

Aus der  
Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Christian Hagl



**Das atypische Hämolytisch-Urämische Syndrom in der kardiovaskulären Chirurgie:  
Eine seltene Ursache des postoperativen akuten Nierenversagens  
und ihr Zusammenhang mit der Aorten Chirurgie**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von  
Christine-Elena Kamla  
aus  
Sibiu (Rumänien)

Jahr

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. med. Christian Hagl

Zweites Gutachten: Prof. Dr. med. Michael Fischereeder

Drittes Gutachten: Prof. Dr. Christoph Dodt

Promovierter Mitbetreuer: Dr. med. Dominik Joskowiak

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.11.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>6</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>8</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>10</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>11</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>12</b>
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>13</b>
<b>1.1 DIE NIERENFUNKTION .....</b>	<b>13</b>
<b>1.2 DAS AKUTE NIERENVERSAGEN IN DER HERZ- UND GROßEN GEFÄßCHIRURGIE.....</b>	<b>15</b>
A. RENALE HYPOPERFUSION .....	18
B. NEPHROTOXISCHE AGENZIEN .....	18
C. MECHANISCHE URSACHEN.....	19
D. INFLAMMATION UND ZELLUNTERGANG.....	19
<b>1.3 DIE HERZ-LUNGEN-MASCHINE (HLM).....</b>	<b>20</b>
A. HLM UNTER NORMOTHERMEN BEDINGUNGEN, BEATING-HEART (PULSATIL):.....	20
B. HLM UNTER NORMO- ODER LEICHT HYPOTHERMEN BEDINGUNGEN, NICHT PULSATIL:.....	21
C. HLM MIT EINSATZ EINES HYPOTHERMEN KREISLAUFSTILLSTANDES: .....	23
<b>1.4. DAS KOMPLEMENTSYSTEM .....</b>	<b>25</b>
A. DER KLASSISCHE WEG.....	26
B. DER ALTERNATIVE WEG .....	26
<b>1.5. THROMBOTISCHE MIKROANGIOPATHIEN (TMA) .....</b>	<b>28</b>

A. THROMBOTISCH-THROMBOZYTOPENISCHE PURPURA (TTP): .....	30
B. TYPISCHES HÄMOLYTISCH-URÄMISCHES SYNDROM (HUS):.....	30
C. SEKUNDÄRE TMA:.....	30
D. ATYPISCHES HÄMOLYTISCH-URÄMISCHES SYNDROM (AHUS): .....	30
<b>1.6. DIE AORTENCHIRURGIE .....</b>	<b>32</b>
<b>2. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>33</b>
<b>2.1 PATIENTENKOLLEKTIV .....</b>	<b>35</b>
2.1.1 GESAMTES PATIENTENKOLLEKTIV MIT DIALYSEPFLICHTIGKEIT .....	35
2.1.2 AORTENCHIRURGISCHES PATIENTENKOLLEKTIV.....	36
<b>2.2. METHODIK .....</b>	<b>37</b>
<b>2.3 DATENERHEBUNG UND PARAMETER .....</b>	<b>40</b>
<b>2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG .....</b>	<b>42</b>
<b><u>3. ERGEBNISSE .....</u></b>	<b><u>43</u></b>
<b>3.1. GESAMTES PATIENTENKOLLEKTIV .....</b>	<b>43</b>
3.1.1. GRUNDCHARAKTERISTIKA DER PATIENTEN.....	43
3.1.2. OP-CHARAKTERISTIKA .....	49
3.1.3. POSTOPERATIVER VERLAUF .....	52
<b>3.2. AORTENCHIRURGISCHES PATIENTENKOLLEKTIV .....</b>	<b>58</b>
3.2.1. GRUNDCHARAKTERISTIKA DER PATIENTEN.....	59
3.2.2. OP-CHARAKTERISTIKA .....	64
3.2.3. LABORWERTE.....	67
3.2.4. POSTOPERATIVER VERLAUF .....	70

3.2.5. MORTALITÄT .....	72
3.2.6. FOLLOW-UP .....	72
<b><u>4. DISKUSSION .....</u></b>	<b><u>74</u></b>
4.1. DIALYSEPFLICHTIGES PATIENTENKOLLEKTIV .....	77
4.2. AORTENCHIRURGISCHES PATIENTENKOLLEKTIV .....	82
<b><u>5. SCHLUSSFOLGERUNG .....</u></b>	<b><u>94</u></b>
<b><u>LITERATURVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>96</u></b>
<b><u>DANKSAGUNG .....</u></b>	<b><u>103</u></b>
<b><u>AFFIDAVIT .....</u></b>	<b><u>104</u></b>
<b><u>LEBENS LAUF .....</u></b>	<b><u>FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.</u></b>
<b><u>PUBLIKATIONS LISTE .....</u></b>	<b><u>FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.</u></b>

## Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde das akute postoperative dialysepflichtige Nierenversagen mit besonderer Berücksichtigung der Prävalenz von aHUS bei kardiochirurgischen Patienten auf der Herzchirurgischen Intensivstation des Klinikums der Universität München untersucht. Bis auf wenige isolierte Falldarstellungen in der Fachliteratur, wurde bis zu diesem Zeitpunkt noch kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von aHUS und kardiochirurgischen Eingriffen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine beschrieben. Da sich allerdings die Therapie des aHUS vermittelten ANV vom Management des klassischen CSA-AKI maßgeblich unterscheidet und die frühzeitige Initiierung der Behandlung kritisch für die Prognose ist, erscheint eine detaillierte Untersuchung dieser Krankheitsform gerechtfertigt und unbedingt notwendig.

Die zugrundeliegende Hypothese dieser Arbeit ist, dass bei bestimmten Risikopatienten ein Zusammenhang besteht zwischen dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, des dadurch aktivierten Komplementsystems und der Manifestation eines aHUS, welches letztendlich ein Nierenversagen auslöst.

Initial wurden alle Patienten untersucht, die nach einem herzchirurgischen Eingriff ein dialysepflichtiges Nierenversagen entwickelten. Ziel war es, die Bedeutung des aHUS als bislang selten beschriebene Ursache des postoperativen Nierenversagens zu ermitteln. Besonderes Augenmerk lag dabei auf der Identifizierung von Risikofaktoren für die Entwicklung des aHUS in dieser Kohorte. Untersucht wurden demographische Parameter, Vordiagnosen, die zugrundeliegende Erkrankung, sowie die durchgeführte Operation.

Aufgrund der statistisch hoch signifikanten Korrelation zwischen dem Auftreten von aHUS und Eingriffen an der thorakalen Aorta, wurde die Arbeit sekundär um die fokussierte Untersuchung dieser speziellen Risikogruppe erweitert.

Der primäre Endpunkt war auch in dieser Kohorte die Identifizierung von Risikofaktoren für die postoperative Entwicklung von aHUS. Hierbei lag der Fokus auf den chirurgischen Eingriff selbst, sowie auf dem intraoperativen Verlauf. Dazu gehörten unter anderem die applizierte Menge an kardiopleger Lösung, die Anwendung eines (hypothermen) Kreislaufstillstandes, sowie die genauen Zeiten an der HLM.

Zu den sekundären Endpunkten gehören neben der Assoziation von aHUS mit postoperativen Komplikationen (Blutungen, Schrittmacherpflicht, u.a), zudem auch das Outcome der betroffenen Patienten nach adäquater Therapie. Hierfür wurden Daten über das Überleben, der bestehenden Dialysepflicht, sowie relevante Laborwerte zum Zeitpunkt der Entlassung und 6 Monate postoperativ erhoben.

## Abstract

The aim of this work is the research of the postoperative acute kidney injury (AKI) requiring renal replacement therapy (RRT), with emphasis on the prevalence of atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS) in patients treated on the cardiothoracic ICU of the LMU University Hospital after cardiac surgery.

Except for some few case reports, the correlation between cardiac surgery requiring cardio-pulmonary-bypass (CPB) and the manifestation of aHUS has not been described so far in the field literature.

As the treatment of the AKI caused by aHUS widely varies from the management of the classical CSA-AKI (cardiac-surgery associated AKI) and because the early initiation of the treatment is essential for a positive outcome, the detailed analysis of this pathology is fully justified and imperative.

The underlying hypothesis of this work is that in certain high-risk patients, there is a correlation between the intraoperative use of CPB, which leads to an activation of the complement system and the clinical manifestation of aHUS, causing AKI.

In the beginning, there were analyzed all the patients who developed AKI requiring RRT in the early postoperative course after cardiac surgery. The target was to find out the significance of aHUS as a potential cause of postoperative AKI. Special attention was attached to the identification of the risk factors for developing aHUS. Demographic parameters, comorbidities, the surgical diagnosis and the unfolding of the surgical procedures were thoroughly analyzed.

Because of the highly significant statistical correlation between the manifestation of aHUS and procedures performed on the thoracic aorta, the work was expanded by a detailed analysis of this certain subgroup.

In this cohort too the primary endpoint was to identify potential risk factors for the postoperative manifestation of aHUS. The focus in this case went to the surgical procedure itself, as well as to the intraoperative course: the applied quantity of cardioplegic solution, the use of a (hypothermic) circulatory arrest and the exact time on the CPB.

Among the secondary endpoints mention should be made of the correlation between postoperative aHUS and other complications (such as bleedings, need for a durable pacemaker, a.o.) and the outcome of aHUS patients after adequate treatment. The outcome-analysis was based on data regarding survival, persistent need of RRT and relevant laboratory parameters at discharge and 6 months after surgery.

## Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 - STADIENEINTEILUNG DES AKUTEN NIERENVERSAGENS NACH KDIGO (5) .....	15
ABBILDUNG 2 - SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER AKTIVIERUNGSWEGE DES KOMPLEMENTSYSTEMS .....	27
ABBILDUNG 3 - SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES STUDIENAUFBAUS .....	34
ABBILDUNG 4 - DIAGNOSTISCHER ALGORITHMUS BEI V.A POSTOPERATIVEM AHUS.....	39
ABBILDUNG 5 - HYPOTHETISCHE KAUSALKETTE DES ZUSAMMENHANGS ZWISCHEN HLM UND ANV BEI RISIKOPATIENTEN .....	76
ABBILDUNG 6 - ERWEITERTE HYPOTHETISCHE KAUSALKETTE BEZOGEN AUF DEN ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DER HLM UND DES AHUS ALS URSACHE EINES ANV BEI RISIKOPATIENTEN .....	93

## Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 - DEMOGRAPHISCHE DATEN UND VORERKRANKUNGEN: DIALYSEPATIENTEN: .....	45
TABELLE 2 – OP-DIAGNOSEN BEI AUFNAHME: DIALYSEPATIENTEN .....	47
TABELLE 3 - PRÄOPERATIVE LABORWERTE: DIALYSEPATIENTEN .....	48
TABELLE 4 - OP-DATEN: DIALYSEPATIENTEN .....	51
TABELLE 5 - VERGLEICH DER POSTOPERATIVEN LABORWERTE: DIALYSEPATIENTEN .....	53
TABELLE 6 - VERLAUF DER HÄMOLYSE UND DER THROMBOZYTOPENIE DER AHUS-GRUPPE: DIALYSEPATIENTEN .....	53
TABELLE 7 - MORTALITÄT UND INTRAHOSPITALER VERLAUF: DIALYSEPATIENTEN .....	55
TABELLE 8 - INTRAHOSPITALER VERLAUF DER ÜBERLEBENDEN: DIALYSEPATIENTEN .....	55
TABELLE 9 - BEURTEILUNG DER NIERENFUNKTION ZUM ZEITPUNKT DER ENTLASSUNG/DES TODES: DIALYSEPATIENTEN .....	57
TABELLE 10 - DEMOGRAPHISCHE DATEN UND VORERKRANKUNGEN: AORTENPATIENTEN .....	60
TABELLE 11 - OP-DIAGNOSEN: AORTENPATIENTEN .....	63
TABELLE 12 - REGRESSIONSANALYSE DER FAKTOREN "WEIBLICHES GESCHLECHT" UND "PRÄOPERATIVES VORHANDENSEIN EINER AORTENKLAPPENPROTHESE" IN AHUS-PATIENTEN: AORTENPATIENTEN .....	63
TABELLE 13 - OP-DATEN*: AORTENPATIENTEN .....	66
TABELLE 14 - LABORWERTE: AORTENPATIENTEN .....	68
TABELLE 15 - SIGNIFIKANZ DES VERLAUFS DER LABORWERTE IM LAUFE DER BEOBACHTUNGSZEIT: AORTENPATIENTEN .....	69
TABELLE 16 - POSTOPERATIVER VERLAUF: AORTENPATIENTEN .....	71
TABELLE 17 - MORTALITÄT UND INTRAHOSPITALER VERLAUF: AORTENPATIENTEN .....	73
TABELLE 18 - FOLLOW-UP DATEN - 6 MONATE POSTOPERATIV: AORTENPATIENTEN .....	73

## Abkürzungsverzeichnis

aHUS = atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom

CNI = chronische Niereninsuffizienz

KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes (eine 2003 gegründete unabhängige Organisation, die die weltweite Behandlung von Nierenerkrankten verbessern möchte.)

ANV = Akutes Nierenversagen

RRT = Renal-replacement therapy = Nierenersatzverfahren

HLM = Herz-Lungen-Maschine

KLSS = Kreislaufstillstand

aHP = antegrade Hirnperfusion

TMA = Thrombotische Mikroangiopathie

TTP = Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

HIT = Heparin-induzierte Thrombozytopenie

v-a ECLS = veno-arterial Extracorporeal Life Support = veno-arterielles extrakorporales Herzunterstützungssystem

ADAMTS13 = **A** Disintegrin **A**nd **M**etalloprotease with a **T**hrombo**S**pondin type 1 motif member **13**

n.s. = nicht statistisch signifikant

LDH = Laktatdehydrogenase

FND = Fokal-neurologisches Defizit

CSA-AKI = cardiac-surgery associated acute kidney injury = cardiochirurgisch-assoziiertes akutes Nierenversagen

MAC = membrane attack complex = Membranangriffskomplex

# 1. Einleitung

Thema dieser Arbeit ist die Charakterisierung einer seltenen, bislang nicht ausreichend beschriebenen Ursache des postoperativen Nierenversagens nach herz- und aorten chirurgischen Operationen unter Verwendung der Herz- Lungenmaschine. Um die Zusammenhänge verständlich darzustellen, bedarf es einiger weiterführender, grundsätzlicher Erläuterungen und Ausführungen.

## 1.1 Die Nierenfunktion

Der Mensch wird unter normalen Umständen mit einer deutlichen Überkapazität seiner Nierenfunktion geboren, die sich über eine Lebensspanne zwar verbraucht, in der Regel aber sogar z.B. für eine Lebendspende einer der paarig angelegten Nieren noch ausreichen kann.

