70.0(63.0,76.0)	0.001*
Geschlecht, M/W (%)	124/37(77.02/22.98)	38/11(77.55/22.45)	86/26(76.79/23.21)	1
Raucher, Ja/Nein (%)	38/123(23.6/76.4)	9/40(18.37/81.63)	29/83(25.89/74.11)	0.405
Alkoholkonsum, Ja/Nein (%)	80/81(49.69/50.31)	23/26(46.94/53.06)	57/55(50.89/49.11)	0.771
HB präop, Median (Q1,Q3), g/dL	13.3(12.3,14.5)	12.9(11.7,13.6)	13.5(12.5,14.62)	0.006*
HLM-Zeit, Median (Q1,Q3), min	91.67(74.68,119.67)	104.35(78.65,121.0)	88.84(71.85,118.92)	0.096
Aufenthaltsdauer, Median (Q1,Q3), Tage	5.0(3.0,8.0)	7.0(5.0,14.0)	4.0(3.0,7.0)	4.8429e-06*
CRP, Median (Q1,Q3), mg/L	1.8(0.6,6.8)	3.1(0.8,14.3)	1.65(0.6,4.225)	0.05
Abkürzungen: AKI=Acute Kidney Injury, CRP=C-Reaktives-Protein, HB präop.=Hämoglobin präoperativ, HLM=Herz-Lungen-Maschine, Q1,Q3=Quartil1,Quartil3				

Wie in Tabelle 8 ersichtlich unterscheiden sich die Gruppen AKI-Gruppe und No-AKI-Gruppe signifikant hinsichtlich folgender Ausgangscharakteristika (p-Wert < alpha, mit * markiert):

- Alter
- Aufenthaltsdauer
- HB präop.

Die anderen Variablen weisen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf.

3.3 Schließende Statistik

Im folgenden Kapitel der schließenden Statistik mit all seinen Unterpunkten widmen wir uns unserer Forschungsfrage, ob sich intraoperative Hypotension an der HLM auf die Entwicklung eines postoperativen akuten Nierenversagens auswirkt. Dazu werden wir zunächst unsere Risikoparameter für intraoperative

Hypotension, AUC65, AUC70, TWA65 und TWA70 auf Normalverteilung testen. Danach werden wir je nach Verteilung der Variablen den geeigneten Test (t-Test oder Mann-Whitney-U-Test) zum Vergleich der AKI-Gruppe und der No-AKI-Gruppe durchführen. Zur Quantifizierung des Zusammenhangs zwischen den erhobenen Variablen AUC65, AUC70, TWA65 und TWA70 und dem Outcome werden wir Odds Ratios und entsprechende Konfidenz-Intervalle mit Hilfe von univariablen logistischen Regressionsmodellen berechnen. Das Signifikanzniveau wird 0.05 betragen.

3.3.1 Test auf Normalverteilung

Zum Testen, ob unsere Variablen AUC65, AUC70, TWA65 und TWA70 normalverteilt sind, wird der Shapiro-Wilk-Test und QQ-Plots verwendet.

Für beide zu testenden Variablen gelten die Hypothesen H0 und H1 und ein alpha von 0.05.

H0: Die Variablen sind normalverteilt.

H1: Die Variablen sind nicht normalverteilt.

Tabelle 9: Shapiro-Wilk-Test TWA65/TWA70

Shapiro-Wilk-Test		
	Statistik	p-Wert (alpha = 0.05)
AUC65 (mmHg*min)	0.872	0.000000000176
AUC70 (mmHg*min)	0.916	0.000000051468
TWA65 (mmHg)	0.855	0.000000000026
TWA70(mmHg)	0.918	0.000000066570
Abkürzungen: AUC=Area under the Curve, TWA=Time Weighted Average, 65 und 70 sind die jeweiligen Cut-Offs des mittleren arteriellen Drucks (MAD)		

In Tabelle 9 werden die Ergebnisse des Shapiro-Wilk-Test für unsere Risikoparameter AUC65, AUC70, TWA65 und TWA70 angezeigt. Bei allen ist der p-Wert deutlich kleiner als das Signifikanzniveau alpha mit 0.05. Somit kann die Nullhypothese Ho verworfen werden, was bedeutet, dass die Variablen AUC65, AUC70, TWA65 und TWA70 **nicht** normalverteilt sind.

Zur Überprüfung werden noch QQ-Plots der jeweiligen Variablen erstellt (siehe Abbildung 17, Abbildung 18, Abbildung 19 und Abbildung 20).

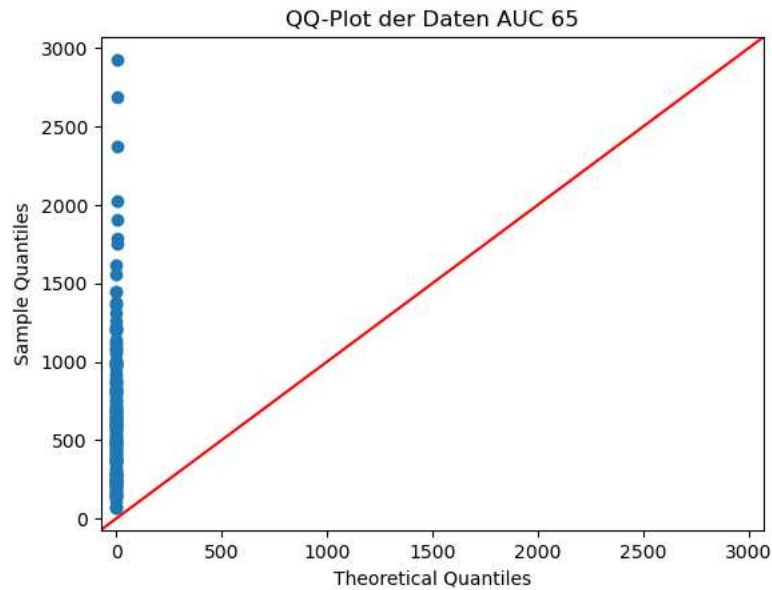


Abbildung 17: QQ-Plot AUC65

Die blauen Punkte symbolisieren die einzelnen AUC65 Werte und die rote Linie die Ideallinie für eine Normalverteilung. Die blauen Punkte müssten also entlang bzw. auf dieser roten Linie verlaufen, um von einer Normalverteilung sprechen zu können. Da die Punkte deutlich von der Ideallinie abweichen, kann man davon ausgehen, dass die Variable AUC65 nicht normalverteilt ist. Das QQ-Plot bestätigt somit das Ergebnis des Shapiro-Wilk-Test.

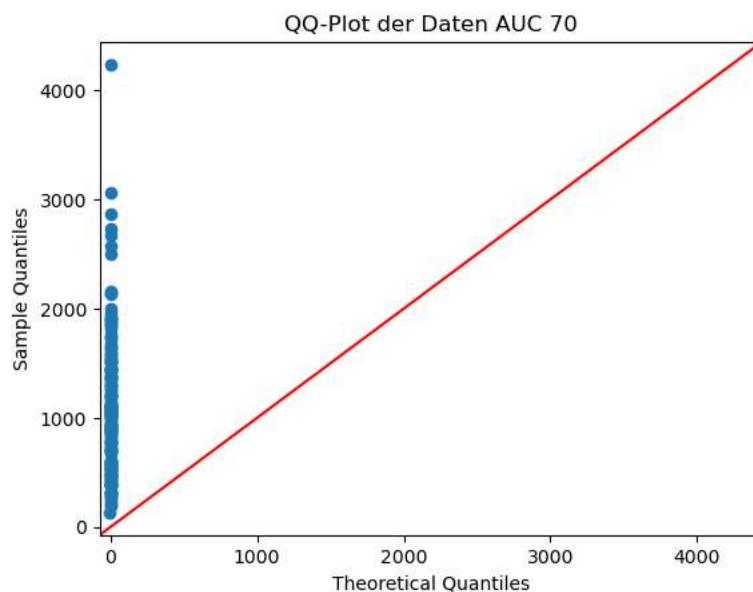


Abbildung 18: QQ-Plot AUC70

Bei den AUC70 Werten zeigt sich ebenfalls eine deutliche Abweichung von der Normalverteilung, was den Shapiro-Wilk-Test wiederum bestätigt.

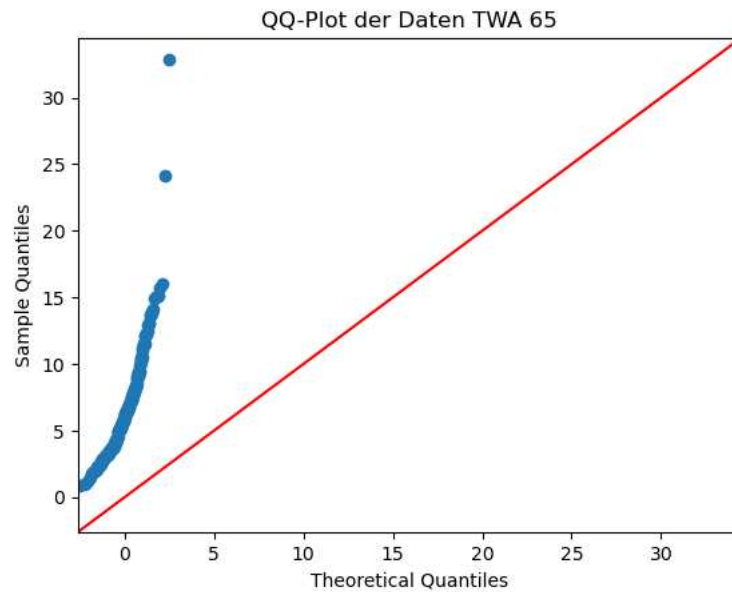


Abbildung 19: QQ-Plot TWA65

Die blauen Punkte symbolisieren die einzelnen TWA65 Werte und die rote Linie die Ideallinie für eine Normalverteilung. Die blauen Punkte müssten also entlang bzw. auf dieser roten Linie verlaufen, um von einer Normalverteilung sprechen zu können. Da die Punkte deutlich von der Ideallinie abweichen, kann man davon ausgehen, dass die Variable TWA65 nicht normalverteilt ist. Das QQ-Plot bestätigt somit das Ergebnis des Shapiro-Wilk-Test.

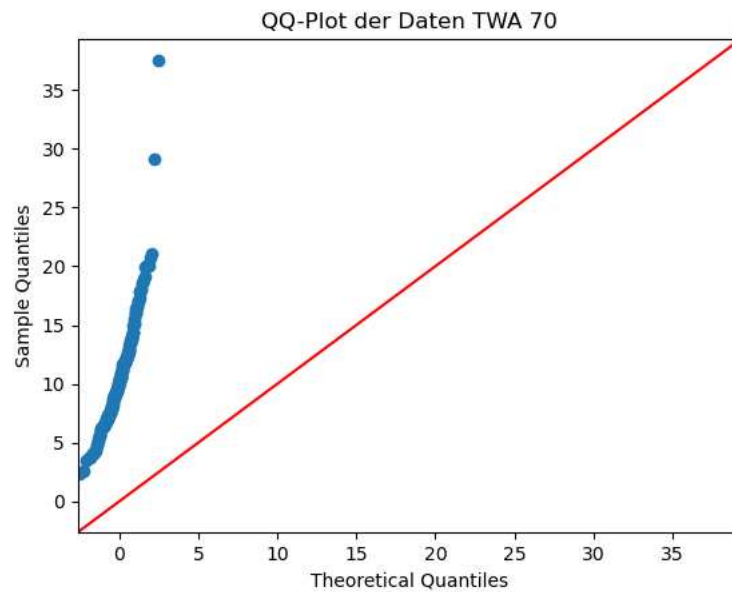


Abbildung 20: QQ-Plot TWA70

Die TWA70-Werte zeigen ebenfalls eine deutliche Abweichung von der Ideallinie und somit kann man davon ausgehen, dass auch TWA70 nicht normalverteilt ist.

3.3.2 Vergleich AKI-Gruppe und No-AKI-Gruppe AUC und TWA

In diesem Unterpunkt widmen wir uns den Risikoparametern AUC65, AUC70, TWA65 und TWA70. Um den Unterschied zwischen den beiden Gruppen (AKI-Gruppe/No-AKI-Gruppe) zu veranschaulichen, erstellen wir jeweils eine Tabelle mit den wichtigsten Informationen über die Risikoparameter und jeweils ein Boxplot zur graphischen Darstellung. Da die Variablen AUC65, AUC70, TWA65 und TWA70 nicht normalverteilt sind wird zum Vergleich der beiden Gruppen der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Ergebnis des Mann-Whitney-U-Test siehe Tabelle 10.

Tabelle 10: Mann-Whitney-U-Test Ergebnisse

Mann-Whitney-U-Test		
	Statistik	p-Wert (alpha = 0.05)
AUC65 (mmHg*min)	3264	0.056
AUC70 (mmHg*min)	3323	0.033*
TWA65 (mmHg)	3030	0.172
TWA70(mmHg)	3116	0.293
Abkürzungen: AUC=Area under the Curve, TWA=Time Weighted Average, 65 und 70 sind die jeweiligen Cut-Offs des mittleren arteriellen Drucks (MAD)		

Das Ergebnis des Mann-Whitney-U-Test ist für AUC65, TWA65 und auch für TWA70 **nicht signifikant**. Bei AUC70 wiederum zeigt sich mit einem p-Wert von 0.033 **ein signifikanter** (*) Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

3.3.2.1 AUC65

Im folgenden Abschnitt sind wichtige statistische Werte des Risikoparameters AUC65 tabellarisch in Tabelle 11 und graphisch als Boxplots (Abbildung 21) zwischen der AKI-Gruppe und der No-AKI-Gruppe gegenübergestellt.

Tabelle 11: AUC65 Vergleich AKI-Gruppe/No-AKI-Gruppe

AUC-65-Charakteristika (mmHg*min)		
	AKI-Gruppe	No-AKI-Gruppe
Anzahl	49	112
Mittelwert	748.98	665.15
Standardabweichung	398.64	522.08
Min.	70.23	72.21
Q1(25%)	430.74	287.33
Q2(50%)	703.05	569.69

Q3(75%)	1078.63	831.60
Max.	1784.03	2925.92
Abkürzungen: AKI=Acute Kidney Injury, AUC-65=Area under the Curve(Cutoff 65mmHg), Max.=Maximum, Min.=Minimum, Q1/2/3=Quartil1/2/3		

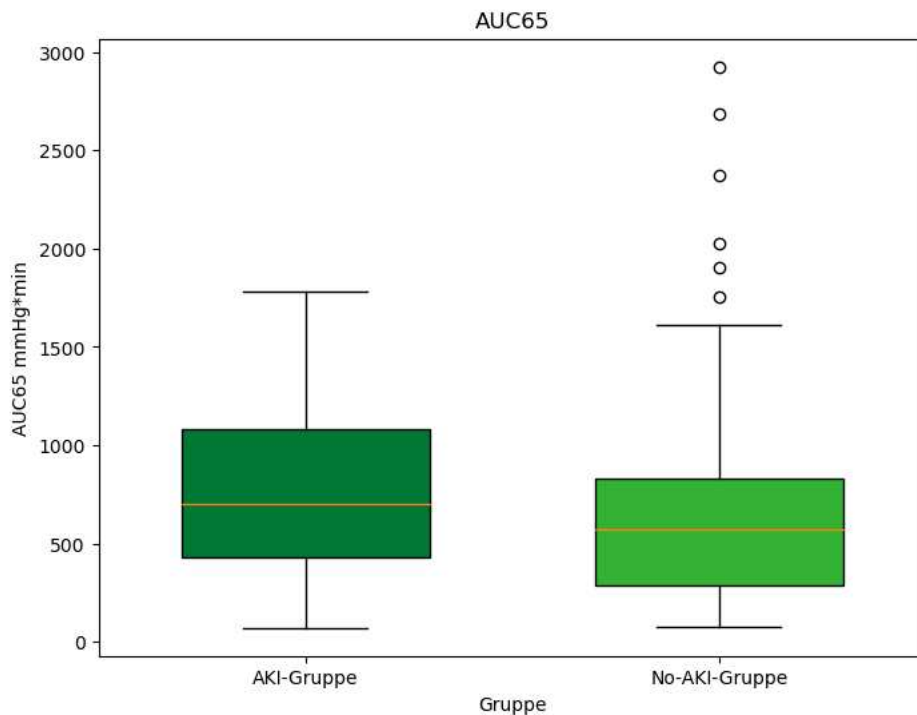


Abbildung 21: Boxplot AUC65 AKI/No-AKI

Die mediane AUC65 war in der AKI-Gruppe größer (703.05 vs. 569.69, $p=0.056$) als in der No-AKI-Gruppe, auch wenn das Ergebnis statistisch nicht signifikant war.

3.3.2.2 AUC 70

Im folgenden Abschnitt sind wichtige statistische Werte des Risikoparameters AUC70 tabellarisch in Tabelle 12 und graphisch als Boxplots (Abbildung 22) zwischen der AKI-Gruppe und der No-AKI-Gruppe gegenübergestellt.