Die Funktion der Nieren ist dabei vielfältig: Sie spielen eine Schlüsselrolle in der Regulation des Wasser- und Salz, des Säure-Basen-Haushaltes sowie bei der Ausscheidung harnpflichtiger Stoffwechselprodukte und toxischer Substanzen. Darüber hinaus übernehmen sie durch die Synthese des Hormons Erythropoetin und durch ihre Rolle im Stoffwechsel von Vitamin D wichtige endokrine Funktionen und sind maßgeblich an der Blutdruckregulation beteiligt. [1]

Verschiedenartige Insulte können im Laufe des Lebens zu einer stufenweisen Abnahme der Nierenfunktion führen. Da das Regenerationspotential der Nieren begrenzt ist, ist die Funktionseinschränkung in den meisten Fällen dauerhaft. Trotz der positiven Ausgangsbilanz kann dies in Summe in einer chronischen Niereninsuffizienz (CNI) resultieren. Laut den Schätzungen von Muntner und Levin litten so 2015 ca. 10% der Weltbevölkerung an einer CNI. Mit abnehmender Nierenfunktion nehmen dabei kardiovaskuläre, sowie Gesamtmorbidität und -mortalität zu. [2]

Eine CNI wird definiert als Nierenfunktionseinschränkung mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten. [2]

Im Gegensatz dazu steht das akute Nierenversagen (ANV), das als eine fulminante, innerhalb weniger Stunden bis Tage auftretende Verschlechterung der renalen Funktion definiert wird. Bis zu 15% aller Erwachsenen und 25% aller Kinder entwickeln während eines stationären

Krankenhausaufenthaltes ein ANV. Die Inzidenz dieses Krankheitsbildes beträgt auf den Intensivstationen unabhängig vom Alter der Patienten über 57%. [3]

In der Akutsituation *kann* ein Nierenversagen mit einem strukturellen Schaden einhergehen, muss dies aber nicht. Eine Klassifikation basierend auf der Ätiologie umfasst das prärenale, das intrarenale und das postrenale ANV. [4]

Bei der intrarenalen Genese spielt eine akute direkte Schädigung des Nierengewebes zum Beispiel durch Medikamente oder verschiedenste Toxine die Schlüsselrolle. Indirekte Mechanismen, wie die microvaskulären Verschlussprozesse zählen allerdings ebenso zu dieser Gruppe.

Zu den prärenalen Ursachen eines ANV gehören Krankheitsbilder, die mit einer renalen Hypoperfusion einhergehen wie zum Beispiel eine absolute oder relative systemische Hypovolämie oder ein systemischer vaskulärer Widerstandsverlust mit Hypotension auf dem Boden einer Sepsis oder eines systemischen Inflammationssyndroms.[3]

Die postrenalen Ursachen eines ANV werden durch mechanische Behinderungen des Harnabflusses verursacht. Hierzu gehören Konkremente im Harnableitungssystem, Tumore oder ein erhöhter intraabdomineller Druck. [3]

Für die Einschätzung der Schwere einer Nierenschädigung erfolgt die Einteilung jeder Art von akutem Nierenversagen in drei Stadien nach KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [5] basierend auf drei Kriterien:

1. Anstieg des Kreatinin-Wertes im Serum;
2. eGFR;
3. Urinmenge.

Die genauen Definitionen können **Abbildung 1** entnommen werden.

<b>Stadium</b>	<b>Serum-Kreatinin (mg/dl)</b>	<b>Urin-Ausscheidung (ml/kg/h)</b>
<b>1</b>	1.5- bis 1.9-facher Anstieg in 7 Tagen  oder  Anstieg $\geq 0.3$ mg/dl in 48 Stunden	< 0.5 ml/kg/h über mehr als 6 Stunden
<b>2</b>	2.0- bis 2.9-facher Anstieg	< 0.5 ml/kg/h über mehr als 12 Stunden
<b>3</b>	$\geq 3$ -facher Anstieg  oder  Serum-Kreatinin $\geq 4$ mg/dl mit einem akuten Anstieg $\geq 0.5$ mg/dl	< 0.3 ml/kg/h über mehr als 24 Stunden  oder  keine Urinausscheidung (Anurie) $\geq 12$ Stunden

Abbildung 1 - Stadieneinteilung des akuten Nierenversagens nach KDIGO (5)

## 1.2 Das akute Nierenversagen in der Herz- und großen Gefäßchirurgie

Herzchirurgische Operationen sind durch die Notwendigkeit das Herz vorübergehend anzuhalten gekennzeichnet. Die Herz-Lungen-Maschine (HLM) erlaubt dabei in Form der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) für die Dauer des sogenannten kardioplegen Herzstillstandes (zeitlich definiert als der Zeitraum, in der die Aorta geklemmt ist: Aortenklemmzeit) die Aufrechterhaltung einer adäquaten Körperperfusion sowie die suffiziente Oxygenierung und Decarboxylierung des Blutes. [6] Der Blutfluß unterscheidet sich für die Dauer der EKZ von der physiologischen Situation vor allem durch den laminaren Charakter und die niedrigeren Mitteldrücke. Mit einer milden (32°-

35°C) oder moderaten (26°- 31°C) Hypothermie wird dabei die Toleranz der Organsysteme für diese unphysiologischen Durchblutungsverhältnisse erhöht.

Ein extremer Eingriff in die Physiologie in diesem Rahmen, ist der sogenannte hypotherme Kreislaufstillstand, den man für bestimmte aortenchirurgische Eingriffe benötigt. Hier erfordert ein teilweiser oder gar kompletter Ersatz des Aortenbogens aus anatomischen Gründen das vorübergehende Anhalten des gesamten Kreislaufes unter dem ausschließlichen Schutz der Organe und Gewebe durch eine tiefe (21-25°C) oder profunde Hypothermie (unter 20°C). Lediglich das von einer Hypoxie am meisten gefährdete Gewebe – das Hirn – wird durch eine regionale, antegrade aber ebenfalls hypotherme Perfusion mit Blut versorgt und somit vor Schaden weitestgehend geschützt (SACP – selektive antegrade cerebrale Perfusion).

Alle Organsysteme inklusive eben der Nieren sind einer hypoperfusionsbedingten Hypoxie, einer prä- und posthypoxischen laminaren Perfusion inklusive eines Reperfusionsschadens ausgesetzt und müssen außerdem postischämisch mit den deutlich erhöhten Schadstoffkonzentrationen aus den übrigen Organsystemen im Blut zurechtkommen.

Das akute Nierenversagen nach herzchirurgischen Eingriffen (CSA-AKI) wird gekennzeichnet durch eine rasche und signifikante Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR). [7] Die Inzidenz des CSA-AKI variiert je nach Schweregrad und Definition zwischen 5% und 42% und bleibt tatsächlich eine der häufigsten Komplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen. [8] Diese Komplikation geht mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität der Patienten einher, verlängert die Behandlungsdauer auf der Intensivstation und somit unter anderem auch die anfallenden Behandlungskosten. [9] Bereits ein geringer Anstieg des Serum-Kreatinin-Wertes von nur 0.3-0.5 mg/dl nach einem kardiochirurgischen Eingriff führt zu einem signifikanten Anstieg der 30-Tages Mortalität. [10] Das CSA-AKI erhöht nicht nur die postoperative Mortalität der

Betroffenen, sondern geht auch langfristig, trotz eventueller Erholung der Nierenfunktionsparameter, mit einer erhöhten Morbidität einher. [8]

In einer Vielzahl von Studien konnten mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung eines CSA-AKI identifiziert werden.

Zu den *patientenbezogenen* Faktoren gehören das weibliche Geschlecht, fortgeschrittenes Alter, Adipositas, sowie bestimmte Begleiterkrankungen wie zum Beispiel COPD, vorbestehende chronische Niereninsuffizienz oder eine hochgradig eingeschränkte ventrikuläre Pumpfunktion. Eine präoperativ bestehende Anämie mit Hämoglobin-Werten  $< 12.5$  mg/dl gehört zu den beeinflussbaren Risikofaktoren für ein CSA-AKI. [11]

Zu den *auf den operativen Eingriff bezogenen* Risikofaktoren zählen die Dauer des Einsatzes der HLM oder auch die Aortenklemmzeit. Auch die Art des chirurgischen Eingriffs spielt eine wichtige Rolle: je komplexer die Operation (zum Beispiel Kombinationseingriffe, Eingriffe am Aortenbogen mit Kreislaufstillstand und Wiederholungseingriffe), desto höher ist das Risiko eines relevanten postoperativen akuten Nierenversagens unter Umständen mit Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens (RRT).

Die intraoperative Anwendung eines hypothermen Kreislaufstillstandes wird im herzchirurgischen und intensivmedizinischen Alltag häufig als Risikofaktor für die Entwicklung eines CSA-AKI gesehen, wobei allerdings lediglich die verlängerte Dauer des Stillstandes als unabhängiger Risikofaktor relevant ist und nicht der Kreislaufstillstand per se. [12, 13, 14]

Bei dem CSA-AKI handelt es sich um ein Krankheitsbild von komplexer, multifaktorieller Ätiologie, welche wie folgt gegliedert werden kann:

#### A. Renale Hypoperfusion

Die intraoperative renale Hypoperfusion kann direkt mit dem Einsatz der HLM und dementsprechend mit der nicht-pulsatilen Durchblutung aller peripheren Organe assoziiert werden. Bei Fortbestand einer Hypoperfusion, zum Beispiel beim anhaltenden „low cardiac Output“-Syndrom oder einer postoperativen Perikardtamponade mit reduziertem Herzzeitvolumen und konsekutiv persistierender Hypotonie, kann es schließlich zu gewebemorphologischen Veränderungen insbesondere der Nierentubuli kommen. [15]

Eine andere Ursache der renalen Hypoperfusion ist die reflektorische Vasokonstriktion durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems. Diese neurohumorale Aktivierung wird ebenfalls durch die HLM-induzierten hämodynamischen Veränderungen ausgelöst. [16]

#### B. Nephrotoxische Agenzien

Verschiedene, perioperativ applizierte Medikamente können vor allem in der Kombination mit der HLM ein CSA-AKI begünstigen. Hierzu zählen unter anderem bestimmte Antibiotika (Aminoglykoside) oder nichtsteroidale Antiphlogistika. Auch die häufig als Antihypertensiva eingesetzten Hemmer des „Angiotensin Converting Enzyme“ (ACE-Hemmer) können bei präoperativer Gabe im Zusammenhang mit der HLM zu Volumenverschiebungen mit persistierender Vasoplegie, sowie einer Dilatation im glomerulären Vas Efferens führen. [17] Der wahrscheinlich wichtigste Aspekt ist hier allerdings der vermehrte oder gar übermäßige Anfall von toxischen Abbauprodukten infolge des hypoxischen Stoffwechsels (Lactat), einem limitierten Zelluntergang (Myoglobin) und der Bildung von Radikalen die zur direkten Schädigung der Glomeruli führen.

### C. Mechanische Ursachen

Im Rahmen der Operation kann es zu einem direkten, embolischen Verschluss kleinerer Arteriolen oder glomerulären Kapillaren kommen. Ursachen hierfür können zum Beispiel Cholesterinembolien sein, die insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter Atherosklerose am Übergang zwischen Aorta ascendens und Aortenbogen auftreten, dem Bereich in der die Aorta während des chirurgischen Eingriffs geklemmt wird. [18]

### D. Inflammation und Zelluntergang

Der direkte Kontakt zwischen Blut und der Fremdoberfläche der HLM führt zu einer Aktivierung der unspezifischen Immunabwehr. Bruins et al. beschrieben bereits 1997 die vermehrte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen und eine Aktivierung des alternativen Signalweges des Komplementsystems während des Einsatzes der HLM. [19]

Ein weiterer Schlüsselereignis für die Pathogenese des CSA-AKI ist paradoxerweise die Erholung der renalen Perfusion nach dem Abgehen von der HLM. Hierbei kann ein sogenannter Ischämie-Reperfusionsschaden (IRI) ausgelöst werden. Dieser führt zu einer Öffnung der mitochondrialen Permeabilitäts-Transitions-Poren in den Glomeruli mit darauffolgendem Zelluntergang. [20-24]

Die Aktivierung des Komplementsystems durch die HLM kann ebenfalls in der Pathogenese des klassischen CSA-AKI mitwirken und spielt gleichzeitig eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Thrombotischen Mikroangiopathien (TMA). Die Gruppe der TMA gehören zu den möglichen Differentialdiagnosen des CSA-AKI und werden, als weiterer zentraler Punkt dieser Arbeit, in einem gesonderten Kapitel behandelt.

### 1.3 Die Herz-Lungen-Maschine (HLM)

Vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation ist eine ausreichende Antikoagulation mit Heparin notwendig. Für die Kontrolle der Wirksamkeit wird vor Beginn der EKZ und dann in regelmäßigen Abständen die ACT (*activated clotting time*) bestimmt. Diese sollte stets mehr als 450s betragen.

Über eine Kanüle wird das venöse Blut meist passiv, gelegentlich auch unter Sog aus dem rechten Vorhof abdrainiert und in einem Reservoir in der HLM gesammelt. [25]

Aus diesem venösen Reservoir gelangt das Blut mit Hilfe einer Pumpe über einen Oxygenator, der formal die Funktion der entlasteten Lunge übernimmt, in die arterielle Kanüle. [6] Das in unserem Zentrum verwendete HLM-System S5 der Firma „LivaNova“ PLC besitzt Rollerpumpen für die Vorwärtsbeförderung des Blutes.

Die arterielle Kanüle wird meist direkt in die Aorta ascendens im Bereich der Perikardumschlagsfalte eingebracht und luftfrei mit der arteriellen Linie der HLM konnektiert. (25)

#### A. HLM unter normothermen Bedingungen, beating-heart (pulsatil):

Nach Etablierung der extrakorporalen Zirkulation wird auf die Klemmung der Aorta ascendens, der Induktion einer Hypothermie sowie eines kardioplegen Herzstillstandes verzichtet. Ein solches Verfahren wird bei bestimmten Bypassoperationen (assisted beating heart), Operationen an der Trikuspidal- [26] oder Mitralklappe [27], sowie Implantationen von linksventrikulären Unterstützungssystemen angewendet.

Durch die fehlende Ausklemmung der Aorta bleibt das Risiko für das Auftreten lokaler Komplikationen wie Dissektionen oder die Embolisation von Kalk-/Cholesterinpartikeln zum Beispiel in die hirnversorgenden Arterien oder auch in andere Organe sehr gering. [28]

Außerdem wird durch die anhaltende (wenn auch zum Teil reduzierte) Pulsatilität eine Versorgung der peripheren Organe gewährleistet, die der physiologischen Durchblutung am nächsten kommt. Insbesondere die Niere als eines der empfindlichsten Organe in Bezug auf Perfusionsschwankungen profitiert von der Anwendung der HLM ohne Einsatz eines kardioplegen Herzstillstandes. [29]

#### B. HLM unter normo- oder leicht hypothermen Bedingungen, nicht pulsatil:

Nach Etablierung der extrakorporalen Zirkulation wird die Aorta ascendens proximal der arteriellen Kanüle geklemmt.

Die Versorgung des Körperkreislaufs erfolgt nun ausschließlich über die HLM. Die Pulsatilität entfällt in aller Regel (pulsatile Pumpensysteme haben sich aufgrund der Komplexität nicht flächendeckend durchgesetzt), die Rollerpumpe gewährleistet hier einen laminaren Blutfluss. Es handelt sich hierbei um einen nicht-physiologischen Blutfluss, der sowohl bei der Niere als auch bei anderen Organen zu Perfusionsdefiziten führen kann. Um die Toleranz dieser Organe gegenüber potenzieller Ischämiephasen zu erhöhen, wird üblicherweise eine milde bis moderate Hypothermie eingesetzt.