Tabelle 12: AUC70 Vergleich AKI-Gruppe/No-AKI-Gruppe

AUC-70-Charakteristika (mmHg*min)		
	AKI-Gruppe	No-AKI-Gruppe
Anzahl	49	112
Mittelwert	1196.32	1052.45

Standardabweichung	524.94	675.58
Min.	187.15	132.54
Q1(25%)	794.56	535.70
Q2(50%)	1083.19	982.17
Q3(75%)	1638.52	1336.71
Max.	2496.29	4236.57
Abkürzungen: AKI=Acute Kidney Injury, AUC-70=Area under the Curve(Cutoff 70mmHg), Max.=Maximum, Min.=Minimum, Q1/2/3=Quartil1/2/3		

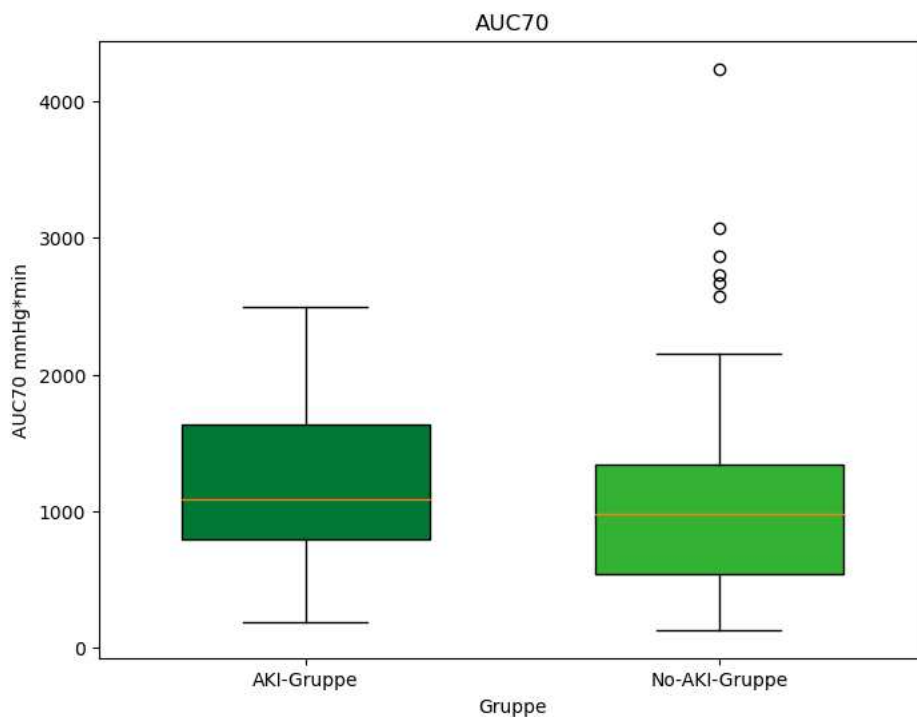


Abbildung 22: Boxplot AUC70 AKI/No-AKI

Die mediane AUC70 war in der AKI-Gruppe größer (1083.19 vs. 982.17, $p=0.033$) als in der No-AKI-Gruppe. Mit einem p -Wert von 0.033 ist das Ergebnis statistisch signifikant.

3.3.2.3 TWA65

Im folgenden Abschnitt sind wichtige statistische Werte des Risikoparameters TWA65 tabellarisch in Tabelle 13 und graphisch als Boxplots (Abbildung 23) zwischen der AKI-Gruppe und der No-AKI-Gruppe gegenübergestellt.

Tabelle 13: TWA65 Vergleich AKI-Gruppe/No-AKI-Gruppe

TWA-65-Charakteristika (mmHg)		
	AKI-Gruppe	No-AKI-Gruppe
Anzahl	49	112
Mittelwert	7.35	6.73
Standardabweichung	4.08	4.46
Min.	0.97	0.89
Q1(25%)	4.34	3.65
Q2(50%)	6.42	5.85
Q3(75%)	9.39	8.30
Max.	16.03	32.85

Abkürzungen: AKI=Acute Kidney Injury, Max.=Maximum, Min.=Minimum, Q1/2/3=Quartil1/2/3, TWA-65=Time-Weighted-Average(Cutoff 65mmHg)

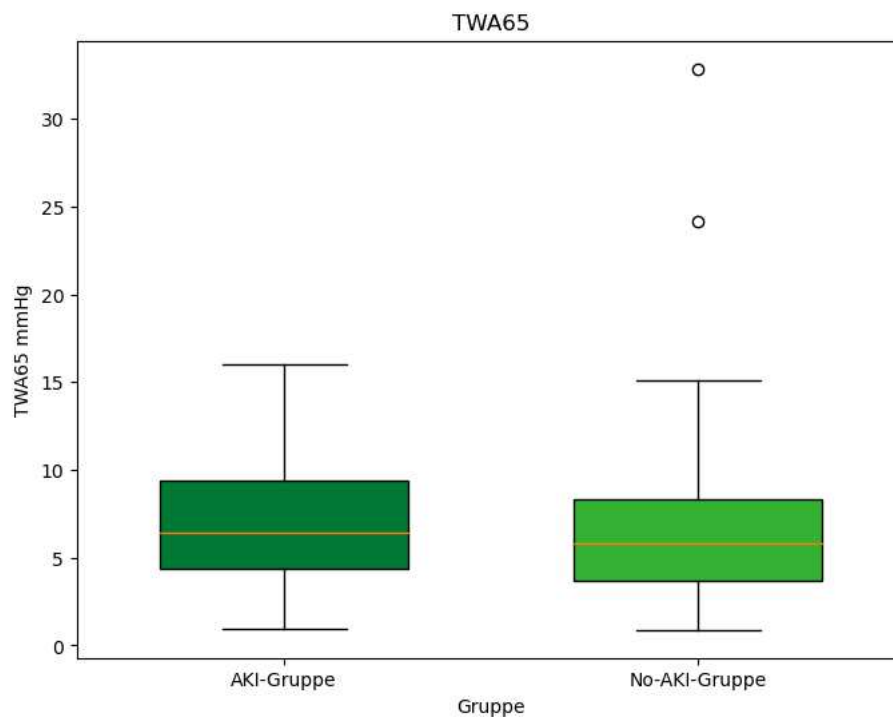


Abbildung 23: Boxplot TWA65 AKI/No-AKI

Der mediane TWA65 war in der AKI-Gruppe größer (6.42 vs. 5.85, $p=0.172$) als in der No-AKI-Gruppe, auch wenn das Ergebnis statistisch nicht signifikant war.

3.3.2.4 TWA70

Im folgenden Abschnitt sind wichtige statistische Werte des Risikoparameters TWA70 tabellarisch in Tabelle 14 und graphisch als Boxplots (Abbildung 24) zwischen der AKI-Gruppe und der No-AKI-Gruppe gegenübergestellt.

Tabelle 14: TWA70 Vergleich AKI-Gruppe/No-AKI-Gruppe

TWA-70-Charakteristika (mmHg)		
	AKI-Gruppe	No-AKI-Gruppe
Anzahl	49	112
Mittelwert	11.56	10.64
Standardabweichung	4.70	5.10
Min.	2.60	2.32
Q1(25%)	8.58	7.05
Q2(50%)	10.98	9.89
Q3(75%)	14.37	12.90
Max.	21.03	37.57

Abkürzungen: AKI=Acute Kidney Injury, Max.=Maximum, Min.=Minimum, Q1/2/3=Quartil1/2/3, TWA-70=Time-Weighted-Average(Cutoff 70mmHg)

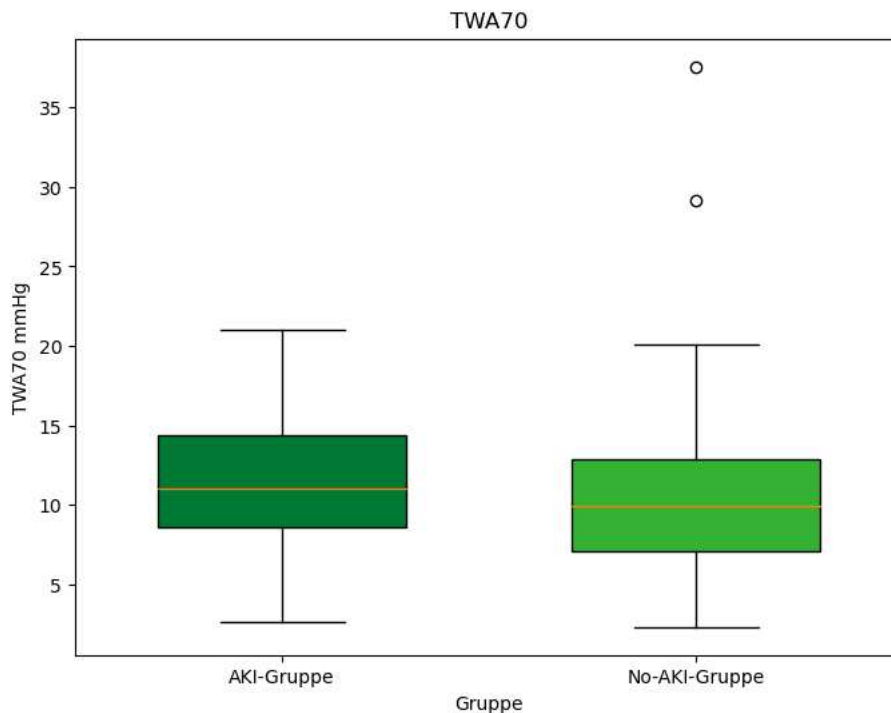


Abbildung 24: Boxplot TWA70 AKI/No-AKI

Der mediane TWA70 war in der AKI-Gruppe größer (10.98 vs. 9.89, $p=0.172$) als in der No-AKI-Gruppe, auch wenn das Ergebnis statistisch nicht signifikant war.