Die Senkung der Körperkerntemperatur des Patienten wird mit Hilfe des Hypothermiegerätes an der HLM gewährleistet. Dieses kühlt den Wasserkreislauf des Oxygenators und erlaubt die nahezu beliebige Einstellung der afferenten Bluttemperatur. [6]

Die Entscheidung zur Anwendung einer Hypothermie erfolgt in Abhängigkeit der zu erwarteten Ischämiezeit. Bei einer zu erwartenden Aortenklemmzeit von unter 2 Stunden, wird eine milde

Hypothermie von etwa 32-35° Celsius empfohlen, bei komplexen Eingriffen mit längerer Aortenklammzeit dann eine moderate Hypothermie unter 31°C. Eine tiefe Hypothermie unter 26° Celsius wird nur bei Eingriffen die einen Kreislaufstillstand notwendig machen empfohlen. [30]

Ab dem Zeitpunkt der aortalen Klemmung ist die Blutversorgung des Herzens über die Koronararterien unterbrochen und die absolute Ischämiezeit des Myokards beginnt. Ähnlich wie die Neuronen des zentralen Nervensystems, bei denen bereits nach 3-5 Minuten Ischämiezeit der Zelluntergang eintritt, besitzen auch die Myokardzellen aufgrund ihres hohen Sauerstoffbedarfs eine geringe Ischämietoleranz (15-30 Minuten). Basierend auf der Notwendigkeit, das Myokard während eines herzchirurgischen Eingriffs unter Verwendung der HLM zu schützen, wurden mehrere Prinzipien der Myokardprotektion entwickelt. [30] Dazu zählt unter anderem die Applikation einer kardioplenen Lösung mit Induktion eines diastolischen Herzstillstandes. Dieser senkt den myokardialen Sauerstoffbedarf auf etwa ein Fünftel des Verbrauchs eines schlagenden Herzens unter normothermen Bedingungen. [30] Hinzu kommt in aller Regel eine lokale Hypothermie nur für das Herz. Im Fall aorten chirurgischer Eingriffe wird in der Regel 4-8 °C kalte kristalloide Brettschneider-Kardioplegielösung angewandt. Nach einer Induktion folgen regelmäßige Nachgaben in 60-90 minütigen Abständen.

Wenn aus chirurgischer Sicht der Einsatz der HLM nicht mehr erforderlich ist, kann mit der Entwöhnung des Patienten begonnen werden. Ausschlaggebend hierfür ist das Erreichen einer physiologischen Körperkerntemperatur. Nach Eröffnen der Aortenklamme wird das Herz unter kontinuierlicher Überwachung der Kontraktilität gefüllt und der Blutfluss über die HLM schrittweise reduziert. Nach Beendigung der EKZ wird die Wirkung des Heparins durch Protamin antagonisiert und die HLM-Kanülen werden entfernt. [6]

### C. HLM mit Einsatz eines hypothermen Kreislaufstillstandes:

Für Operationen im Bereich des Aortenbogens muss auch die extrakorporale Zirkulation für eine gewisse Zeit unterbrochen werden. Der Grund hierfür ist die Lage der arteriellen Kanüle im Bereich der distalen Aorta ascendens. Diese blockiert den Zugang zum Aortenbogen und macht die Anlage der Gefäßanastomosen unmöglich. Außerdem ist ein Zugang zur absteigenden Aorta für eine mögliche Klemmung durch die anatomische Lage dieser, nämlich hinter der Lungenwurzel, verwehrt. Aus diesem Grund wird die HLM komplett gestoppt. In dieser Situation spricht man nun von einem Kreislaufstillstand.

Als grundsätzliches Konzept der Organprotektion erfolgt für den Kreislaufstillstand die Induktion einer tiefen Hypothermie auf unter 26° C Körperkerntemperatur. [25]

In dieser kritischen Phase muss die Ischämietoleranz der empfindlichsten Organe strengstens berücksichtigt werden. Während die Myokardprotektion durch die Kardioplegie sichergestellt ist, muss eine selektive cerebrale Perfusion, nachdem im Hirn die Ischämietoleranz selbst bei tiefer Hypothermie nur bedingt vorhanden ist, anderweitig gewährleistet werden. Hierfür werden spezielle Perfusionskatheter in den Truncus brachiocephalicus und die linke A. Carotis communis positioniert. Die Temperatur des Blutes für die antegrade Hirnperfusion (SACP) beträgt in der Klinik für Herzchirurgie des Klinikums der Universität München standardmäßig 22° C. So lassen sich bei bestimmten Patientengruppen sichere Bedingungen bis zu einer Kreislaufstillstandszeit von 60 min erzeugen. [31]

Nach Anfertigung der Gefäßanastomosen im Aortenbogen kann die SACP beendet, die arterielle Kanüle an die neue Prothese angeschlossen und nach sorgfältigster Entlüftung die extrakorporale Zirkulation wieder etabliert werden.

Während des Kreislaufstillstandes werden weder das Herz noch die peripheren Organe durchblutet. Ziel ist es, diese kritische Zeitspanne möglichst kurz zu halten, um irreversible Organschäden zu vermeiden.

Die Anwendung des Kreislaufstillstandes in der Aorten Chirurgie wird häufig als eines der Ursachen für das Auftreten eines CSA-AKI angesehen. [32]

Zu der Kategorie möglicher Ursachen eines CSA-AKI nach einem aorten chirurgischen Eingriff sollte auch die Freisetzung von Myoglobin aufgrund der Ischämie der Skelettmuskulatur gezählt werden. Der dahinterliegende Pathomechanismus ist dem der „Crushniere“ zum Beispiele nach einem schweren Trauma ähnlich. [33]

Wie bereits erwähnt, spielt die Aktivierung des Komplementsystems ebenfalls eine potenziell ausschlaggebende Rolle in der Entwicklung eines CSA-AKI.

Die Aktivierung des Komplementsystems während herzchirurgischer Eingriffe kann durch verschiedene Mechanismen getriggert werden. Dazu zählt das direkte Andocken des Faktors C3 an die Oberfläche der HLM mit Aktivierung des alternativen Signalweges, aber auch die Aktivierung des klassischen Weges durch die Protamin-Heparin-Komplexe. [34] Die verschiedenen Aktivierungsmechanismen und die Funktionsweise des Komplementsystems wird im nächsten Kapitel detailliert aufgeführt.

Die HLM spielt also eine Schlüsselrolle in der Verbindung zwischen dem Komplementsystem und einem postoperativen ANV, sowohl direkt über den Kontakt zwischen der Fremdoberfläche und den Blutbestandteilen als auch indirekt über die verwendeten Antikoagulanzen oder dem verursachten Gewebeschaden. [35]

## 1.4. Das Komplementsystem

Das Komplementsystem, bestehend aus über 30 verschiedenen Plasmaproteinen, ist ein Teil der unspezifischen Immunabwehr und spielt eine wichtige Rolle in der Bekämpfung von Krankheitserregern.

Einerseits haften diese Proteine an der Oberfläche fremder Strukturen, um eine Erkennung dieser durch die Phagozyten zu gewährleisten (Opsonisierung), andererseits können sie Bakterien oder andere Zellen durch Porenbildung in den Zellmembranen direkt zerstören. Diese Porenbildung erfolgt nach vorheriger kaskadenartiger Aktivierung mehrerer Proteine mit Synthese des sogenannten Membranangriffskomplexes (MAC; Membrane Attack Complex). [36]

Die Komplementproteine können aufgrund ihrer zellzerstörenden Eigenschaften auch zu einer Schädigung körpereigener Zellen führen, weshalb eine strenge Regulation der Aktivierung dieses Ablaufs notwendig ist. Im „Ruhezustand“ besteht ein Gleichgewicht zwischen aktivierenden und inhibierenden Faktoren des Komplementsystems.

Zu den inhibierenden Faktoren gehören unter anderem Vitronektin, Faktor H und Faktor I.

Eine unkontrollierte Aktivierung des Komplementsystems (zum Beispiel durch Überschuss an aktivierenden Faktoren oder mangelnder Inhibition) spielt eine wesentliche Rolle in der Pathogenese mehrerer, insbesondere autoimmunologischer Erkrankungen, so z.B.: systemischer Lupus Erythematodes (SLE) und verschiedene Formen der Glomerulonephritis. [37]

Es werden zwei kaskadenartige Signalwege zur Aktivierung des Komplementsystems unterschieden, die in **Abbildung 2** schematisch dargestellt werden: [38]

#### A. Der klassische Weg

Der klassische Aktivierungsweg beruht auf der Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen nach Kontakt mit einem Krankheitserreger. Dieser Komplex aktiviert den Komplementfaktor C1, der seinerseits die Faktoren C2 und C4 aktiviert. Somit entsteht der aktive Protease-Komplex C4b2a, der über mehrere Zwischenschritte letztendlich zur Synthese des C5-C9-Komplexes führt, dem sogenannten *Membranangriffskomplex*. Dieser kann nun an die Zellmembran der als feindlich erkannten Zelle andocken und anschließend durch Porenbildung den Zelluntergang hervorrufen.

#### B. Der alternative Weg

Der alternative Aktivierungsweg des Komplementsystems beruht auf dem direkten Kontakt zwischen fremden Oberflächen und dem Faktor C3. Bei den körperfremden Oberflächen kann es sich um bakterielle Oberflächenpolysaccharide aber eben auch um das Schlauchsystem der HLM handeln. Das aktive Protein C3b bildet zusammen mit den Plasmaproteinen Faktor B und Faktor D den Protease-Komplex C3bBb3b. Dieser aktiviert seinerseits C5 zu C5b, welches zusammen mit den Faktoren C6, C7, C8 und C9 den MAC bildet.

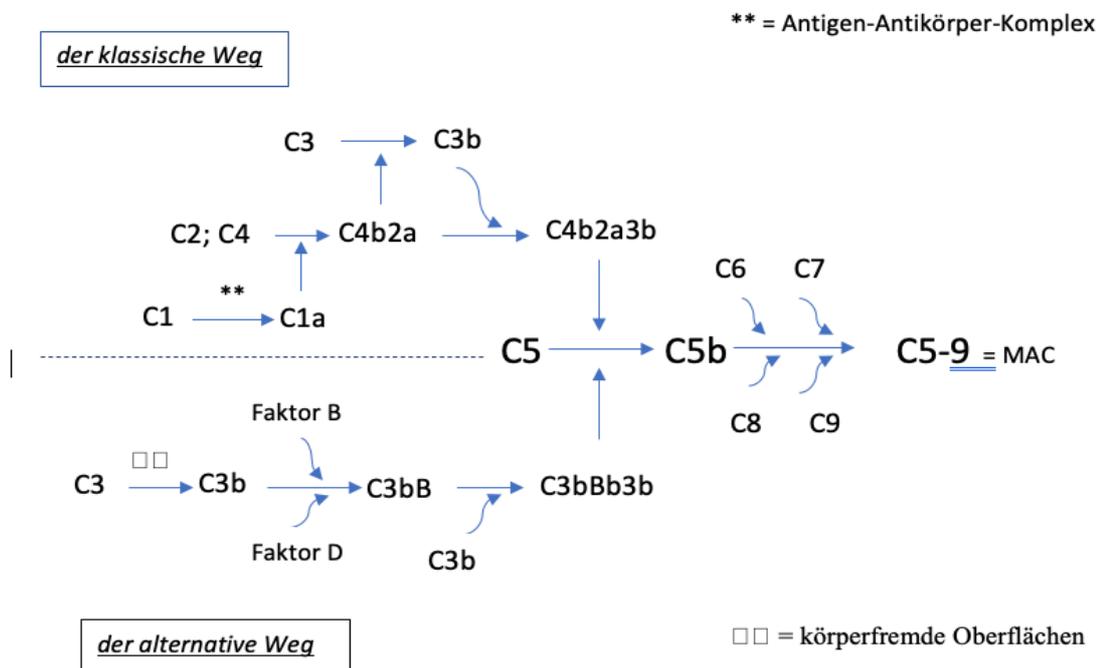


Abbildung 2 - schematische Darstellung der Aktivierungswege des Komplementsystems

## 1.5. Thrombotische Mikroangiopathien (TMA)

Thrombotische Mikroangiopathien (TMA) bilden eine Gruppe heterogener Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie, mit jedoch typischen histologischen Veränderungen in den betroffenen Organen. Hierbei handelt es sich um pathognomonische Läsionen mit endothelialer Schwellung, sowie Bildung von Mikrothromben und darauf beruhendem Verschluss kleiner Gefäße.

Außerdem verbindet alle TMA-Entitäten die typische Symptom-Trias bestehend aus [39]:

- mikroangiopathischer, nicht-immunologischer hämolytischer Anämie;
- nicht-immunologischer Thrombozytopenie;
- Endorganschäden aufgrund mikrovaskulärer Veränderungen;

Dementsprechend ähnlich sind die zu erwartenden laborchemischen Veränderungen, deren Ausmaß jedoch variieren kann.

Aufgrund der Hämolyse wird vermehrt das intrazelluläre Enzym Laktatdehydrogenase (LDH) freigesetzt, deren erhöhte Konzentration im Serum bestimmt werden kann. Das Haptoglobin als Trägermolekül des freigesetzten Hämoglobins wird verbraucht und bei bereits fortgeschrittener Hämolyse werden verminderte Werte gemessen.

Als Zeichen einer mechanischen Schädigung der Erythrozyten können Fragmentozyten im peripheren Blut nachgewiesen werden. Die Thrombozyten werden für die Bildung von Mikrothromben in kleinen Gefäßen verbraucht, so dass die absolute Anzahl im peripheren Blut auf Werte unter 150.000/ $\mu$ l fällt.

Grundsätzlich kann jedes Organ das Endothelzellen besitzt, von einer TMA betroffen werden, jedoch bleibt aus ungeklärten Gründen die Niere das Hauptziel dieser Erkrankung. Dementsprechend können sehr häufig Zeichen eines akuten Nierenversagens mit Anstieg der Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff, sowie einer Abnahme der eGFR beobachtet werden. [40]

Zu den möglichen extrarenalen Manifestationen der TMA gehören unter anderem die Schädigung des Gastrointestinaltraktes mit (blutigen) Durchfällen oder des Respirationstraktes mit Hämoptysen und respiratorischer Insuffizienz. Nicht selten wird das zentrale Nervensystem ebenfalls zum Ziel einer TMA. Als führende Symptome sind hier Verwirrtheit, Delir, epileptische Anfälle und sogar Schlaganfälle zu erwähnen. [40]

Aufgrund des meist sehr ähnlichen klinischen Verlaufs gestaltet sich die Differenzierung der einzelnen Entitäten dieser Gruppe im klinischen Alltag schwierig. Trotz der gleichen Symptomatik bestehen aufgrund der unterschiedlichen Ätiologie auch verschiedene Therapieansätze. Umso wichtiger ist die korrekte Diagnosestellung, um eine Verzögerung des Therapiebeginns oder gar die Initiierung einer inadäquaten Therapie möglichst zu vermeiden. Ohne zeitnahe, korrekte Behandlung können alle Formen des TMA-Kreises tödlich verlaufen. [41]

Die TMA-Klassifikation erlebte im Verlauf der letzten Jahre wiederholte Änderungen aufgrund neuer Forschungsergebnisse und wird auch zum jetzigen Zeitpunkt häufig uneinheitlich verwendet. Für diese Arbeit wurde folgende Klassifikation der TMA-Formen gewählt, die auch in Meera Sridharan et al. Übersichtsarbeit verwendet wird [42]

A. Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP):

- kann angeboren oder erworben sein;
- wird durch eine verminderte Aktivität der den von-Willebrandt-Faktor-spaltenden Protease ADAMTS13 verursacht;
- die Diagnosestellung erfolgt durch laborchemischen Nachweis einer ADAMTS13-Aktivität von  $< 10\%$ .

B. Typisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom (HUS):

- entsteht aufgrund einer Infektion mit Bakterien, die das Shiga-like-Toxin synthetisieren können (zum Beispiel: enterohämorrhagischer E. Coli oder Shigella Dysenteriae), sehr selten auch durch den Neuraminidase-produzierenden Streptococcus pneumoniae; [43]

C. Sekundäre TMA:

- ist mit der Einnahme bestimmter Medikamente (zum Beispiel Tacrolimus) oder verschiedenen Grunderkrankungen (zum Beispiel Malignome oder rheumatische Erkrankungen) assoziiert;
- essenziell für die Therapie ist das Absetzen des auslösenden Medikamentes, beziehungsweise die Behandlung der Grunderkrankung;

D. Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom (aHUS):

- Komplement-vermittelte TMA-Form;

### *1.5.1. Das atypische Hämolytisch-Urämische Syndrom (aHUS)*

Das aHUS ist eine TMA-Form, die aufgrund eines angeborenen oder erworbenen Defekts in der Regulation des Komplementsystems entsteht. Hiervon ist hauptsächlich der alternative Aktivierungsweg betroffen (siehe **Abbildung 2**). Es kommt hier zu einer Enthemmung (durch den absoluten oder relativen Mangel an inhibitorischen Faktoren) und dadurch zu einer überschießenden Aktivität des Komplementsystems. [43]

In den letzten Jahrzehnten wurden verschiedene genetische Veränderungen beschrieben, die in mehr als 60% aller aHUS-Fälle nachweisbar sind. Hierbei handelt es sich um Mutationen der Gene, die die inhibitorisch wirkenden Regulationsproteine Faktor H und Faktor I kodieren, aber auch derjenigen, die die aktivierenden Faktoren Faktor B und C3 kodieren. [39]

Aufgrund dieser Mutationen können verschiedene Trigger wie Sepsis oder Schwangerschaft zu einer unkontrollierten Enthemmung oder direkten Aktivierung des alternativen Komplementsystems führen. In 20 % aller Fälle wird eine familiäre Häufung beobachtet. Im Kindesalter sind beide Geschlechter gleichermaßen betroffen, während es mit zunehmendem Alter zu einer Häufung des weiblichen Geschlechts unter den Betroffenen kommt. [44, 45]

Bei den rein erworbenen aHUS-Formen spielen unter anderem Antikörper gegen das Regulationsprotein Faktor H eine wichtige Rolle. [39]

Nichtsdestotrotz bleibt das aHUS eine sehr seltene Erkrankung mit einer geschätzten weltweiten Inzidenz von 2 Erkrankten pro Million erwachsener Einwohner. [46]

## 1.6. Die Aorten Chirurgie

Pathologische Veränderungen der Aorta wie zum Beispiel die Atherosklerose oder das Aortenaneurysma basieren grundsätzlich auf eine Degeneration der extrazellulären Matrix hervorgerufen durch die lokale Freisetzung von Zytokinen und anderen inflammatorischen Botenstoffen. [47]

Die Aorten Chirurgie führt einerseits durch das große chirurgische Trauma und andererseits durch die lokale Manipulation mit Freisetzung von Botenstoffen aus der atherosklerotisch veränderten Aortenwand zu einer systemischen Aktivierung verschiedener immunologischer und koagulatorischer Prozesse. [48, 49]

Dazu zählt auch das Komplementsystem, das im Fall einer Dysregulation die Entwicklung eines aHUS begünstigen kann. Aufgrund dieses Zusammenhangs mit dem Komplementsystem, wird in dieser Arbeit ein besonderes Augenmerk auf die Aorten Chirurgie gelegt.

## 2. Material und Methoden

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung zweier sich ergänzender Datensätzen:

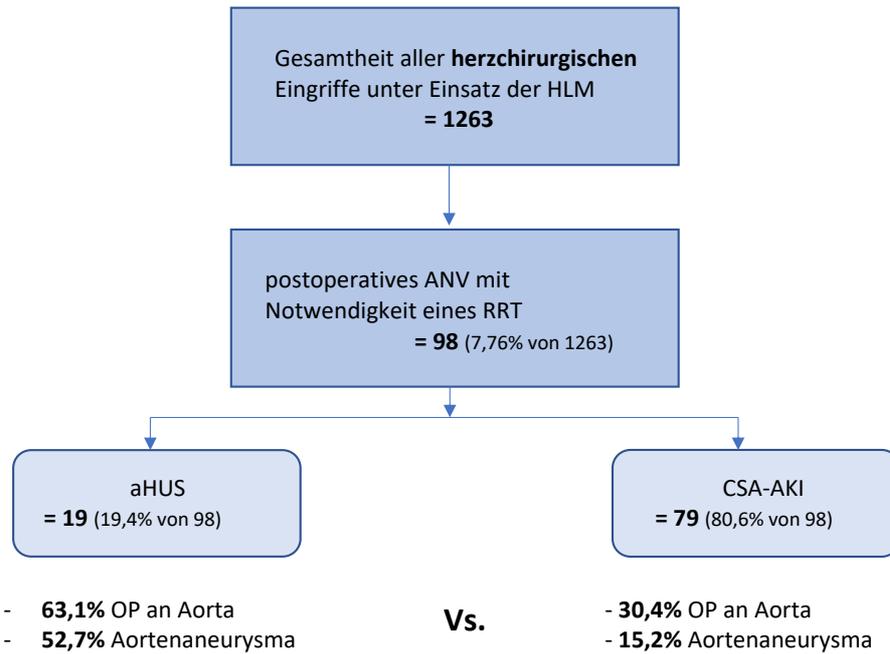
- der erste Teil bezieht sich auf alle Patienten, die nach einem herzchirurgischen Eingriff ein akutes, ersatzpflichtiges Nierenversagen entwickelt haben und auf der Herzchirurgischen Intensivstation des Klinikums der Universität München Campus Großhadern behandelt wurden; die Indikationsstellung zum Nierenersatzverfahren erfolgte basierend auf den Kriterien der KDIGO-Leitlinien, die im Abschnitt „Patientenkollektiv“ aufgeführt werden;
- der zweite Teil bezieht sich ausschließlich auf die Patienten, die nach einem *aortenchirurgischen* Eingriff auf der Herzchirurgischen Intensivstation des Klinikums der Universität München Campus Großhadern behandelt wurden;

Ein Überblick über den Studienaufbau bietet **Abbildung 3**.

Grund für die Strukturierung dieser Arbeit als Stufenmodell war die Identifizierung der Aorten Chirurgie als eigenständiger, starker Risikofaktor für die Entstehung eines postoperativen aHUS. Die zweite Stufe dieser Arbeit sollte somit in diesem ausgewählten Risikokollektiv die Identifikation von spezifischen Faktoren ermöglichen, die ein postoperatives aHUS triggern können.

Die Ethikkommission der LMU München hat der Studie die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit jeweils am 12.06.2019 und am 14.09.2020 zuerkannt.

I. Januar 2018 – September 2019



II. Januar 2018 – September 2019

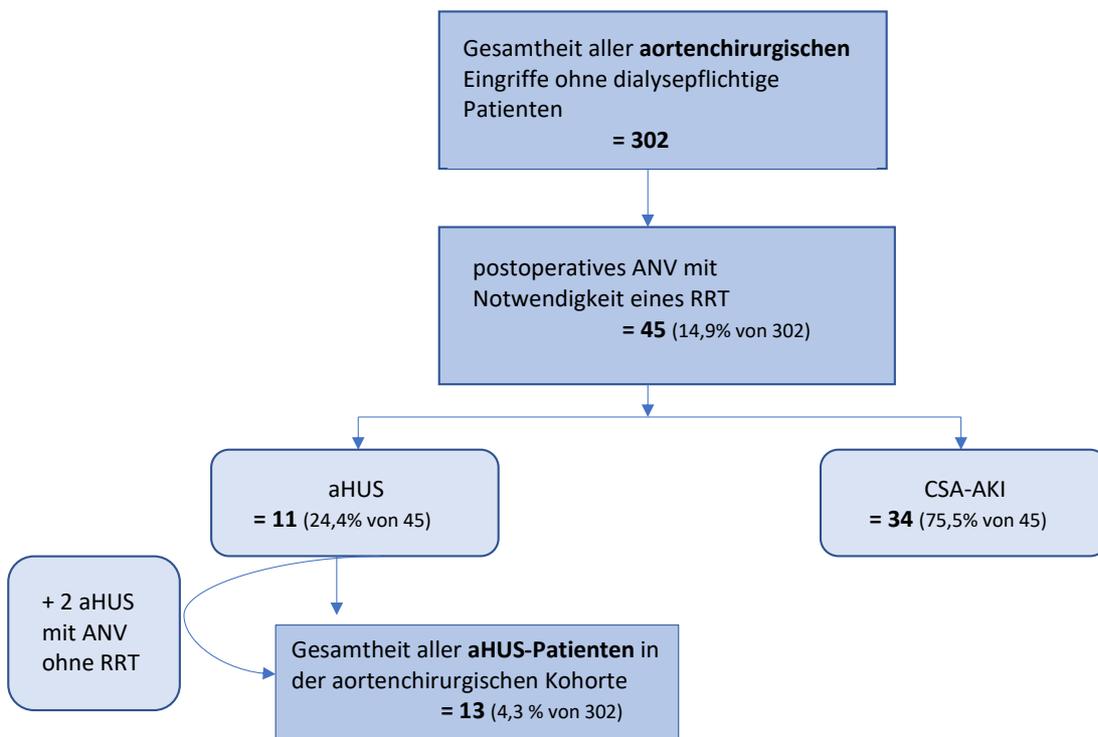


Abbildung 3 - schematische Darstellung des Studienaufbaus

## 2.1 Patientenkollektiv

### 2.1.1 Gesamtes Patientenkollektiv mit Dialysepflichtigkeit

Die erste Datenanalyse umfasst alle Patienten, die nach einem herzchirurgischen Eingriff im Zeitraum zwischen Januar 2018 und September 2019 am Standort Großhadern der eigenen Klinik ein akutes Nierenversagen mit Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens (RRT) entwickelten. Alle diese Patienten wurden postoperativ auf der Herzchirurgischen Intensivstation im Klinikum der Universität München – Großhadern behandelt.

Alle Eingriffe wurden unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine *S5-System (LivaNova PLC – 20 Eastbourne Terrace, London, W2 6LG, United Kingdom)* durchgeführt, mit oder ohne Notwendigkeit eines kardioplegen Herzstillstandes.

Das Nierenersatzverfahren wurde innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage initiiert. Die Indikation zum RRT wurde basierend auf den KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen durch die behandelnden Ärzte der Intensivstation und dem nephrologischen Konsiliarierus gestellt, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt wurde: [5, 50, 51]

- die Beeinträchtigung der quantitativen Urinausscheidung (Oligurie od. Anurie) mit Zeichen eines Overloads im Sinne eines erhöhten zentralen Venendrucks oder Zeichen der Hypervolämie in der Echokardiographie/Sonographie;
- die Beeinträchtigung der qualitativen Urinausscheidung mit:

Urämie (zum Beispiel urämische Enzephalopathie); einer sonst nicht beherrschbaren Elektrolytentgleisung (zum Beispiel Hyperkaliämie); einer schweren Laktatazidose.

Eine präoperativ bestehende Dialysepflicht galt als Ausschlusskriterium.

Alle eingeschlossenen Patienten waren Erwachsene im Alter von mindestens 18 Jahren.

### 2.1.2 Aortenchirurgisches Patientenkollektiv

Aufgrund der statistisch hochsignifikanten Häufung von aortenchirurgischen Eingriffen in der primär analysierten aHUS-Gruppe, wurde diese Kohorte gesondert untersucht.

Die Subgruppenanalyse umfasst daher ausschließlich die Patienten, die in demselben Zeitraum (Januar 2018 bis September 2019) einem aortenchirurgischen Eingriff zugeführt wurden. Hierbei handelt es sich um Eingriffe an der Aortenwurzel (Bulbus aortae), der aufsteigenden (Aorta ascendens) oder absteigenden Aorta (Aorta descendens) oder dem Aortenbogen (Arcus aortae) mit oder ohne Intervention an der Aortenklappe. Notfall-Eingriffe, wie zum Beispiel die Versorgung akuter Aortendissektionen wurden ebenfalls eingeschlossen.

Alle Eingriffe erfolgten unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine (*S5-System der Firma LivaNova PLC – 20 Eastbourne Terrace, London, W2 6LG, United Kingdom*) und wurden in einem kardioplegen Herzstillstand mit oder ohne hypothermen Kreislaufstillstand durchgeführt. Für die Kardioplegie wurde die kristalline Kardioplegie-Lösung nach Bretschneider verwendet (*CUSTODIOL® Lösung, Perfusionslösung, Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Werner von Siemens Straße 14-28, 64625 Bensheim, Deutschland*).

Bereits präoperativ dialysepflichtige Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen.

Alle eingeschlossenen Patienten waren Erwachsene im Alter von mindestens 18 Jahren.

## 2.2. Methodik

Die jeweilige Gesamtkohorte wurde in zwei Vergleichsgruppen eingeteilt:

- Patienten, die postoperativ die Diagnosekriterien für aHUS erfüllen („aHUS-Gruppe“);
- Patienten, die postoperativ die Diagnosekriterien für aHUS nicht erfüllen („non-aHUS-Gruppe“).

Bei klinischem und laborchemischem Verdacht auf ein postoperatives aHUS wurde der in **Abbildung 4** dargestellte diagnostische Algorithmus verwendet.

Ein begründeter Verdacht auf ein aHUS besteht, wenn die Patienten im frühen postoperativen Verlauf Zeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie mit Endorganschäden aufweisen. Laborchemisch äußert sich diese Form der Anämie durch einen Anstieg der LDH, sowie dem Verbrauch von Haptoglobin als Zeichen der schweren Hämolyse und dem Nachweis von Fragmentozyten.

Bei Patienten nach operativem Herzklappenersatz sollte eine paravalvuläre Leckage als Ursache einer mechanischen Hämolyse frühzeitig mittels transösophagealer Echokardiographie ausgeschlossen werden.

Die häufigste klinische Manifestation des Endorganschadens beim aHUS ist die akute Nierenschädigung, mit oder ohne Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens.

Da es sich beim aHUS allerdings um eine systemische Erkrankung handelt, kann jedes Organsystem befallen sein, so dass die Betroffenen nicht selten neurologische, gastroenterologische oder kardiopulmonale Symptome entwickeln.

**Schritt 1.:** Ausschluss häufiger, immunologischer Ursachen der Hämolyse und der Thrombozytopenie (zum Beispiel Coombs-Antikörper, Antithrombozytäre Antikörper oder HIT II);

**Schritt 2.:** Ausschluss anderer Trigger des sekundären aHUS (zum Beispiel Malignome, Autoimmunerkrankungen, Schwangerschaft, Transplantationen) und anderer TMA-Formen (zum Beispiel TTP).