3.3.3 Univariable logistische Regression

Im folgenden Kapitel wird, um den Zusammenhang zwischen intraoperativer Hypotension und der Entwicklung eines akuten Nierenversagens zu quantifizieren, eine univariable logistische Regression für die Risikoparameter AUC65, AUC70, TWA65 und TWA70 durchgeführt. Mit Hilfe der logistischen Regression können dann Odds Ratios und entsprechende Konfidenzintervalle errechnet werden. Die unabhängige Variable der logistischen Regression sind unsere Risikoparameter und die abhängige Variable unser Outcome AKI (ja oder nein). Dafür errechnen wir mit unserem Programm ein logistisches Modell mit Hilfe dessen wir dann die Odds Ratios für unsere Risikoparameter berechnen. Für jeden Risikoparameter werden eine univariable logistische Regression und damit die Odds Ratios errechnet. Einen beispielhaften Output unseres Programmes für die Logistische Regression mit dem unabhängigen Parameter TWA65 siehe Abb. 25.

Logit Regression Results						
Dep. Variable:	AKI ja/nein	No. Observations:	161			
Model:	Logit	Df Residuals:	159			
Method:	MLE	Df Model:	1			
Date:	Wed, 01 May 2024	Pseudo R-squ.:	0.003465			
Time:	10:08:36	Log-Likelihood:	-98.592			
converged:	True	LL-Null:	-98.935			
Covariance Type:	nonrobust	LLR p-value:	0.4077			
	coef	std err	z	P> z	[0.025	0.975]
const	-1.0509	0.322	-3.261	0.001	-1.682	-0.419
TWA 65	0.0319	0.038	0.833	0.405	-0.043	0.107

Abbildung 25: Logistische Regression TWA65

In Abbildung 25 zu sehen ist der Output der univariablen logistischen Regression für den Risikoparameter TWA65. Diese Logistische Regression haben wir auch für die 3 weiteren Risikoparameter AUC65, AUC70 und TWA70 durchgeführt. Mit Hilfe der Koeffizienten der Logistischen Regression haben wir dann im nächsten Schritt die Odds Ratios und Konfidenzintervalle berechnet.

3.3.4 Odds Ratios und Konfidenzintervalle

Abschließend berechnen wir mit den Koeffizienten der logistischen Regression die Odds Ratios sowie die 95% Konfidenzintervalle für unsere Risikoparameter AUC65, AUC70, TWA65 und TWA70. Die Ergebnisse der Odds Ratios siehe Tabelle 15.

Tabelle 15: OR + KI der Risikoparameter

	Odds Ratios			p(alpha=0,5)
	OR	Unteres KI	Oberes KI	
AUC65 (mmHg*min)	1.000	1.000	1.001	0.318
AUC70 (mmHg*min)	1.000	1.000	1.001	0.190
TWA65 (mmHg)	1.032	0.958	1.113	0.405
TWA70(mmHg)	1.037	0.970	1.107	0.286

Abkürzungen: AUC=Area under the Curve, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, TWA=Time Weighted Average, 65 und 70 sind die jeweiligen Cut-Offs des mittleren arteriellen Drucks (MAD)

Zur besseren Veranschaulichung sind die Odds-Ratios mit dem 95%-Konfidenzintervall in einem Forest-Plot dargestellt. (siehe Abbildung 27)

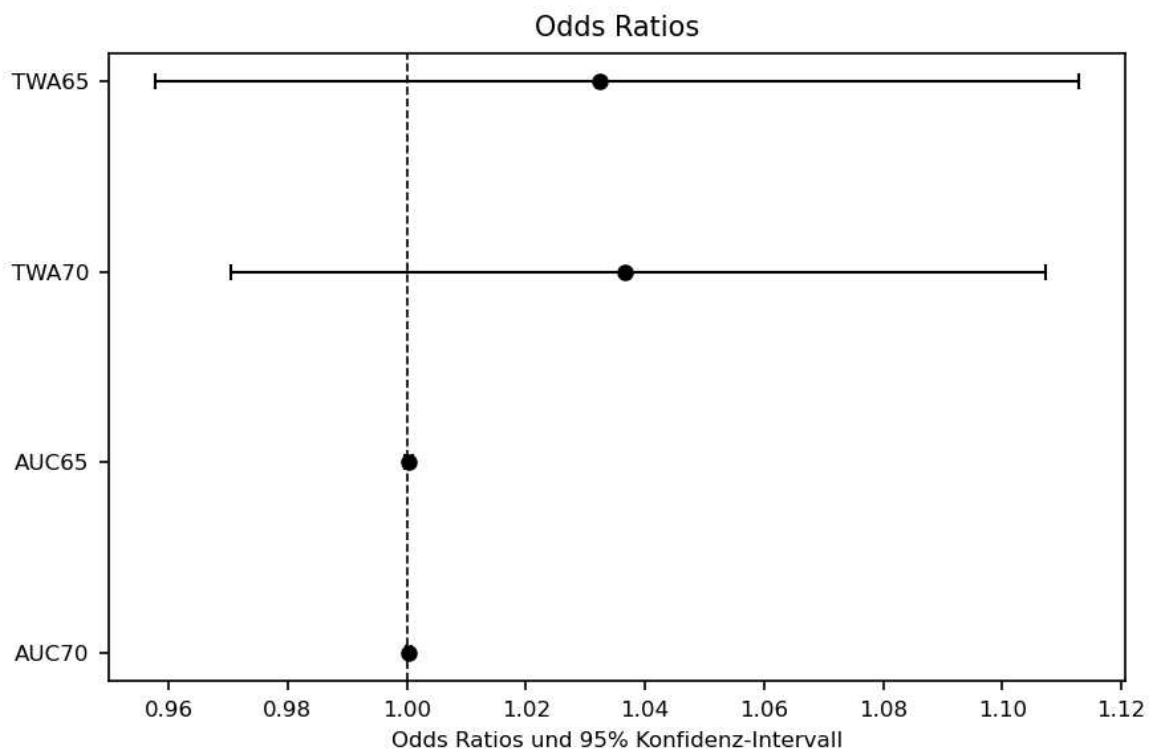


Abbildung 26: Forest-Plot Odds-Ratios TWA65/70

Die Odds Ratios für die Risikoparameter AUC65 und AUC70 liegen genau bei 1.0 mit einem Konfidenzintervall von 1.0 bis 1.001. Das bedeutet, dass es bei einer

Erhöhung der AUC65 oder AUC70 um den Wert 1 zu keinem höheren Risiko für die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung kommt. Allerdings ist das Ergebnis nicht signifikant mit p-Werten von 0.318 für AUC65 und 0.190 für AUC70.

Die Odds Ratios der Risikoparameter TWA65 und TWA70 liegen bei 1.032 (KI: 0.958-1.113, $p=0.405$) und 1.037(KI: 0.970-1.107, $p=0.286$). Dies würde jeweils eine Risikoerhöhung um 3.2 bzw. 3.7 Prozent bedeuten, wenn TWA65 bzw. TWA70 um den Wert 1 erhöht werden. Allerdings sind auch die ORs für TWA65 und TWA70 mit p-Werten von 0.405 und 0.286 nicht signifikant und das Konfidenzintervall beinhaltet den Wert 1, weshalb dieses Ergebnis mit Vorsicht beurteilt werden muss.

3.3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

In diesem Kapitel sind noch einmal alle statistischen Ergebnisse unserer Risikoparameter zusammengefasst.

3.3.5.1 AUC65

Die 49 Pat. welche eine AKI entwickelt haben, weisen eine mediane AUC65 von 703.05 mmHg*min auf, die 112 Pat. ohne AKI eine mediane AUC65 von 569.69 mmHg*min. Die Pat. mit AKI haben eine deutlich höhere AUC65 allerdings ist der Unterschied mit einem p-Wert von 0.056 ($\alpha = 0.05$) nicht signifikant. Ein Anstieg der AUC65 um 1mmHg*min resultiert in einer OR von 1.0 (KI:1.0-1.001, $p=0.318$) was bedeutet, dass das Risiko für AKI gleichbleibt. Wichtig zu beachten ist, dass das Ergebnis nicht signifikant ist.