In dieser Studie wurden TTP nach laborchemischer Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität und STEC-HUS aufgrund fehlender spezifischer Klinik ausgeschlossen

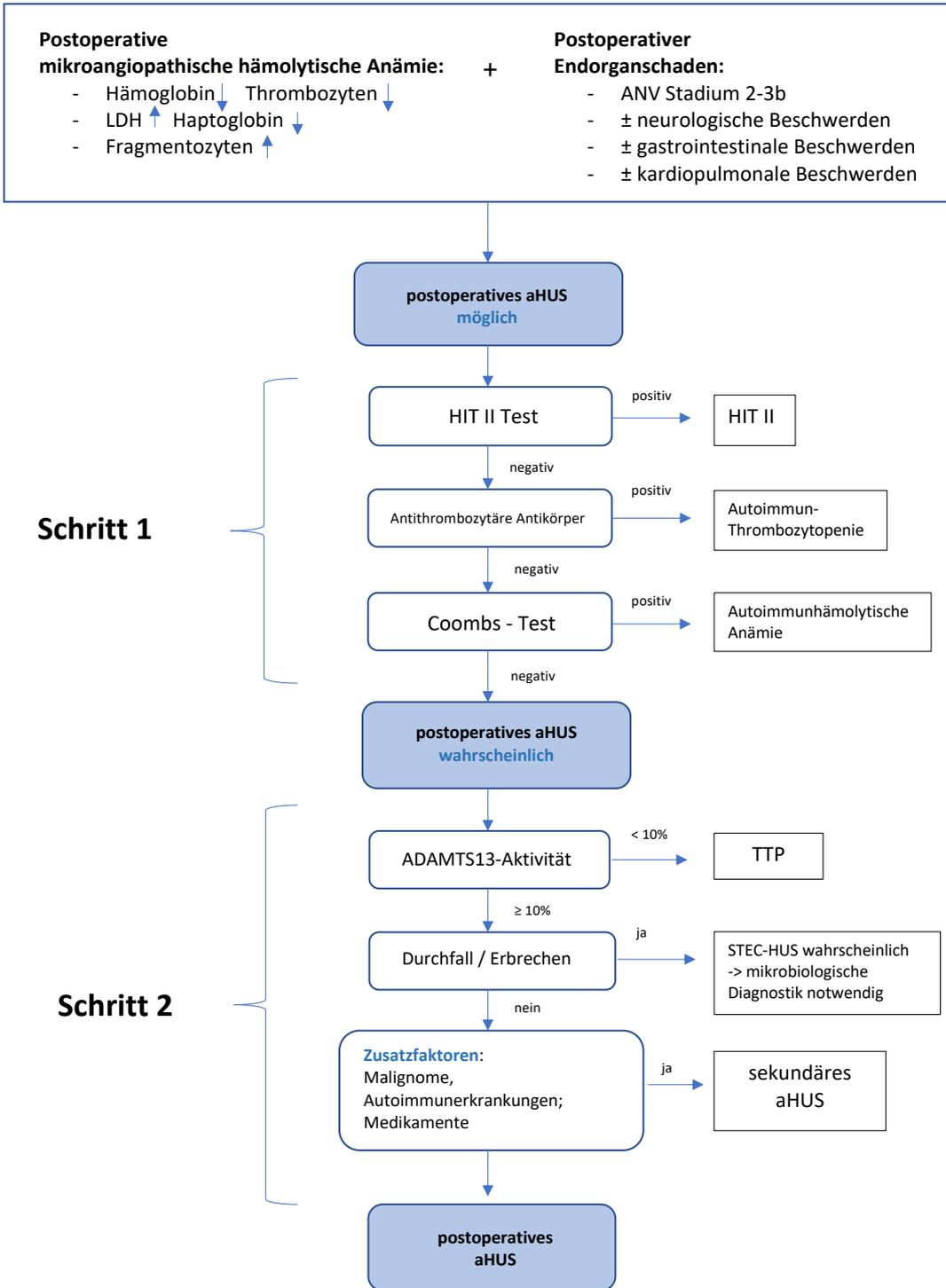


Abbildung 4 - diagnostischer Algorithmus bei V.a postoperativem aHUS

## 2.3 Datenerhebung und Parameter

Klinische Informationen zu den Patienten, inklusive Anamnesebögen, OP- und Verlaufsdocumentation wurden aus dem elektronischen Informationssystem der Klinik („KAS“) erhoben.

Alle laborchemischen Parameter wurden nach Einsicht der Datenbank des Instituts für Labormedizin des Klinikums der Universität München analysiert.

Die für die Diagnostik essenziellen HIT II- und Coombs- Tests wurden in der Abteilung für Transfusionsmedizin, Zelltherapeutika und Hämostaseologie des Klinikums der Universität München durchgeführt.

Für beide Datenanalysen wurden einheitlich festgelegte präoperative und intraoperative Parameter gesammelt.

Zu den präoperativen Parametern gehören neben demographische Daten, die zur OP führende Hauptdiagnose, kardiovaskuläre Risikofaktoren und andere Vorerkrankungen.

Die erfassten intraoperativen Daten beinhalten Art und Dauer des operativen Eingriffs, insbesondere den konkreten Zeiten an der Herz-Lungen-Maschine. Der Einsatz einer v-a ECLS im Anschluss an den herzchirurgischen Eingriff wurde ebenfalls dokumentiert.

Im Falle der spezifischen Analyse der aortenchirurgischen Patienten wurde außerdem untersucht, ob es sich bei der durchgeführten Operation um einen Zweiteingriff handelt, welche Mengen an Kardioplegie-Lösung verwendet wurden und ob an der Herz-Lungen-Maschine eine Therapie mit einem Cytokin-Adsorber durchgeführt wurde.

Die laborchemischen Parameter LDH, Hämoglobin, Thrombozyten und Kreatinin wurden zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten der Studie erhoben: präoperativ, innerhalb der ersten 7 postoperativen Tage (Mittelwert) und zum Zeitpunkt der Entlassung.

Im Falle der initial durchgeführten Analyse aller dialysepflichtigen Patienten wurde zusätzlich zu den oben genannten laborchemischen Parametern die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR = estimated glomerular filtration rate) berechnet. Hierfür wurde die CKD-EPI Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) präoperativ und zum Zeitpunkt der Entlassung verwendet. Die postoperative eGFR wurde bei allen Patienten aufgrund der Dialysepflicht mit 0 ml/min gleichgestellt.

Für beide Analysen wurde die Anzahl der Tage mit Notwendigkeit einer invasiven Beatmung, sowie die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation, beziehungsweise der herzchirurgischen Normalstation gesammelt.

Ausschließlich für die Datenanalyse der aortenchirurgischen Kohorte wurden zusätzlich zu den gemeinsamen prä- und intraoperativen Parametern beider Kohorten relevante Informationen zum postoperativen Verlauf gesammelt. Hierzu zählen die Anzahl der blutungsbedingten Rethorakotomien, die Anzahl der substituierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate, das Auftreten neurologischer Auffälligkeiten, sowie die Notwendigkeit eines postoperativen Schrittmachers.

Im Rahmen des klinikinternen Nachsorgeprogramms konnten bei diesen Patienten auch klinische und laborchemische Daten 6 Monate nach der Operation erhoben werden. Hierbei handelt es sich um das Überleben, der persistierenden Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens und um die absoluten Werte von Kreatinin, LDH und Thrombozyten.

## 2.4 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen erfolgten mithilfe der Programme „*Microsoft Excel*“, *Version Microsoft Office 365 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, U.S.)* und „*IBM SPSS® Statistics Version 24.0*“ (*IBM Corporation, Armonk, NY*).

Kontinuierliche Variablen wie konkrete Laborwerte oder das Alter der Patienten wurden als Median dargestellt. Aufgrund der statistischen Schiefe der Variablenverteilung wurde der Interquartilabstand (IQR) als Streuungsmaß verwendet. Für die Untersuchung der Unterschiede zwischen den Gruppen, die solche Variablen beinhalten, wurde der Zweistichproben-t-Test verwendet.

Kategorische Variablen werden als Verteilungshäufigkeit mit Prozentsatz angegeben.

Die Odds Ratio wurde als Maß der Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei binären Variablen verwendet, und zwar das Auftreten von aHUS einerseits und der Art der durchgeführten Operation andererseits.

Der Pearson Chi-Quadrat Test und Fishers exakter Test wurden für den Vergleich der Ausprägung verschiedener binärer Variablen zwischen den beiden untersuchten Gruppen verwendet. P-Werte  $\leq 0.05$  wurden als signifikant angesehen.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Gesamtes Patientenkollektiv

In dem Zeitraum Januar 2018 und September 2019 wurden insgesamt 1263 Patienten auf der Herzchirurgischen Intensivstation im Klinikum Großhadern nach einem kardiovaskulären Eingriff unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine behandelt.

Davon entwickelten 98 (7.76%) Patienten ein ANV mit der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens gemäß der bereits beschriebenen Indikationskriterien innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage.

19 Patienten, also 19.4% der ANV-Betroffenen erfüllten im weiteren kurzfristigen Verlauf die o.g. Diagnosekriterien für ein aHUS.

#### 3.1.1. Grundcharakteristika der Patienten

##### 3.1.1.1. Demographische Daten

Der Anteil der Frauen betrug in der aHUS-Gruppe 63.2% und in der non-HUS-Gruppe 35.4% (p = n.s.).

Die aHUS-Patienten waren im Median geringfügig leichter (77 kg [IQR: 62.7-85] vs. 78 kg [IQR: 69-94]; p = n.s.) und kleiner (1.73 m [IQR: 1.68-1.87] vs. 1.75 [IQR: 1.65-1.85]; p = n.s.) als die Vergleichsgruppe.

Die aHUS-Patienten waren im Median etwas mehr als 10 Jahre jünger als die Kontroll-Patienten (64 [IQR: 42-72] vs. 70 [IQR: 62-79]; p = n.s.).

### *3.1.1.2. Vorerkrankungen/kardiovaskuläre Risikofaktoren*

Die Verteilung der üblichen kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den zwei untersuchten Gruppen.

Eine chronische Einschränkung der Nierenfunktion wurde definiert als eine eGFR  $\leq 60$  ml/min, jedoch  $> 0$  ml/min, da eine im voraus bestehende Dialysepflichtigkeit (GFR= 0 ml/min) als Ausschlusskriterium für diese Studie galt.

Bei 39 (49.3%) Patienten aus der Kontrollgruppe und 5 (26.3%) Patienten aus der aHUS-Gruppe bestand bereits präoperativ eine chronisch eingeschränkte Nierenfunktion ( $p = \text{n.s.}$ ).

Die detaillierte Aufarbeitung der demographischen Daten und der Vorerkrankungen des untersuchten Patientenkollektivs werden in **Tabelle 1** aufgeführt.

	<b>aHUS</b> (n=19) <i>Median (IQR)</i>	<b>non-aHUS</b> (n=79) <i>Median (IQR)</i>	<i>p Wert</i>
Weibliches Geschlecht (n, %)	12 (63.2)	28 (35.4)	0.066
Alter (Jahre)	64 (42 – 72)	74 (62 – 79)	0.078
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.5 (20.8 – 30.6)	25.2 (22.3 – 28.9)	0.532
Größe (m)	1,73 (1,68 – 1,87)	1,75 (1,65 – 1,85)	0.198
Gewicht (kg)	77 (62.7 - 85)	78 (69 - 94)	0.284
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Diabetes mellitus	3 (15.8)	18 (22.8)	0.698
Arterielle Hypertonie	13 (68.4)	56 (70.9)	0.765
Adipositas per magna*	6 (31.6)	23 (29.1)	0.900
Positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen	8 (42.1)	31 (39.2)	0.873
Hypercholesterinämie	12 (63.2)	46 (58.2)	0.681
Nikotin	8 (42.1)	43 (54.4)	0.980
Chronische Niereninsuffizienz**	5 (26.3)	39 (49.3)	0.066
Eingeschränkte LV-Funktion***	4 (21.0)	26 (32.9)	0.473

*Tabelle 1 - Demographische Daten und Vorerkrankungen: Dialysepatienten:*

\* – entsprechend einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>

\*\* – entsprechend einer GFR ≤ 60 ml/min aber > 10 ml/min

\*\*\* - entspricht einer LV-EF (ejection fraction) von < 55%

### 3.1.1.3. *OP-Diagnosen*

Der Vergleich beider Gruppen hinsichtlich der Diagnosen, die die operative Therapie notwendig machten (hier *OP-Diagnosen* genannt), ist in **Tabelle 2** dargestellt:

Die Pathologien, die bei Patienten mit einem postoperativen aHUS am häufigsten chirurgisch saniert wurden, waren die Aortenklappeninsuffizienz (57.9% aller aHUS-Betroffenen) und das Aortenaneurysma (52.7% aller aHUS-Betroffenen).

Die operative Therapie eines Aortenaneurysmas wurde signifikant häufiger bei Patienten mit aHUS-Manifestation im postoperativen Verlauf durchgeführt (10/19 aHUS Patienten vs. 12/79 non-aHUS Patienten; **p=0.017**).

	<b>aHUS</b>	<b>non-aHUS</b>	<i>p Wert</i>
	n (%)	n (%)	
<i>Aortenklappenvitium</i>			
Aortenklappenstenose	2 (10.5)	24 (30.4)	0.514
Aortenklappeninsuffizienz	11 (57.9)	27 (34.2)	0.330
Aortenklappenendokarditis	2 (10.5)	11 (13.9)	1.000
<i>Mitralklappenvitium</i>			
Mitralklappenstenose	0	6 (7.6)	0.511
Mitralklappeninsuffizienz	6 (31.6)	32 (40.5)	0.618
Mitralklappenendokarditis	0	5 (6.3)	0.378
Aortenaneurysma	10 (52.7)	12 (15.2)	<b>0.017</b>
Akute Typ A Dissektion	3 (15.8)	16 (20.2)	0.489
Koronare Herzerkrankung	8 (42.1)	44 (55.7)	0.572
Terminale Herzinsuffizienz	0	12 (15.2)	0.189

*Tabelle 2 – OP-Diagnosen bei Aufnahme: Dialysepatienten*

### 3.1.1.4 Präoperative Laborwerte

Eine detaillierte Darstellung der Laborwerte ist in **Tabelle 3** zu finden.

Präoperativ fielen bei den aHUS-Patienten signifikant niedrigere Kreatinin- und entsprechend höhere eGFR-Werte als bei den non-aHUS-Patienten auf

(Kreatinin: 0.9 mg/dl [IQR: 1.0 - 1.7] vs. 1.3 mg/dl [IQR: 1.0 – 1.7] **p=0.005**;

eGFR: 92 ml/min [IQR: 57 - 100] vs. 60.5 ml/min [IQR: 44-79] **p=0.004**).

Während man anhand der genannten Laborparameter Rückschlüsse über einen relevanten Unterschied der präoperativen Nierenfunktion der beiden Vergleichsgruppen ziehen kann, zeigen die Hämoglobin-, LDH- und Thrombozytenwerte keine signifikanten Differenzen.

	<b>aHUS</b>	<b>non-aHUS</b>	<i>p-Wert</i>
	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	
Kreatinin (mg/dl)	0.9 (0.8 – 1.3)	1.3 (1.0 – 1.7)	<b>0.005</b>
eGFR (ml/min)	92 (57 - 100)	60.5 (44 - 79)	<b>0.004</b>
Hämoglobin (g/dl)	12.3 (11.2 – 14.1)	12.7 (10.4 – 13.9)	0.788
Thrombozyten (G/l)	189 (152 - 250)	202 (147 - 251)	0.884
LDH (U/l)	314 (202 – 388)	326 (226 – 445)	0.755

Tabelle 3 - Präoperative Laborwerte: Dialysepatienten

### 3.1.2. OP-Charakteristika

Die detaillierte Aufarbeitung der operativen Variablen wird in **Tabelle 4** aufgeführt.

Signifikant mehr aHUS- als Kontrollpatienten unterzogen sich einem Eingriff an der Aorta (12/19 = 63.1% vs. 17/54=31.5%; **p=0.04**; OR = 3.26; 95% CI [1.00 – 10.64]). Hierunter wurden alle Eingriffe an der Aortenwurzel, der Aorta ascendens oder descendens oder dem Aortenbogen eingeschlossen.

Die beiden Vergleichsgruppen unterscheiden sich jedoch nicht in der Häufigkeit des Einsatzes eines hypothermen Kreislaufstillstandes im Rahmen der durchgeführten OP

(9/19 vs. 26/79; p=0.21; OR=1.9; 95% CI [0.59 – 6.11]).

Wurde im Rahmen der Operation ein KLSS durchgeführt, so dauerte dieser in der aHUS-Gruppe im Median signifikant kürzer als bei den Kontrollpatienten (26 min [IQR: 22 - 35] vs. 59 min [IQR: 54 -75]; **p=0.003**). Dementsprechend war auch die Dauer der SACP in der erkrankten Kohorte signifikant kürzer (22 min [IQR: 21-35] vs. 59 min [IQR: 44-75]; **p=0.005**).