3.3.5.2 AUC70

Bei diesem Risikoparameter zeigt sich eine mediane AUC70 von 1083.19 in der AKI-Gruppe und eine mediane AUC70 von 982.17 mmHg*min in der No-AKI-Gruppe. Mit einem p-Wert von 0.033 bei einem α von 0.05 kann man von einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen sprechen. Anstieg der AUC70 um 1mmHg*min resultiert in einer OR von 1.0 (KI:1.0-1.001, $p=0.318$) was bedeutet, dass das Risiko für AKI gleichbleibt. Wichtig zu beachten ist, dass das Ergebnis nicht signifikant ist.

3.3.5.3 TWA65

Vergleicht man den TWA65 zwischen den beiden Gruppen, haben die Pat. der AKI-Gruppe einen medianen TWA65 von 6.42 mmHg und die Pat. der No-AKI-Gruppe einen medianen TWA65 von 5.85 mmHg. Allerdings kann man auch bei diesem Risikoparameter nicht von einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen sprechen, da der p-Wert mit 0.172 größer als alpha mit 0.05 ist. Eine Erhöhung des TWA65 um 1mmHg ergibt ein Odds Ratio von 1.032 (KI: 0.958-1.113, $p=0.405$) was einer Risikoerhöhung für AKI von 3.2% pro mmHg Erhöhung gleichkommt. Allerdings ist der p-Wert größer als alpha (0.05) und das Konfidenzintervall schließt den Wert 1 mit ein und somit ist das Ergebnis statistisch nicht signifikant. Deshalb kann man nicht sicher von einer Risikoerhöhung sprechen.

3.3.5.4 TWA70

Die AKI-Gruppe hat einen medianen TWA70 von 10.98 mmHg und die No-AKI-Gruppe von 9.89 mmHg. Der p-Wert beträgt 0.293 bei einem alpha von 0.05 und somit ist auch hier der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant. Erhöhung des TWA70 um 1mmHg ergibt ein Odds Ratio von 1.037 (KI: 0.970-1.107, $p=0.286$) was einer Risikoerhöhung von 3.7% für AKI pro mmHg Erhöhung gleichkommt. Allerdings ist der p-Wert größer als alpha (0.05) und das Konfidenzintervall schließt den Wert 1 mit ein und somit ist das Ergebnis statistisch nicht signifikant. Deshalb kann man nicht sicher von einer Risikoerhöhung sprechen.

4 Diskussion

4.1 Beantwortung der Forschungsfrage

Unsere Forschungsfrage ob intraoperative Hypotension Einfluss auf das Outcome AKI hat, bzw. ob MAD-Werte unter den Cut-Offs von 65 und 70mmHg das Risiko für AKI erhöhen kann nun für diese Kohorte beantwortet werden.

Insgesamt haben 49 (30.4%) von unseren 161 Pat. eine akute Nierenschädigung entwickelt, davon 37 ein AKI-Stadium-I, 8 Pat. ein AKI-Stadium-II und 4 Pat. ein AKI-Stadium-III entwickelt. Für unsere Forschungsfrage ist nur wichtig, ob eine AKI vorliegt oder nicht.

Dass intraoperative Hypotension das Risiko für AKI erhöht, konnten bereits einige Studien mit Pat. welche nicht kardiochirurgisch operiert wurden zeigen. Eine große retrospektive Analyse von Salmasi et al. mit 57315 Pat. zeigte, dass intraoperative MAD-Werte unter 65mmHg und unter 20% des Baseline-MAD der Pat. signifikant mit AKI und auch Herzmuskelschädigung assoziiert waren. Je länger die MAD-Perioden unter diesen Cut-Offs waren und je niedriger die Cut-Off-Werte (Studie verwendete 75, 70, 65, 60, 55 und 50), umso höher waren auch die Odds-Ratios, was bedeutet, je länger und niedriger die MAD-Werte, umso höher das Risiko eine AKI zu entwickeln. (118)

In der Kardiochirurgie ist die Studienlage zu diesem Thema noch eher begrenzt. Eine retrospektive Studie aus dem Jahre 2017 untersuchte intraoperative Hypotension bei 1983 Pat. mit koronarer Bypass-OP unter HLM. Das Ergebnis war eine 1.07-1.11-fache Risikoerhöhung ($p < 0.01$) für AKI pro 10 Minuten bei MAD-Werten unter 50 mmHg. Nach Anpassung für potenzielle Confounding-Faktoren allerdings, zeigte sich keine Risikoerhöhung mehr. (119)

In unserer Studie wählten wir die Cut-Offs 65 und 70 mmHg. Die Ergebnisse zeigen, dass insbesondere die AUC70 als Risikoparameter für AKI von Bedeutung sein könnte, da hier ein signifikanter Unterschied zwischen AKI- und No-AKI-Gruppen festgestellt wurde. Diese Assoziation weist darauf hin, dass längere Zeiträume mit MAD-Werten unter 70 mmHg mit einem erhöhten Risiko für eine akute Nierenschädigung verbunden sein könnten. Allerdings bleibt die klinische Relevanz aufgrund der fehlenden Signifikanz bei den OR-Werten unklar. Die anderen Parameter (AUC65, TWA65 und TWA70) zeigten keine statistisch

signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Dennoch deuten die Trends aller Risikoparameter darauf hin, dass Hypotension möglicherweise einen Einfluss auf das Risiko für AKI hat, insbesondere bei längerer Dauer und die fehlende Signifikanz kann durchaus durch die geringe Fallzahl verschuldet sein. Für den TWA unter 65mmHg, konnte eine rezente retrospektive Studie, veröffentlicht im März 2024, mit 2352 Pat. unter kardiochirurgischer Operation mit HLM, eine signifikante Risikoerhöhung von 7% für postoperative AKI zeigen.(70) Auch für unsere Risikoparameter TWA70 und TWA65 ergaben sich bei Anstieg um 1mmHg Risikoerhöhungen von 3.7 und 3.2% allerdings ohne statistische Signifikanz. Dennoch zeigen diese Ergebnisse einen Trend, und zwar, dass intraoperative Hypotension unter absoluten MAD-Werten von 70 mmHg und 65 mmHg über längere Zeit zu AKI führen können. Um AKI durch Hypotension zu vermeiden, sollten diese absoluten MAD-Werte berücksichtigt werden und ein adäquater Mitteldruck über diesen absoluten Grenzwerten angestrebt werden. Es ist wichtig zu betonen, dass die Ergebnisse durch die geringe Fallzahl und die retrospektive Natur der Studie eingeschränkt sein könnten. Größere, prospektive Studien sind notwendig, um diese Assoziationen weiter zu validieren und die Mechanismen zu untersuchen, die den Zusammenhang zwischen intraoperativer Hypotension und AKI beeinflussen.

4.2 Limitationen

Ein limitierender Faktor unserer Studie ist, dass sie eine retrospektive Studie ist. Eine retrospektive Studie kann einen Kausalzusammenhang nicht endgültig nachweisen.

Außerdem haben wir mit 161 Patienten eine geringe Fallzahl, was dazu führen könnte das subtile Effekte untergehen. Dies sieht man auch an der HLM-Zeit, einem etablierten Risikofaktor für postoperative AKI, welcher in der AKI-Gruppe auch höher ist aber auch keine statistische Signifikanz zeigt. Eine weitere Limitation ist die Bestimmung des Baseline-Kreatinins. Wir nehmen als Baseline-Kreatinin das letzte präoperativ gemessene Kreatinin. Das letzte präoperativ gemessene Kreatinin bei unseren Pat. variiert von mehreren Tagen vor der OP bis zum Tag 0 vor OP. Das Problem ist, dass das letzte präoperativ gemessene Kreatinin, bei manchen Pat. nicht immer im steady-state ist wie es scheint. Dies

kann daran liegen, dass die Pat. bereits vor OP eine AKI entwickelt haben. Außerdem war bei 6 Pat. kein präoperativ gemessenes Kreatinin verfügbar, weshalb wir das Baseline-Kreatinin für diese Pat. mittels der MDRD-Formel, mit einer GFR von $75 \text{ ml/min/1.73m}^2$ geschätzt haben. Die Schätzung des Baseline-Kreatinins ist bekanntermaßen oft mit einer Unterschätzung der AKI-Inzidenz behaftet. (120)

Außerdem haben wir aufgrund des rein explorativen Charakters der Studie und der begrenzten Fallzahl keine der zahlreichen Confounding-Faktoren berücksichtigt. Viele Unterschiedliche Risikofaktoren und Mechanismen tragen zur Entstehung von AKI bei wie zum Beispiel: Alter, Geschlecht, Diabetes, Hypertonie, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, präoperatives Hämoglobin, präoperatives Kreatinin, EuroSCORE, kritischer präoperativer Zustand (definiert als ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern oder überlebter plötzlicher Herztod, präoperative kardiopulmonale Reanimation, präoperative Beatmung vor Ankunft im Operationssaal, präoperative inotrope Unterstützung oder intraaortale Ballonpulsation), allogene Erythrozyten-Transfusion während der Operation, autologe Erythrozyten-Transfusion während der Operation und Dauer der Herz-Lungen-Maschine (HLM). (121, 122) Um Confounder zu berücksichtigen, müsste man multivariate Analysen durchführen. Wir haben in dieser Diplomarbeit lediglich univariate Analysen durchgeführt.