Die gesamte Dauer des HLM-Einsatzes war nur geringfügig länger in der aHUS-Gruppe (230 min [IQR: 156-272] vs. 190 min [IQR: 145-243]; p=n.s), während hingegen die Aortenklemmzeit signifikant länger andauerte als in der non-aHUS-Gruppe (161 min [IQR: 109-181] vs. 121 min [IQR: 74.5 - 144]; **p=0.05**)

	<b>aHUS</b>	<b>non-aHUS</b>		<i>OR</i>	<i>95% CI</i>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<i>p- Wert</i>		
<b>Art der Operation*</b>					
OP an Aortenklappe <sup>1</sup> (ohne Intervention an der Aorta)	4 (21)	19 (24)	0.740	0.78	(0.19 – 3.23)
OP an Mitralklappe <sup>1</sup>	4 (21)	22 (27.8)	0.540	0.65	(0.16 – 2.63)
OP an Trikuspidalklappe <sup>1</sup>	4 (21)	16 (20.2)	0.970	0.97	(0.23 – 4.08)
OP an der Aorta <sup>2</sup>	12 (63.1)	24 (30.4)	<b>0.041</b>	<b>3.26</b>	<b>(1.0 – 10.64)</b>
Aortokoronarer Bypass	4 (21)	21 (26.6)	0.920	0.79	(0.19 – 3.23)
Herztransplantation	0	5 (6.3)	0.270	0.00	-
KLSS	9 (47.4)	26 (32.9)	0.210	1.9	(0.59 – 6.11)

<b>Extrakorporale Zirkulation</b>	<i>aHUS</i>	<i>non-aHUS</i>	p-Wert
	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	
HLM Zeit (min)	230 (156 – 272)	190 (145 - 243)	0.299
Aortenklammzeit <sup>□</sup> (min)	161 (109 – 181)	121 (74.5 - 144)	<b>0.050</b>
Dauer des KLSS** (min)	26 (22 – 35)	59 (54 - 75)	<b>0.003</b>
Dauer der SACP** (min)	22 (21 – 35)	59 (44 - 75)	<b>0.005</b>
Niedrigste Körpertemperatur (°C)	32 (25 – 35)	33.5 (25.5 – 35.5)	0.413
aHP - Temperatur*** (°C)	22	22	-

*Tabelle 4 - OP-Daten: Dialysepatienten*

□ - nur die Patienten, bei denen eine intraoperative Ausklammung der Aorta ascendens notwendig war, wurden in diese Analyse eingeschlossen;

\* - die meisten Patienten erhielten Kombinationseingriffe;

\*\* - nur die Patienten, bei denen die intraoperative Anwendung eines hypothermen Kreislaufstillstandes notwendig war, wurden in diese Analyse eingeschlossen;

\*\*\*- die Temperatur der SACP beträgt standardisierte 22 °C.

<sup>1</sup> – umfasst sowohl Rekonstruktionen als auch den Ersatz der jeweiligen Klappe;

<sup>2</sup> – umfasst Operationen an: Bulbus Aortae, Aorta ascendens, Arcus aortae, Aorta descendens;

### 3.1.3. Postoperativer Verlauf

#### 3.1.3.1. Verlauf der Hämolyse und der Thrombozytopenie

**Tabelle 5** zeigt den Vergleich der Laborparameter der beiden Patientengruppen zum Zeitpunkt der postoperativen Betreuung auf der Intensivstation.

Die aHUS-Patienten litten postoperativ an einer transfusionsrefraktären Anämie mit durchschnittlichen Hämoglobin-Werten von 7.8 g/dl [IQR: 7.2 – 8.0], welche sich jedoch nicht signifikant von den Werten der Kontrollpatienten unterschieden ( $p= 0.149$ ).

Die LDH, als unspezifischer Marker eines verstärkten Zelluntergangs jeglicher Art, war in beiden Vergleichsgruppen massiv erhöht, mit jedoch breitem Interquartilabstand als Zeichen der starken Streuung der Werte.

Das Haptoglobin, als spezifischer Marker der Hämolyse, zeigt bei aHUS-Betroffenen jedoch signifikant niedrigere Werte als bei den Kontrollpatienten (0.09 g/l [IQR: 0.07 - 0.1] vs. 0.3 g/l [IQR: 0.1- 0.8];  $p = 0.012$ ).

Postoperativ litten alle untersuchten Patienten an einer ausgeprägten Thrombozytopenie. Die Werte in der aHUS-Gruppe waren jedoch signifikant niedriger als die in der Kontrollgruppe (40 G/l [IQR: 28 - 45] vs. 55 G/l [IQR: 37 - 73],  $p = 0.004$ ).

Der Verlauf der wichtigsten Laborparameter der aHUS-Patienten ist in **Tabelle 6** exemplarisch aufgeführt. Der Vergleich der Hämoglobin-, Thrombozyten- und LDH-Werte prä- und postoperativ zeigt statistisch hoch signifikante Werte, wie ebenfalls in **Tabelle 6** dargestellt.

	<b>aHUS</b>	<b>Non-aHUS</b>	<b>p-Wert</b>
	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	
LDH (U/l) (max.)	<b>1777</b> (859 – 2631)	<b>891</b> (560 – 2890)	0.103
Haptoglobin (g/l) (min.)	<b>0.09</b> (0.07 - 0.1)	<b>0.3</b> (0.1- 0.8)	<b>0.012</b>
Hämoglobin (g/dl) (min.)	<b>7.8</b> (7.2 – 8)	<b>8.9</b> (7.6 – 8.5)	0.149
Thrombozyten (G/l) (min.)	<b>40</b> (28 – 45)	<b>55</b> (37 – 73)	<b>0.004</b>

Tabelle 5 - Vergleich der postoperativen Laborwerte: Dialysepatienten

	<b>Präoperativ</b>	<b>postoperativ</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Normwerte</b>
	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>		
LDH (U/l)	<b>314</b> (202 – 388)	<b>1777</b> (859 – 2631)	<b>0.005</b>	< 249
Hämoglobin (g/dl)	<b>12.3</b> (11.2 – 14.1)	<b>7.8</b> (7.2 – 8)	<b>0.0007</b>	11.5 – 15.4
Haptoglobin (g/l)	<b>n.e.*</b>	<b>0.07</b> (0.07 – 0.07)	<b>n.d.*</b>	0.3 – 2.0
Thrombozyten	<b>189</b> (152 – 250)	<b>40</b> (28 – 45)	<b>0.0007</b>	176 - 391

Tabelle 6 - Verlauf der Hämolyse und der Thrombozytopenie der aHUS-Gruppe: Dialysepatienten

\***Abkürzungen:** n.e. = nicht erhoben; n.d. = nicht durchgeführt

### 3.1.3.2. Mortalität

Die Ergebnisse der Datenanalyse zum Intensiv- und Krankenhausaufenthalt, sowie der Gesamtmortalität der untersuchten Kohorten können **Tabelle 7** entnommen werden.

Die mittlere Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug im Median 28 Tage bei den aHUS-Patienten und 22 Tage bei den non-aHUS-Patienten ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen ( $p = \text{n.s.}$ ).

Auch die Dauer des Intensivaufenthaltes der Patienten beider Gruppen war vergleichbar (12 Tage [IQR: 10 - 27] vs. 17 Tage [IQR: 7 - 33];  $p = \text{n.s.}$ ). Die aHUS-Patienten wurden in dieser Zeit jedoch signifikant kürzer invasiv beatmet (4 Tage [IQR: 2 - 6.5] vs. 7 Tage [IQR: 3 - 20],  $p = \mathbf{0.019}$ ).

Während des Krankenhausaufenthaltes verstarb kein aHUS-Patient, während 35 Todesfälle in der Kontrollgruppe verzeichnet wurden (0% vs. 44%;  $p = \mathbf{0.001}$ ).

Bei den Kontrollpatienten, die innerhalb weniger postoperativer Stunden oder Tage verstarben, wurde retrospektiv jeglicher potenzielle Zusammenhang mit einer aHUS-Erkrankung ausgeschlossen.

**Tabelle 9** zeigt die Analyse derselben Parameter, jedoch nun bezogen auf die non-aHUS Patienten, die lebendig aus dem Klinikum Großhadern entlassen oder in ein anderes Krankenhaus verlegt wurden.

Im Vergleich zu dieser Kohorte, verbrachten die aHUS-Patienten einen signifikant kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation (12 Tage [IQR: 10 - 27] vs. 28 Tage [IQR: 16 - 33],  $p = \mathbf{0.035}$ ). Dementsprechend zeigte sich auch der gesamte Krankenhausaufenthalt der aHUS-Patienten kürzer (28 Tage [IQR: 23 - 39] vs. 40 Tage [IQR: 12 - 48],  $p = 0.052$ ).

	<b>aHUS</b>	<b>non-aHUS</b>	
	(n = 19)	(n = 79)	<b>p-Wert</b>
	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	
Invasive Beatmung (Tage)	<b>4</b> (2 – 6.5)	<b>7</b> (3 – 20)	<b>0.019</b>
Intensivaufenthalt <sup>1</sup> (Tage)	<b>12</b> (10 - 27)	<b>17</b> (7 – 33)	0.575
Krankenhausaufenthalt <sup>2</sup> (Tage)	<b>28</b> (23 – 39)	<b>22</b> (9 – 48)	0.238
Mortalität n (%)	0	<b>35</b> (44%)	<b>0.001</b>

*Tabelle 7 - Mortalität und intrahospitaler Verlauf: Dialysepatienten*

<sup>1</sup> – Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation;

<sup>2</sup> – Dauer des gesamten Aufenthaltes im Klinikum Großhadern bis zur Verlegung in eine andere Einrichtung, bis zur Entlassung nach Hause oder bis zum Versterben;

	<b>aHUS</b>	<b>Überlebende non-aHUS</b>	
	(n = 19)	(n = 44)	<b>p-Wert</b>
	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	
Invasive Beatmung (Tage)	<b>4</b> (2 – 6.5)	<b>12</b> (5 – 20)	<b>0.013</b>
Intensivaufenthalt <sup>1</sup> (Tage)	<b>12</b> (10 - 27)	<b>28</b> (16 – 33)	<b>0.035</b>
Krankenhausaufenthalt <sup>3</sup> (Tage)	<b>28</b> (23 – 39)	<b>40</b> (12 – 48)	0.052

*Tabelle 8 - Intrahospitaler Verlauf der Überlebenden: Dialysepatienten*

<sup>1</sup> – Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation;

<sup>3</sup> – Dauer des gesamten Aufenthaltes im Klinikum Großhadern bis zur Verlegung in eine andere Einrichtung oder bis zur Entlassung nach Hause;

### 3.1.3.3. Verlauf der Nierenfunktion

In **Tabelle 9** werden die Parameter zu Beurteilung der Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Entlassung als Vergleich zwischen der aHUS- und der non-aHUS-Gruppe dargestellt.

Unter den überlebenden Patienten ergab die Untersuchung keinen signifikanten Unterschied in der Dauer der Dialysepflicht zwischen den beiden Gruppen (aHUS: 20 Tage [IQR: 14-30] vs. Nicht-aHUS: 20 Tage [IQR: 4-30]; p=n.s.).

Der postoperative Verlust der Nierenfunktion wurde definiert als  $\Delta eGFR = (eGFR \text{ bei Entlassung}) - (eGFR \text{ präoperativ})$ .

Die aHUS-Patienten zeigten eine stärkere Abnahme der errechneten GFR als die Kontrollpatienten, definiert als dialysepflichtige Überlebende des Intensivaufenthaltes

(-54 ml/min [IQR: 8 - 81] vs. -17 ml/min [IQR: 2 - 80]; p=n.s.).

	<b>aHUS</b>	<b>non-aHUS</b>	
	(n= 19)	(n= 79)	<b>p-Wert</b>
<b>alle Patienten</b> <sup>□</sup>	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	
Kreatinin (mg/dl)	<b>2.3</b> (1.0 – 4.0)	<b>1.7</b> (1.3 – 2.4)	0.322
eGFR* (ml/min)	<b>32</b> (0 – 66)	<b>19</b> (0 – 48)	0.286
Dauer der Dialysepflicht (Tage)	<b>20</b> (14 – 30)	<b>7.5</b> (2 – 25)	<b>0.019</b>
Δ eGFR (ml/min)	<b>54</b> (8 – 81)	<b>33.5</b> (12 – 59)	0.265
	(n = 19)	(n = 44)	
<b>nur Überlebende</b> <sup>□□</sup>	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	<b>p-Wert</b>
Kreatinin (mg/dl)	<b>2.3</b> (1.0 – 4.0)	<b>1.55</b> (1.2 – 2.7)	0.347
eGFR* (ml/min)	<b>32</b> (0 – 66)	<b>45</b> (0 – 67)	0.743
Dauer der Dialysepflicht (Tage)	<b>20</b> (14 – 30)	<b>20</b> (4 – 30)	0.365
Δ eGFR (ml/min)	<b>54</b> (8 – 81)	<b>17</b> (-2 – 80)	0.062

Tabelle 9 - Beurteilung der Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Entlassung/des Todes: Dialysepatienten

\*Abkürzungen:

eGFR = estimated glomerular filtration rate = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

(berechnet mit der CKD-EPI Formel);

Δ eGFR = (eGFR @ Entlassung) – (eGFR @ baseline);

□ alle Patienten = umfasst auch die Patienten, die während des Intensiv Aufenthaltes verstorben sind;

□□ nur Überlebende = nur die Patienten, die lebendig von der Intensivstation entlassen/verlegt wurden;

### 3.2. Aortenchirurgisches Patientenkollektiv

Die statistische Analyse aller postoperativ dialysepflichtigen Patienten auf der Herzchirurgischen Intensivstation zeigte, dass signifikant mehr Patienten nach einem aortenchirurgischen Eingriff ein aHUS entwickelten als nach jeder anderen Art von Operation unter Einsatz der HLM.

Um das Risikokollektiv der „Aortenpatienten“ besser definieren zu können, wurde eine Subgruppenanalyse dieser Kohorte durchgeführt.

In dem Zeitraum Januar 2018 und September 2019 unterzogen sich insgesamt 305 Patienten einem Eingriff an der Aorta unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Davon litten 3 Patienten bereits präoperativ an einer dialysepflichtigen chronischen Niereninsuffizienz und wurden daher aus der Studie ausgeschlossen.

Von den verbliebenen 302, entwickelten 45 (14.9%) Patienten ein ANV mit der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens gemäß der bereits erwähnten Indikationskriterien innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage. Bei 11 von den 45 Betroffenen (24.4%) traten zusätzlich eine anhaltende Thrombozytopenie und eine schwere mikroangiopathische hämolytische Anämie auf.

Die Diagnostik konnte innerhalb von 72 Stunden nach Symptombeginn vervollständigt werden und die Diagnose *postoperatives aHUS* als Arbeitsdiagnose übernommen werden.

Bei zwei weiteren Patienten konnte innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage ein aHUS diagnostiziert werden; sie entwickelten jedoch ein weniger kritisch ausgeprägtes ANV ohne Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens.

Insgesamt entwickelten also aus einer Gesamtkohorte von 302 aortenchirurgischen Patienten, 13 (4.3%) ein postoperatives aHUS.

### 3.2.1. Grundcharakteristika der Patienten

#### 3.2.1.1. Demographische Daten und Vorerkrankungen

**Tabelle 10** zeigt eine Übersicht der demographischen Daten, sowie der relevanten Vorerkrankungen der untersuchten Patienten.

Während die non-aHUS Gruppe zu über 74% aus Männern besteht, sind nur 38.5% der aHUS-Betroffenen männlich (**p=0.004**).

Entsprechend der Geschlechterverteilung sind die aHUS-Patienten geringfügig kleiner und leichter als die Kontrollgruppe, was jedoch keine statistische Signifikanz besitzt (p=n.s.).

Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens der üblichen kardiovaskulären Risikofaktoren in den beiden Vergleichsgruppen gefunden.

	<b>aHUS</b> (n=13) <i>Median (IQR)</i>	<b>non-aHUS</b> (n=289) <i>Median (IQR)</i>	<i>p Wert</i>
Männliches Geschlecht (n, %)	5 (38.5)	215 (74)	<b>0.004</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25 (22-29)	26 (24 – 29)	0.373
Größe (m)	1,68 (1,6 – 1,76)	1,77 (1,7 – 1,82)	0.710
Gewicht (kg)	76 (65 - 80)	82 (72 - 93)	0.067

	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Diabetes mellitus	1 (8)	28 (10)	0.811
Arterielle Hypertonie	10 (77)	219 (76)	0.925
Adipositas per magna <sup>1</sup>	2 (15)	57 (20)	0.700
Positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen	3 (23)	48 (17)	0.543
Hypercholesterinämie	3 (23)	92 (32)	0.506
Nikotinkonsum	3 (23)	99 (34)	0.404
Chronische Niereninsuffizienz <sup>2</sup>	1 (8)	29 (10)	0.782
<b>LV-Pumpfunktion</b>			
normal (>55%)	9 (69)	235 (81)	0.279
gering eingeschränkt (41-54%)	3 (23)	30 (10)	0.151
mittelgradig eingeschränkt (36-40%)	1 (8)	11 (4)	0.483
hochgradig eingeschränkt (<35%)	0	13 (4.5)	0.434

*Tabelle 10 - Demographische Daten und Vorerkrankungen: Aortenpatienten*

<sup>1</sup> – entspricht einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> unabhängig vom Schweregrad

<sup>2</sup> – entspricht einer GFR ≤ 60 ml/min jedoch > 10 ml/min

Die statistische Aufarbeitung der Daten zu den Diagnosen, die einen chirurgischen Eingriff notwendig machten (*OP-Diagnosen*) ist in **Tabelle 11** aufgeführt.

Die häufigste zur OP führenden Diagnosen in beiden Vergleichsgruppen war die Aortenklappeninsuffizienz ( $p=n.s.$ ) und das Aortenaneurysma ( $p=n.s.$ ).

Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von trikuspiden, bikuspiden oder unikuspiden Aortenklappen zwischen den beiden Vergleichsgruppen gefunden werden. Auffällig war jedoch, dass Patienten, die bereits eine Klappenprothese in Aortenposition trugen, häufiger von einem postoperativen aHUS betroffen waren ( $p=0.006$ ).

Während das akute Aortensyndrom häufiger in der non-aHUS Gruppe auftrat ( $p=n.s.$ ), waren aHUS-Patienten signifikant häufiger von chronischen Typ A Aortendissektionen ( $p<0.01$ ) oder Aneurysmata bei residuellen Dissektionen ( $p=0.02$ ) betroffen.

Das weibliche Geschlecht und das präoperative Tragen einer Klappenprothese in Aortenposition wurden in der logistischen Regression als Risikofaktoren für die Entwicklung eines aHUS identifiziert. Diese ergab eine Odds Ratio (OR) bei Zutreffen beider genannter Risikofaktoren von 9.733. Die genauen Ergebnisse dieser Analyse können **Tabelle 12** entnommen werden.

	<b>aHUS</b> n (%)	<b>non-aHUS</b> n (%)	<i>p Wert</i>
<i>Aortenklappenvitium</i>			
Aortenklappenstenose	2 (15.4%)	63 (21.8%)	0.582
Aortenklappensuffizienz	9 (69.2%)	238 (82.4%)	0.230
Aortenaneurysma	7 (53.8%)	196 (67.8%)	0.294
Aortenaneurysma bei residueller Dissektion	2 (15.4%)	9 (3.1 %)	<b>0.020</b>
<i>Akutes Aortensyndrom</i>			
Akute Typ A Dissektion	1 (7.7%)	47 (16.3%)	0.408
Akute Typ B Dissektion	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0.763
Chronische Typ A Dissektion <sup>1</sup>	1 (7.7%)	1 (0.35%)	<b>&lt;0.01</b>
Endokarditis	5 (38.5%)	70 (24.2%)	0.245
<b>Morphologie der Aortenklappe</b>			
Trikuspid	7 (53.8%)	174 (60.2%)	0.65
Bikuspid	2 (15.4%)	95 (32.9%)	0.19
Unikuspid	0 (0.0%)	3 (1.0%)	0.71
Klappenprothese	4 (30.8%)	17 (5.9%)	<b>0.006</b>

<b>Art der vorliegenden Prothese</b>			
Biologisch	2 (50.0%)	10 (58.82%)	0.75
Mechanisch	2 (50.0%)	7 (41.17%)	0.75

Tabelle 11 - OP-Diagnosen: Aortenpatienten

<sup>1</sup> – definiert als Schmerzereignis vor über 14 Tagen

	<b>OR (odds ratio)</b>	<b>Konfidenzintervall (CI)</b>	<b>p Wert</b>
Weibliches Geschlecht	4.931	1.510 – 16.107	<b>0.008</b>
Klappenprothese	7.736	2.030 – 29.488	<b>0.003</b>
<b>Weibliches Geschlecht + vorhandene Klappenprothese</b>	9.733	1.890 – 24.377	<b>0.007</b>

Tabelle 12 - Regressionsanalyse der Faktoren "weibliches Geschlecht" und "präoperatives Vorhandensein einer Aortenklappenprothese" in aHUS-Patienten: Aortenpatienten

### 3.2.2. OP-Charakteristika

Details zu den intraoperativen Besonderheiten, sowie den genauen Zeiten der extrakorporalen Zirkulation können **Tabelle 13** entnommen werden.

In über 38% der Fälle, die im postoperativen Verlauf aHUS entwickelten, wurde der Eingriff als kardiale Re-Operation durchgeführt (**p=0.006**).

Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit des intraoperativen Einsatzes des Cytokin-Adsorbers „Cytosorb“ oder einer v-a ECLS zur postoperativen Kreislaufunterstützung zwischen den beiden Vergleichsgruppen festgestellt werden. Die für die Kardioprotektion verwendete Menge an kardiopleger Lösung war in den Gruppen vergleichbar (p=n.s.).

Mehr als 75% der aHUS-Patienten erhielten einen Aortenklappenersatz (**p=0.02**), dabei wurden deutlich häufiger biologische Klappenprothesen implantiert. Die Art der implantierten Prothese zeigte zwischen den beiden Vergleichsgruppen allerdings keinen signifikanten Unterschied.

Klappenerhaltende Rekonstruktionstechniken, z.B. nach David oder Frater wurden häufiger in der non-aHUS Gruppe durchgeführt (p=n.s.).

Ein kompletter thorakoabdomineller Aortenersatz wurde signifikant häufiger in der aHUS-Gruppe durchgeführt (**p<0.001**).

Obwohl nicht statistisch signifikant, befanden sich aHUS-Patienten länger an der HLM als non-aHUS Patienten (219 min vs. 201 min; p=n.s.). Außerdem betrug die Aortenklemmzeit bei aHUS-Patienten im Median 160 min, während bei non-aHUS Patienten nur 135 min (p=n.s.).

Die Notwendigkeit eines hypothermen Kreislaufstillstandes machte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen aus.

	<b>aHUS</b>	<b>non-aHUS</b>	<i>p Wert</i>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Re-Operation	5 (38.5)	35 (12)	<b>0.006</b>
Einsatz von Cytosorb <sup>2</sup>	7 (54)	161 (56)	0.895
Hypothermer Kreislaufstillstand	10 (77)	240 (83)	0.567
v-a ECLS	1 (8)	13 (4.5)	0.592
	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	
Menge Kardioplegie (ml)	2120 (1620 – 2620)	2146.5 (1476 – 2816)	0.493
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<i>p-Wert</i>
<b>Proximaler Anteil</b>			
Aortenklappenrekonstruktion	1 (7.7)	69 (24)	0.176
Aortenklappenersatz	10 (77)	170 (59)	<b>0.020</b>
inkl. Aortenwurzelersatz (Bentall-Technik)	7 (54)	107 (37)	0.221
isolierter Klappenersatz	3 (23)	63 (22)	0.913
Suprakoronarer Aortenersatz	4 (31)	163 (56)	0.069
<b>Art der verwendeten Klappenprothese</b>			
Biologisch	9 (90)	141 (83)	0.584
Mechanisch	1 (10)	28 (17)	0.584

	<b>aHUS</b>	<b>non-aHUS</b>	<i>p Wert</i>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Distaler Anteil</b>			
proximaler Bogenersatz	10 (77)	195 (67.5)	0.475
kompletter Bogenersatz	1 (8)	44 (15)	0.456
Ersatz der proximalen Aorta descendens	1 (8)	35 (12)	0.631
kompletter Aorta descendens Ersatz	2 (15)	2 (1)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Extrakorporale Zirkulation</b>			
	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	
HLM Zeit (min)	219 (174 – 272)	201 (161 – 240)	0.136
Aortenklemmzeit (min)	160 (114 – 181)	135 (107 - 164)	0.080
Dauer des KLSS** (min)	27.5 (22 – 35)	25 (19 - 47)	0.842
Dauer der aHP** (min)	26 (19 – 31,5)	22 (16 – 43)	0.759
Niedrigste Körpertemperatur (°C)	25 (24 – 26)	25 (24 – 25,5)	0.810
aHP - Temperatur*** (°C)	22	22	-

*Tabelle 13 - OP-Daten\*: Aortenpatienten*

\* - die meisten Patienten erhielten Kombinationseingriffe;

\*\* - nur die Patienten, bei denen die intraoperative Anwendung eines hypothermen Kreislaufstillstandes notwendig war, wurde in diese Analyse eingeschlossen;

\*\*\*- die Temperatur der aHP beträgt standardisierte 22 °C.

### 3.2.3. Laborwerte

In **Tabelle 14** wurden die Werte für Kreatinin, LDH und Thrombozyten präoperativ, während der ersten 7 postoperativen Tage und 6 Monate postoperativ aufgeführt. Hierfür wurde der Median berechnet und das Interquartilintervall angegeben. Das Haptoglobin wurde nur während des postoperativen Intensivaufenthaltes bestimmt.

**Tabelle 15** zeigt die statistische Signifikanz des Verlaufs der Laborwerte zu jeweils 2 von 3 Untersuchungszeitpunkten der Studie (präoperativ, 7 Tage und 6 Monate postoperativ).

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den präoperativen Werten für Kreatinin, LDH und Thrombozyten der beiden Vergleichsgruppen gefunden werden. Umso auffälliger war der postoperative Verlauf der Laborwerte mit signifikanten Unterschieden zwischen den höchsten Werten für Kreatinin (**p<0.001**) und LDH (**p<0.008**) in den ersten sieben postoperativen Tagen, sowie zwischen dem niedrigsten Wert der Thrombozyten (**p<0.001**) in demselben Zeitraum. Aufgrund der großen Streuung der eher unspezifischen LDH-Werte, wurde auch das Haptoglobin als spezifischer Parameter bei schwerer Hämolyse untersucht. Hier zeigten die aHUS-Patienten deutlich erniedrigte Werte (**p<0.05**).

Zum Zeitpunkt der regulären Nachsorge 6 Monate nach der Operation normalisierten sich die Laborwerte weitestgehend und zeigten dann für die Patienten beider Gruppen vergleichbare Werte für Kreatinin (p=n.s.), LDH (p=n.s.) und Thrombozyten (p=n.s.).

	<b>aHUS</b>	<b>non-aHUS</b>	<i>p Wert</i>
	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	
<b>Präoperative Werte</b>			
Kreatinin (mg/dl)	1 (0.8 – 1)	1 (0.9 – 1.2)	0.215
LDH (U/l)	298 (258 – 301)	279 (224.5 – 332)	0.644
Thrombozyten (G/l)	193 (136 – 249)	212 (176 – 254)	0.172
<b>Postoperative Werte</b>			
Kreatinin max (mg/dl)	5 (3.9 – 6.2)	1.3 (1.1 – 1.7)	<b>&lt;0.001</b>
LDH max (U/l)	1522 (955 – 1807)	452 (386.5 – 583)	<b>&lt;0.008</b>
Thrombozyten min (G/l)	29 (25 – 41)	98 (78 – 122)	<b>&lt;0.001</b>
Haptoglobin	0.08 (0.07 – 0.09)	1.1 (0.9 – 1.25)	<b>&lt;0.05</b>
<b>Follow-up Werte</b>			
<b>(6 Monate postoperativ)</b>			
Kreatinin (mg/dl)	0.95 (0.8 – 1.25)	1 (0.9 – 1.1)	0.910
LDH (U/l)	223 (199 – 260)	259 (205.5 – 331.5)	0.354
Thrombozyten (G/l)	237.5 (165.5 – 301)	227 (179 – 308)	0.703

*Tabelle 14 - Laborwerte: Aortenpatienten*

	<b>Präop vs postop</b>	<b>Postop vs 6 Monate</b>	<b>Präop vs 6 Monate</b>
	<b>p-Wert</b>	<b>p-Wert</b>	<b>p-Wert</b>
<b>aHUS</b>			
Kreatinin (mg/dl)	<b>&lt; 0.001</b>	<b>0.001</b>	0.324
LDH (U/l)	0.47	<b>0.003</b>	Anzahl der Daten nicht ausreichend
Thrombozyten (G/l)	<b>&lt; 0.001</b>	<b>0.030</b>	0.411
<b>non-aHUS</b>			
Kreatinin (mg/dl)	<b>&lt; 0.001</b>	<b>&lt; 0.001</b>	0.246
LDH (U/l)	<b>&lt; 0.001</b>	<b>0.027</b>	0.189
Thrombozyten (G/l)	<b>&lt; 0.001</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>0.002</b>

*Tabelle 15 - Signifikanz des Verlaufs der Laborwerte im Laufe der Beobachtungszeit: Aortenpatienten*

### 3.2.4. Postoperativer Verlauf

Die häufigsten postoperativen Komplikationen werden in **Tabelle 16** detailliert aufgeführt.

Von allen aHUS-Betroffenen, benötigten 84.6% im frühen postoperativen Verlauf ein Nierenersatzverfahren, signifikant mehr als unter den non-aHUS-Patienten (**p<0.001**).

Es bestand kein wesentlicher Unterschied in der Anzahl an notwendigen Rethorakotomien aufgrund von Sternuminstabilitäten oder Frühinfektionen zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Postoperative Blutungen mit Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention traten jedoch in 30.8% der aHUS-Fälle auf, signifikant häufiger als bei non-aHUS-Patienten (**6.2%; p=0.001**). Dementsprechend kam es bei den aHUS-Patienten zu einem signifikant höheren Transfusionsbedarf bezogen auf Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten innerhalb der ersten 7 postoperativen Tage (**p=0.029; p=0.040**).

Die Inzidenz von postoperativen neurologischen Auffälligkeiten war in der aHUS-Gruppe signifikant höher als in der non-aHUS-Gruppe (**p<0.001**). Die aHUS-Patienten entwickelten in 46.2% der Fälle ein postoperatives Delir, während nur 16.6% der non-aHUS-Patienten davon betroffen waren (**p=0.007**).

In der untersuchten Kohorte war die Anzahl der Patienten mit einem postoperativen AV-Block III° (**p<0.001**) mit Notwendigkeit der Implantation eines permanenten Schrittmachers (**p<0.001**) signifikant höher in der aHUS-Gruppe. In jeweils einem aHUS- und einem non-aHUS-Fall wurde die Indikation zur permanenten Schrittmacherversorgung aufgrund eines Sick-Sinus-Syndroms gestellt.

Ein Multiorganversagen, definiert als gleichzeitige oder sequenzielle schwere Funktionseinschränkung mehrerer Organsysteme, trat bei 30.8% aller aHUS-Patienten auf, während 8.7% aller non-aHUS-Patienten davon betroffen waren (**p=0.008**).