4.3 Conclusio

Zusammenfassend kann man sagen, dass in unserer Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen intraoperativer Hypotension und der Entstehung von AKI nachgewiesen werden kann. Lediglich die AUC70 ist bei den Pat., welche eine akute Nierenschädigung entwickelt haben, signifikant höher. Allerdings ist die OR für AUC70 mit 1.0 (KI: 1.0-1.001, $p=0.190$) ebenfalls nicht signifikant. Die ORs für TWA65 (OR 1.032, KI: 0.958-1.113, $p=0.405$) und TWA70 (OR 1.037, KI: 0.970-1.107, $p=0.286$) würden eine Risikoerhöhung, bei Erhöhung der Parameter um 1mmHg, andeuten, allerdings liegt auch hier kein signifikantes Ergebnis vor. Trotz der fehlenden Signifikanz zeigten alle unsere Risikoparameter in der AKI-Gruppe höhere Werte im Vergleich zur No-AKI-Gruppe, was darauf hindeutet, dass die Burden of Hypotension in der AKI-Gruppe höher war. Unsere Studie weist leider einige Limitationen, wie die kleine Fallzahl, nicht immer eindeutiges

Baseline-Kreatinin, sowie den retrospektiven Charakter und die Vernachlässigung von Confounding-Faktoren in der Studie auf. Dennoch zeigt unsere Studie, dass bei AKI-Pat. sowohl niedrigere MAD-Werte als auch längere Perioden mit intraoperativer Hypotension vorliegen. Der Fokus sollte darauf liegen absolute MAD-Ziele von mindestens 65mmHg, besser noch über 70 mmHg einzuhalten und vor allem längere Episoden intraoperativer Hypotension zu vermeiden. Allerdings bedarf es größerer randomisierter kontrollierter Studien, um einen Kausalzusammenhang herzustellen.

Literaturverzeichnis

1. Cheruku SR, Raphael J, Neyra JA, Fox AA. Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: Prediction, Prevention, and Management. *Anesthesiology*. 2023;139(6):880-98.
2. Group KDIGOKAKIW. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury.: *Kidney inter., Suppl.*; 2012. 138 p.
3. Mitarbeiter GHu. *Innere Medizin: Dr. Med Gerd Herold*; 2021. 1002 p.
4. Vandenberghe W, Gevaert S, Kellum JA, Bagshaw SM, Peperstraete H, Herck I, et al. Acute Kidney Injury in Cardiorenal Syndrome Type 1 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med*. 2016;6(2):116-28.
5. Hu J, Chen R, Liu S, Yu X, Zou J, Ding X. Global Incidence and Outcomes of Adult Patients With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(1):82-9.
6. Pickering JW, James MT, Palmer SC. Acute kidney injury and prognosis after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(2):283-93.
7. Engoren M, Habib RH, Arslanian-Engoren C, Kheterpal S, Schwann TA. The effect of acute kidney injury and discharge creatinine level on mortality following cardiac surgery*. *Crit Care Med*. 2014;42(9):2069-74.
8. Boyer N, Eldridge J, Prowle JR, Forni LG. Postoperative Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(10):1535-45.
9. Nadim MK, Forni LG, Bihorac A, Hobson C, Koyner JL, Shaw A, et al. Cardiac and Vascular Surgery-Associated Acute Kidney Injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(11).
10. Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013;17(1):204.
11. Mercado MG, Smith DK, Guard EL. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019;100(11):687-94.
12. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(1):136-48.
13. Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2012;86(7):631-9.
14. Yu Y, Li C, Zhu S, Jin L, Hu Y, Ling X, et al. Diagnosis, pathophysiology and preventive strategies for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a narrative review. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):45.
15. Massoth C, Zarbock A, Meersch M. Acute Kidney Injury in Cardiac Surgery. *Crit Care Clin*. 2021;37(2):267-78.
16. Lannemyr L, Bragadottir G, Krumbholz V, Redfors B, Sellgren J, Ricksten S-E. Effects of Cardiopulmonary Bypass on Renal Perfusion, Filtration, and Oxygenation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2017;126(2):205-13.
17. Lopez MG, Shotwell MS, Morse J, Liang Y, Wanderer JP, Absi TS, et al. Intraoperative venous congestion and acute kidney injury in cardiac surgery: an observational cohort study. *Br J Anaesth*. 2021;126(3):599-607.
18. Jacquet-Lagrèze M, Berthod C, Schweizer R, Bredèche F, Louyot C, Ruste M, Fellahi JL. Venous congestion is more accurate than hypotension in predicting acute kidney injury after cardiac surgery. Comment on *Br J Anaesth* 2021; 126: 599-607. *Br J Anaesth*. 2021;127(3):e81-e2.

19. Ostermann M, Hall A, Crichton S. Low mean perfusion pressure is a risk factor for progression of acute kidney injury in critically ill patients - A retrospective analysis. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):151.
20. Blauth CI, Cosgrove DM, Webb BW, Ratliff NB, Boylan M, Piedmonte MR, et al. Atheroembolism from the ascending aorta. An emerging problem in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103(6):1104-11; discussion 11-2.
21. Hörl WH. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010;3(7):2291-321.
22. Clifford KM, Selby AR, Reveles KR, Teng C, Hall RG, 2nd, McCarrell J, Alvarez CA. The Risk and Clinical Implications of Antibiotic-Associated Acute Kidney Injury: A Review of the Clinical Data for Agents with Signals from the Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS) Database. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(10).
23. Arora P, Rajagopalam S, Ranjan R, Kolli H, Singh M, Venuto R, Lohr J. Preoperative use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers is associated with increased risk for acute kidney injury after cardiovascular surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1266-73.
24. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, Van Aken H, Wempe C, Gerss J, Zarbock A. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2017;43(11):1551-61.
25. Brown JR, Shore-Lesserson L, Fox AA, Mongero LB, Lobdell KW, LeMaire SA, et al. The Society of Thoracic Surgeons/Society of Cardiovascular Anesthesiologists/American Society of Extracorporeal Technology Clinical Practice Guidelines for the Prevention of Adult Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *J Extra Corpor Technol.* 2022;54(4):267-90.
26. Mandurino-Mirizzi A, Munafò A, Crimi G. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *J Clin Med.* 2022;11(8).
27. Yasrebi-de Kom IAR, Dongelmans DA, Abu-Hanna A, Schut MC, de Lange DW, van Roon EN, et al. Acute kidney injury associated with nephrotoxic drugs in critically ill patients: a multicenter cohort study using electronic health record data. *Clin Kidney J.* 2023;16(12):2549-58.
28. Milne B, Gilbey T, De Somer F, Kunst G. Adverse renal effects associated with cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2024;39(3):452-68.
29. Wiersema R, Koeze J, Eck RJ, Kaufmann T, Hiemstra B, Koster G, et al. Clinical examination findings as predictors of acute kidney injury in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2020;64(1):69-74.
30. Argaiz ER, Rola P, Haycock KH, Verbrugge FH. Fluid management in acute kidney injury: from evaluating fluid responsiveness towards assessment of fluid tolerance. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2022;11(10):786-93.
31. Kashani K, Rosner MH, Ostermann M. Creatinine: From physiology to clinical application. *Eur J Intern Med.* 2020;72:9-14.
32. Jin J, Xu J, Xu S, Hu J, Jiang W, Shen B, et al. Hemodilution is associated with underestimation of serum creatinine in cardiac surgery patients: a retrospective analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):61.
33. Liu KD, Thompson BT, Ancukiewicz M, Steingrub JS, Douglas IS, Matthay MA, et al. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. *Crit Care Med.* 2011;39(12):2665-71.

34. Zhou F, Luo Q, Wang L, Han L. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(3):746-55.
35. Yong Z, Pei X, Zhu B, Yuan H, Zhao W. Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: a meta-analysis of prospective cohort trials. *Sci Rep.* 2017;7:41012.
36. Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Li S, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(9):1737-47.
37. Khreba NA, Abdelsalam M, Wahab AM, Sanad M, Elhelaly R, Adel M, El-Kannishy G. Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) as an Early Predictor for Acute Kidney Injury in Post-Cardiopulmonary Bypass (CPB) in Open Heart Surgery Patients. *Int J Nephrol.* 2019;2019:6265307.
38. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Critical Care.* 2013;17(1):R25.
39. Massoth C, Küllmar M, Enders D, Kellum JA, Forni LG, Meersch M, Zarbock A. Comparison of C-C motif chemokine ligand 14 with other biomarkers for adverse kidney events after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023;165(1):199-207.e2.
40. Milne B, Gilbey T, Kunst G. Perioperative Management of the Patient at High-Risk for Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022;36(12):4460-82.
41. Milne B, Gilbey T, Ostermann M, Kunst G. Pro: We Should Stop ACE Inhibitors Early Before Cardiac Surgery to Prevent Postoperative Acute Kidney Injury. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(10):2832-5.
42. Tempe DK, Hasija S. Con: Does Preoperative Discontinuation of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin II Receptor Blockers Reduce Postoperative Acute Kidney Injury? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(10):2836-8.
43. Zarbock A, Küllmar M, Ostermann M, Lucchese G, Baig K, Cennamo A, et al. Prevention of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury by Implementing the KDIGO Guidelines in High-Risk Patients Identified by Biomarkers: The PrevAKI-Multicenter Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg.* 2021;133(2):292-302.
44. Zhou H, Xie J, Zheng Z, Ooi OC, Luo H. Effect of Renin-Angiotensin System Inhibitors on Acute Kidney Injury Among Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Review and Meta-Analysis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;33(4):1014-22.
45. Yacoub R, Patel N, Lohr JW, Rajagopalan S, Nader N, Arora P. Acute kidney injury and death associated with renin angiotensin system blockade in cardiothoracic surgery: a meta-analysis of observational studies. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(6):1077-86.
46. Bandedali SJ, Kayani WT, Lee VV, Elayda M, Alam M, Huang HD, et al. Association between preoperative diuretic use and in-hospital outcomes after cardiac surgery. *Cardiovasc Ther.* 2013;31(5):291-7.
47. Klomjit N, Ungprasert P. Acute kidney injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Intern Med.* 2022;101:21-8.

48. Ostermann M, Kunst G, Baker E, Weerapolchai K, Lumlertgul N. Cardiac Surgery Associated AKI Prevention Strategies and Medical Treatment for CSA-AKI. *J Clin Med*. 2021;10(22).
49. Liu H, Li J, Chen M, Yang T, Ruan Z, Su J, Xing Y. A Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies: Aspirin Protects from Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *Heart Surg Forum*. 2019;22(4):E301-e7.
50. Nielsen DV, Hjortdal V, Larsson H, Johnsen SP, Jakobsen CJ. Perioperative aminoglycoside treatment is associated with a higher incidence of postoperative dialysis in adult cardiac surgery patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(3):656-61.
51. Nielsen DV, Fedosova M, Hjortdal V, Jakobsen CJ. Is single-dose prophylactic gentamicin associated with acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery? A matched-pair analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(4):1634-9.
52. Zhao BC, Shen P, Liu KX. Perioperative Statins Do Not Prevent Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(6):2086-92.
53. Zhen-Han L, Rui S, Dan C, Xiao-Li Z, Qing-Chen W, Bo F. Perioperative statin administration with decreased risk of postoperative atrial fibrillation, but not acute kidney injury or myocardial infarction: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):10091.
54. Zhou C, Gong J, Chen D, Wang W, Liu M, Liu B. Levosimendan for Prevention of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(3):408-16.
55. Zhu J, Zhang Y, Chen L, He Y, Qing X. Levosimendan in patients with low cardiac output syndrome undergoing cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38(3):243-9.
56. Ayala R, Gewehr DM, Godoi A, Velasquez C, Fernandez M, Carvalho PEP, Goebel N. Preoperative Levosimendan in Patients With Severe Left Ventricular Dysfunction Undergoing Isolated Coronary Artery Bypass Grafting: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2024;38(3):649-59.
57. Wang J, Yu W, Gao M, Gu C, Yu Y. Preoperative Prophylactic Intraaortic Balloon Pump Reduces the Incidence of Postoperative Acute Kidney Injury and Short-Term Death of High-Risk Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: A Meta-Analysis of 17 Studies. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(5):2007-19.
58. Deppe AC, Weber C, Liakopoulos OJ, Zeriouh M, Slotosch I, Scherner M, et al. Preoperative intra-aortic balloon pump use in high-risk patients prior to coronary artery bypass graft surgery decreases the risk for morbidity and mortality- A meta-analysis of 9,212 patients. *J Card Surg*. 2017;32(3):177-85.
59. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int*. 2005;68(1):14-22.
60. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, Dillman JR, Fine D, McDonald RJ, et al. Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients With Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Kidney Med*. 2020;2(1):85-93.
61. Guhan M, Shalaby M, Sharifeh TA, Abdulla A, Jneid H, Allencherril J. Differential Incidence of Contrast-Associated Acute Kidney Injury: Comparing Intravenous and Intraarterial Contrast Administration. *Curr Cardiol Rep*. 2024;26(8):833-41.

62. Putzu A, Boscolo Berto M, Belletti A, Pasotti E, Cassina T, Moccetti T, Pedrazzini G. Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury by Furosemide With Matched Hydration in Patients Undergoing Interventional Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(4):355-63.
63. Padmanabhan H, Siau K, Curtis J, Ng A, Menon S, Luckraz H, Brookes MJ. Preoperative Anemia and Outcomes in Cardiovascular Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2019;108(6):1840-8.
64. Lau MPXL, Low CJW, Ling RR, Liu NSH, Tan CS, Ti LK, et al. Preoperative anemia and anemia treatment in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie.* 2024;71(1):127-42.
65. Liu HM, Tang XS, Yu H, Yu H. The efficacy of intravenous iron for treatment of anemia before cardiac surgery: An updated systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2023;18(1):16.
66. Shehata N, Mistry N, da Costa BR, Pereira TV, Whitlock R, Curley GF, et al. Restrictive compared with liberal red cell transfusion strategies in cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2019;40(13):1081-8.
67. Shin HJ, Ko E, Jun I, Kim HJ, Lim CH. Effects of perioperative erythropoietin administration on acute kidney injury and red blood cell transfusion in patients undergoing cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(9):e28920.
68. Azau A, Markowicz P, Corbeau JJ, Cottineau C, Moreau X, Baufreton C, Beydon L. Increasing mean arterial pressure during cardiac surgery does not reduce the rate of postoperative acute kidney injury. *Perfusion.* 2014;29(6):496-504.
69. Kotani Y, Kataoka Y, Izawa J, Fujioka S, Yoshida T, Kumasawa J, Kwong JS. High versus low blood pressure targets for cardiac surgery while on cardiopulmonary bypass. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;11(11):Cd013494.
70. Schreiber N, Orlob S, Fida S, Klivinyi C, Kirsch AH, Kolland M, Schörghuber M. Mean arterial pressure during cardiopulmonary bypass: A modifiable risk factor for acute kidney injury in cardiac surgery patients? *Crit Care.* 2024;28(1):74.
71. Peng K, McIlroy DR, Bollen BA, Billings FTt, Zarbock A, Popescu WM, et al. Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Update for Management of Acute Kidney Injury Associated With Cardiac Surgery. *Anesth Analg.* 2022;135(4):744-56.
72. Yang X, Zhu L, Pan H, Yang Y. Cardiopulmonary bypass associated acute kidney injury: better understanding and better prevention. *Ren Fail.* 2024;46(1):2331062.
73. Jucá FG, Freitas FL, Goncharov M, Pes DL, Jucá MEC, Dallan LRP, et al. Difference Between Cardiopulmonary Bypass Time and Aortic Cross-Clamping Time as a Predictor of Complications After Coronary Artery Bypass Grafting. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2024;39(2):e20230104.
74. Axtell AL, Fiedler AG, Melnitchouk S, D'Alessandro DA, Villavicencio MA, Jassar AS, Sundt TM, 3rd. Correlation of cardiopulmonary bypass duration with acute renal failure after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;159(1):170-8.e2.
75. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, O'Corragain OA, Edmonds PJ, et al. Comparison of renal outcomes in off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-

- analysis of randomized controlled trials. *Nephrology (Carlton)*. 2015;20(10):727-35.
76. Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, Collins JF, Baltz JH, Quin JA, et al. Five-Year Outcomes after On-Pump and Off-Pump Coronary-Artery Bypass. *N Engl J Med*. 2017;377(7):623-32.
77. Lannemyr L, Bragadottir G, Hjärpe A, Redfors B, Ricksten SE. Impact of Cardiopulmonary Bypass Flow on Renal Oxygenation in Patients Undergoing Cardiac Operations. *Ann Thorac Surg*. 2019;107(2):505-11.
78. Mukaida H, Matsushita S, Yamamoto T, Minami Y, Sato G, Asai T, Amano A. Oxygen delivery-guided perfusion for the prevention of acute kidney injury: A randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2023;165(2):750-60.e5.
79. Tan A, Newey C, Falter F. Pulsatile Perfusion during Cardiopulmonary Bypass: A Literature Review. *J Extra Corpor Technol*. 2022;54(1):50-60.
80. Hariri G, Collet L, Duarte L, Martin GL, Resche-Rigon M, Lebreton G, et al. Prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of non-pharmacological interventions. *Critical Care*. 2023;27(1):354.
81. Haase-Fielitz A, Haase M, Bellomo R, Calzavacca P, Spura A, Baraki H, et al. Perioperative Hemodynamic Instability and Fluid Overload are Associated with Increasing Acute Kidney Injury Severity and Worse Outcome after Cardiac Surgery. *Blood Purif*. 2017;43(4):298-308.
82. Chen L, Hong L, Ma A, Chen Y, Xiao Y, Jiang F, et al. Intraoperative venous congestion rather than hypotension is associated with acute adverse kidney events after cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Br J Anaesth*. 2022;128(5):785-95.
83. Demirjian S, Bakaeen F, Tang WHW, Donaldson C, Taliencio J, Huml A, et al. Hemodynamic Determinants of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *Crit Care Explor*. 2024;6(4):e1063.
84. Wang P, Huang Y, Li J, Cao D, Chen B, Chen Z, et al. Balanced crystalloid solutions versus normal saline in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2023;55(11):2829-44.
85. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2015;314(16):1701-10.
86. Zhu Y, Guo N, Song M, Xia F, Wu Y, Wang X, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill patients: The PRISMA study of a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(38):e27203.
87. Zayed YZM, Aburahma AMY, Barbarawi MO, Hamid K, Banifadel MRN, Rashdan L, Bachuwa GI. Balanced crystalloids versus isotonic saline in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 2018;6:51.
88. Husain-Syed F, Quattrone MG, Ferrari F, Bezerra P, Lopez-Giacoman S, Danesi TH, et al. Clinical and Operative Determinants of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *Cardiorenal Med*. 2020;10(5):340-52.
89. Kindzelski BA, Corcoran P, Siegenthaler MP, Horvath KA. Postoperative acute kidney injury following intraoperative blood product transfusions during cardiac surgery. *Perfusion*. 2018;33(1):62-70.
90. Ranucci M, Aloisio T, Carboni G, Ballotta A, Pistuddi V, Menicanti L, Frigiola A. Acute Kidney Injury and Hemodilution During Cardiopulmonary Bypass: A Changing Scenario. *Ann Thorac Surg*. 2015;100(1):95-100.

91. Gross I, Seifert B, Hofmann A, Spahn DR. Patient blood management in cardiac surgery results in fewer transfusions and better outcome. *Transfusion*. 2015;55(5):1075-81.
92. Wang R, Zhang H, Zhu Y, Chen W, Chen X. The impact of diabetes mellitus on acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Surg*. 2020;15(1):289.
93. Oezkur M, Wagner M, Weismann D, Krannich JH, Schimmer C, Riegler C, et al. Chronic hyperglycemia is associated with acute kidney injury in patients undergoing CABG surgery--a cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:41.
94. Bhamidipati CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, Morrison CC, Kern JA, Kron IL, Ailawadi G. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(2):543-51.
95. Chen Y, Zhang H, Hou X, Li X, Qian X, Feng X, et al. Glycemic control and risk factors for in-hospital mortality and vascular complications after coronary artery bypass grafting in patients with and without preexisting diabetes. *J Diabetes*. 2021;13(3):232-42.
96. Rong LQ, Gaudino M. Hypothermia, Meta-Analyses and Reporting Bias: Nothing New Under the Sun. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022;36(7):1891-2.
97. Hendriks KDW, Castela Forte JN, Kok WF, Mungroop HE, Bouma HR, Scheeren TWL, et al. Mild hypothermia during cardiopulmonary bypass assisted CABG is associated with improved short- and long-term survival, a 18-year cohort study. *PLoS One*. 2022;17(8):e0273370.
98. Newland RF, Baker RA, Mazzone AL, Quinn SS, Chew DP. Rewarming Temperature During Cardiopulmonary Bypass and Acute Kidney Injury: A Multicenter Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(5):1655-62.
99. Boodhwani M, Rubens FD, Wozny D, Nathan HJ. Effects of mild hypothermia and rewarming on renal function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(2):489-95.
100. Bonanni A, Signori A, Alicino C, Mannucci I, Grasso MA, Martinelli L, Deferrari G. Volatile Anesthetics versus Propofol for Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: Meta-analysis of Randomized Trials. *Anesthesiology*. 2020;132(6):1429-46.
101. Cai J, Xu R, Yu X, Fang Y, Ding X. Volatile anesthetics in preventing acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(6):3127-36.
102. Yoo YC, Shim JK, Song Y, Yang SY, Kwak YL. Anesthetics influence the incidence of acute kidney injury following valvular heart surgery. *Kidney Int*. 2014;86(2):414-22.
103. Ştefan M, Predoi C, Goicea R, Filipescu D. Volatile Anaesthesia versus Total Intravenous Anaesthesia for Cardiac Surgery-A Narrative Review. *J Clin Med*. 2022;11(20).
104. Mayer T, Bolliger D, Scholz M, Reuthebuch O, Gregor M, Meier P, et al. Urine Biomarkers of Tubular Renal Cell Damage for the Prediction of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery-A Pilot Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(6):2072-9.
105. Cummings JJ, Shaw AD, Shi J, Lopez MG, O'Neal JB, Billings FTt. Intraoperative prediction of cardiac surgery-associated acute kidney injury using urinary biomarkers of cell cycle arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(4):1545-53.e5.

106. Huang F, Zeng Y, Lv L, Chen Y, Yan Y, Luo L, et al. Predictive value of urinary cell cycle arrest biomarkers for all cause-acute kidney injury: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2023;13(1):6037.
107. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(6):1012-24.
108. Chew STH, Hwang NC. Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Narrative Review of the Literature. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(4):1122-38.
109. Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karaskov AM. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(1):291-308.
110. Aya HD, Cecconi M, Hamilton M, Rhodes A. Goal-directed therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2013;110(4):510-7.
111. Johnston LE, Thiele RH, Hawkins RB, Downs EA, Jaeger JM, Brooks C, et al. Goal-directed resuscitation following cardiac surgery reduces acute kidney injury: A quality initiative pre-post analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;159(5):1868-77.e1.
112. Massoth C, Küllmar M, Pajares Moncho A, Susana GS, Grigoryev E, Ivkin A, et al. Implementation of the Kidney Disease Improving Global Outcomes guidelines for the prevention of acute kidney injury after cardiac surgery: An international cohort survey. *Eur J Anaesthesiol.* 2023;40(6):418-24.
113. Küllmar M, Weiß R, Ostermann M, Campos S, Grau Novellas N, Thomson G, et al. A Multinational Observational Study Exploring Adherence With the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Recommendations for Prevention of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *Anesth Analg.* 2020;130(4):910-6.
114. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1283-97.
115. Wang Y, Li S, Lu J, Feng K, Huang X, Hu F, et al. Threshold of hyperglycaemia associated with mortality in critically ill patients: a multicentre, prospective, observational study using continuous glucose monitoring. *Diabetologia.* 2024.
116. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637.
117. Carayannopoulos KL, Pidutti A, Upadhyaya Y, Alshamsi F, Basmaji J, Granholm A, et al. Mean Arterial Pressure Targets and Patient-Important Outcomes in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Crit Care Med.* 2023;51(2):241-53.
118. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, Kurz A. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology.* 2017;126(1):47-65.
119. Rettig TCD, Peelen LM, Geuzebroek GSC, van Klei WA, Boer C, van der Veer JW, et al. Impact of Intraoperative Hypotension During Cardiopulmonary

Bypass on Acute Kidney Injury After Coronary Artery Bypass Grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(2):522-8.

120. Bouchard J. Estimating Baseline Serum Creatinine for Assessing Acute Kidney Injury: Not a One Size Fits All Approach. *Kidney Int Rep.* 2021;6(3):562-4.

121. Berg KS, Stenseth R, Wahba A, Pleym H, Videm V. How can we best predict acute kidney injury following cardiac surgery?: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30(11):704-12.

122. Palomba H, de Castro I, Neto AL, Lage S, Yu L. Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS Score. *Kidney Int.* 2007;72(5):624-31.