	<b>aHUS</b> <i>n (%)</i>	<b>non-aHUS</b> <i>n (%)</i>	<i>p value</i>
Postoperative Dialysepflicht	11 (84.6%)	34 (11.8%)	<b>&lt;0.001</b>
Rethorakotomien <sup>1</sup>	1 (7.7%)	26 (9%)	0.872
Postoperative Blutung <sup>2</sup>	4 (30.8%)	18 (6.2%)	<b>0.001</b>
Neurologische Auffälligkeiten	10 (76.9%)	88 (39.4%)	<b>&lt;0.001</b>
FND	2 (15.4%)	10 (3.5%)	<b>0.031</b>
Delir	6 (46.2%)	48 (16.6%)	<b>0.007</b>
Verzögerte Aufwachreaktion	2 (15.4%)	22 (7.6%)	0.311
AV-Block III°	3 (23.1%)	8 (2.8%)	<b>&lt;0.001</b>
Implantation eines permanenten Schrittmachers	4 (30.8%)	9 (3.1%)	<b>&lt;0.001</b>
Multiorganversagen	4 (30.8%)	25 (8.7%)	<b>0.008</b>
	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	
Erythrozytenkonzentrate*	10 (5 - 17)	1 (0 - 3)	<b>0.029</b>
Thrombozytenkonzentrate*	3 (1 - 6)	0 (0 - 0)	<b>0.040</b>

*Tabelle 16 - Postoperativer Verlauf: Aortenpatienten*

<sup>1</sup> - umfassen alle Re-Sternotomien bei Tamponaden, Infektionen, sowie Sternuminstabilitäten;

<sup>2</sup> – umfassen alle Blutungen, die eine Rethorakotomie notwendig machten innerhalb der ersten 7 postoperativen Tage;

\* umfassen alle Erythrozyten- beziehungsweise Thrombozytenkonzentrate die während der ersten 7 postoperativen Tage substituiert wurden.

### 3.2.5. Mortalität

Daten zur Mortalität der untersuchten Patienten, sowie konkrete Zahlen über die Dauer des intrahospitalen Aufenthaltes werden in **Tabelle 17** aufgeführt. In dem non-aHUS-Kollektiv beziehen sich die Zeiträume auf die überlebenden Patienten.

Im Median wurden aHUS-Patienten signifikant länger als die non-aHUS-Patienten im Krankenhaus ( $p<0.001$ ) und auf der Intensivstation ( $p=0.007$ ) behandelt. Außerdem betrug die Dauer der invasiven Beatmung dieser Patienten im Median 96 h, signifikant mehr als in der Kontrollgruppe ( $p<0.001$ ).

In beiden Vergleichsgruppen blieb die intrahospitale Mortalität niedrig. Während alle aHUS-Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung am Leben waren, verstarben 7% der non-aHUS-Patienten während des Aufenthaltes im Klinikum Großhadern ( $p=n.s.$ ).

### 3.2.6. Follow-Up

Wie in **Tabelle 18** gezeigt, wurden alle aHUS-Patienten zum Follow-up-Termin 6 Monate nach der Operation gesehen. Zu diesem Zeitpunkt benötigte keiner dauerhaft ein Nierenersatzverfahren.

Von den non-aHUS Patienten lagen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung die Daten von 185 Patienten (64,0%) vor, von denen 170 Patienten (71.7%) am Leben waren und 2 weiterhin ein Nierenersatzverfahren ( $p = n.s.$ ) benötigten.

	<b>aHUS</b>	<b>Überlebende non-aHUS</b>	<b>p-Wert</b>
	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	
Invasive Beatmung (h)	<b>96</b> (28 - 175)	<b>20</b> (15 – 29)	<b>&lt;0.001</b>
Intensivaufenthalt <sup>1</sup> (Tage)	<b>13</b> (10 - 21)	<b>3</b> (2 – 6)	<b>0.007</b>
Krankenhausaufenthalt <sup>2</sup> (Tage)	<b>31</b> (28 – 43)	<b>17</b> (14 - 22)	<b>&lt;0.001</b>

	<b>aHUS</b>	<b>non-aHUS</b>	<b>p-Wert</b>
Mortalität n (%)	<b>0</b>	<b>20</b> (7%)	0.326

Tabelle 17 - Mortalität und intrahospitaler Verlauf: Aortenpatienten

<sup>1</sup> – Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation;

<sup>2</sup> – Dauer des gesamten Aufenthaltes im Klinikum Großhadern bis zur Verlegung in eine andere Einrichtung oder bis zur Entlassung nach Hause;

	<b>aHUS</b>	<b>non-aHUS</b>	<i>p value</i>
	n (%)	n (%)	
Überleben	13/13 (100%)	170/185 (71.7%)	1.000
Dialysepflichtigkeit	0/13 (-)	2/185 (1.1%)	1.000

Tabelle 18 - Follow-up Daten - 6 Monate postoperativ: Aortenpatienten

## 4. Diskussion

Das postoperative akute Nierenversagen (ANV) stellt eine der häufigeren Komplikationen in der kardiovaskulären Chirurgie dar. Es geht einher mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität (kurz- wie langfristig), sowie erhöhten Behandlungskosten aufgrund des verlängerten Intensiv- und Krankenhausaufenthaltes. [9]

Die aktuell existierenden unterschiedlichen Theorien zur Pathogenese des *cardiac-surgery associated acute kidney injury* (CSA-AKI) deuten alle auf eine multifaktorielle Genese hin. (18, 52) Zu den Faktoren, die die Entwicklung eines CSA-AKI begünstigen können, gehören die möglicherweise durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) bedingte renale Hypoperfusion, die perioperativ eingesetzten nephrotoxischen Substanzen, ein Verschluss kleiner renaler Kapillaren, sowie das ebenfalls durch die HLM ausgelöste Inflammationssyndrom mit kaskadenartiger Aktivierung des unspezifischen Immunsystems. [18, 19]

Zu den Pathologien, die aufgrund von thrombotischen Verschlüssen kleiner Gefäße ein ANV auslösen können, gehören unter anderem auch die thrombotischen Mikroangiopathien (TMA).

TMA sind heterogene Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie, die alle zu Endorganschäden aufgrund eben solcher thrombotischer Verschlüsse kleiner Gefäße führen und ohne adäquate zeitnahe Therapie tödlich verlaufen können. Das am häufigsten von dieser Erkrankung betroffene Organsystem ist die Niere. [41]

In einigen isolierten Publikationen werden TMA als Ursache des postoperativen ANV im Allgemeinen diskutiert, unter anderem auch in der Übersichtsarbeit von Sridharan et al. [42]

Diese Arbeitsgruppe befasste sich generell mit dem postoperativen Auftreten von TMA, unabhängig von der Art des chirurgischen Eingriffs. Somit konnten in einem

Untersuchungszeitraum von 16 Jahren 22 Patienten mit einer postoperativen Manifestation einer TMA identifiziert werden. Zu den durchgeführten Operationen gehörten unter anderem orthopädische, vaskuläre und abdominelle Eingriffe, jedoch keine herzchirurgischen Operationen unter Einsatz der HLM. Außerdem betrug der Beobachtungszeitraum bis zur Manifestation der TMA 30 postoperative Tage, was den direkten kausalen Zusammenhang zwischen dem chirurgischen Eingriff und der Erkrankungsmanifestation weniger wahrscheinlich erscheinen lässt. Auffällig ist jedoch, dass bei den untersuchten vaskulären Eingriffen, die Zeit bis zum Auftreten von TMA-Symptomen deutlich kürzer war als bei den anderen Arten von chirurgischen Eingriffen, nämlich 1-5 Tage im Vergleich zu 6-28 Tagen. Ein Zusammenhang zwischen einer Operation an den Gefäßen und der Manifestation einer TMA scheint also zu existieren.

Die Hypothese, dass der Einsatz der HLM durch verschiedene Mechanismen eine Aktivierung des Komplementsystems auslöst, wurde bereits in Studien untersucht und bestätigt. (34) Die klinische Erfahrung zeigt, dass diese Komplementaktivierung bei den meisten Patienten keine schwerwiegenden Folgen hat und in einer vollständigen Restitutio ad integrum endet. Es erscheint in Anbetracht des Zusammenhangs trotzdem naheliegend, dass es bei bestimmten Risikopatienten durch den Einsatz der HLM zu der Manifestation von Erkrankungen kommen kann, deren Ätiologie Komplement-assoziiert ist. Zu dieser Gruppe gehört unter anderem auch das atypische hämolytisch-urämische Syndrom (aHUS), eine Erkrankung aus dem Formenkreis der TMA, die typischerweise auf eine Regulationsstörung des Komplementsystems basiert. [53]

**Abbildung 5** zeigt vereinfacht die mögliche Kausalkette zwischen dem Einsatz der HLM, dem postoperativen aHUS und dem ANV die als basale Hypothese dieser Arbeit fungiert.

Diese Arbeit soll, mit Hilfe retrospektiv gesammelter klinischer Daten, den unterschätzten Zusammenhang zwischen kardiochirurgischen Eingriffen unter Einsatz der HLM, der Komplementaktivierung und damit der Triggerung von aHUS und schließlich dadurch der Manifestation eines ANV bei Risikopatienten unterstreichen.

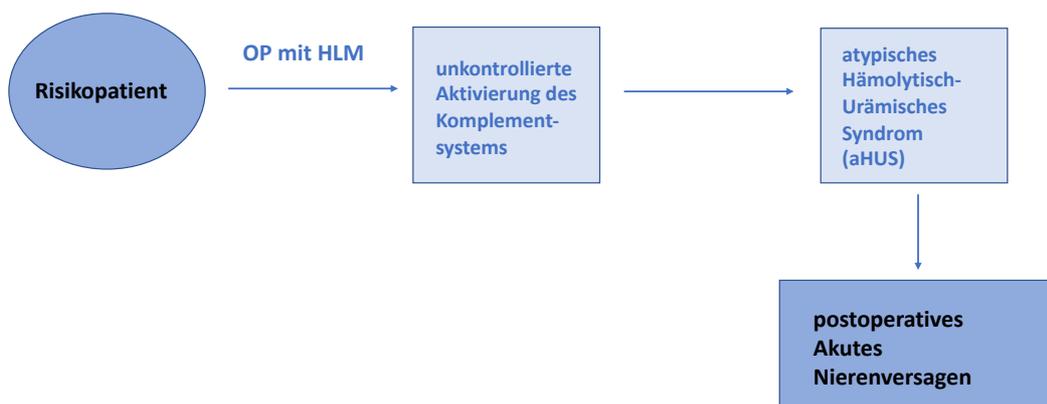


Abbildung 5 - hypothetische Kausalkette des Zusammenhangs zwischen HLM und ANV bei Risikopatienten

#### 4.1. Dialysepflichtiges Patientenkollektiv

Im ersten Schritt dieser Arbeit wurden alle Patienten untersucht, die nach einem herzchirurgischen Eingriff ein ANV mit Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens entwickelten und auf der herzchirurgischen Intensivstation im Klinikum Großhadern behandelt wurden.

Aus dieser Kohorte wurden die Patienten identifiziert, bei denen die Diagnose „postoperatives aHUS“ gestellt wurde. Diese Patienten wurden mit denjenigen verglichen, die lediglich ein CSA-AKI entwickelten. Die Studienkohorte wurde auf potenzielle Risikofaktoren für ein postoperatives aHUS, sowie auf Unterschiede im perioperativen Verlauf und in der postoperativen Entwicklung der Nierenfunktion untersucht.

Im Untersuchungszeitraum entwickelten 7.76% aller Patienten, die einem Eingriff unter Einsatz der HLM unterzogen wurden innerhalb der ersten 7 Tage ein ersatzpflichtiges ANV.

Von diesen Patienten zeigten 19 (19.4% aller dialysepflichtigen Patienten) zusätzlich Zeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie, sowie eine persistierende Thrombozytopenie. Nach Ausschluss der in Betracht zu ziehenden Differentialdiagnosen mit Hilfe des Algorithmus aus **Abbildung 8**, wurde die Diagnose aHUS gestellt.

Die präoperative Anamnese bezüglich relevanter Vorerkrankungen und kardiovaskulärer Risikofaktoren lieferte keine signifikanten Unterschiede zwischen den aHUS-Betroffenen und den Kontrollpatienten. Lediglich die laborchemischen Untersuchungen zeigten, dass die aHUS-Patienten präoperativ sogar eine signifikant bessere Nierenfunktion hatten als die Patienten der Vergleichsgruppe.

Eine präoperativ eingeschränkte Nierenfunktion gilt grundsätzlich als wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung eines CSA-AKI [18], während das Risiko bei Nierengesunden häufig als niedrig angesehen wird.

Auch fortgeschrittenes Patientenalter wird häufig als Risikofaktor für die Entwicklung eines CSA-AKI beschrieben. [18] In unserem Patientenkollektiv waren die aHUS-Patienten im median 4 Jahre allerdings jünger als die Kontrollpatienten.

Faktoren, die klassischerweise für das CSA-AKI eine hohe prädiktive Bedeutung besitzen, scheinen also für die Entwicklung des postoperativen aHUS eine untergeordnete Rolle zu spielen. Bei den Patienten die später ein aHUS entwickelten, handelt sich also um eher jüngere Menschen, meist Frauen, mit einer regelrechten Nierenfunktion.

Unter den Patienten die postoperativ ein aHUS entwickelten bestand ein Aortenaneurysma signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe. Dementsprechend waren die Eingriffe, die auffallend häufiger mit der Entwicklung eines aHUS assoziiert waren, Eingriffe im Bereich der Aorta. In diesem ersten Schritt der Studie erfolgte noch keine Differenzierung der einzelnen Operationen, so dass es zu diesem Zeitpunkt spekulativ bleibt, ob es an den verwendeten Prothesen, der chirurgischen Technik und entsprechend den HLM-Zeiten oder der Aorta selbst liegt.

Der in der Aortenchirurgie häufig angewendete intraoperative Kreislaufstillstand wurde mit vergleichbarer Häufigkeit in beiden Gruppen durchgeführt. Es zeigt sich jedoch ein signifikanter Unterschied in der Dauer des KLSS der beiden Kohorten: während die späteren aHUS Patienten sich intraoperativ im Median 26 Minuten im Kreislaufstillstand befanden, betrug der Stillstand in

der Kontrollgruppe im Median 59 Minuten. Die niedrigste Körpertemperatur unterschied sich dabei kaum; die Temperatur der antegraden Hirnperfusion betrug standardisierte 22° Celsius.

Die Rolle des hypothermen Kreislaufstillstandes in der Entwicklung des CSA-AKI wurde häufig in der Fachliteratur thematisiert, sein Stellenwert als unabhängiger Risikofaktor bleibt jedoch noch unklar [13, 14, 54]. Englberger et al. beschreiben in ihrer Arbeit den Zusammenhang zwischen dem CSA-AKI und dem Kreislaufstillstand in tiefer Hypothermie (Kerntemperatur < 23° Celsius) [14]. Der provokante Titel der Publikation weist auf die fehlende Signifikanz des Parameters „Kreislaufstillstand“ in der Gruppe der Patienten, die ein postoperatives CSA-AKI entwickelten. Auch wenn die präsentierten Daten den KLSS selbst nicht als selbstständigen Risikofaktor identifiziert haben, beschreiben die Autoren einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen der Dauer des KLSS und dem Auftreten des CSA-AKI.

Die Ergebnisse unserer Arbeit decken sich also mit dem aktuellen wissenschaftlichen Stand: Ein intraoperativer KLSS wurde in beiden Vergleichsgruppen mit einer ähnlichen Häufigkeit angewendet; allerdings war die Dauer des intraoperativen Kreislaufstillstands bei Patienten aus unserer Kontrollgruppe, die am ehesten an einem CSA-AKI leiden, signifikant länger als bei den aHUS-Betroffenen.

Auch in diesem Zusammenhang gilt also, dass die potenziellen Risikofaktoren für ein CSA-AKI eine eher untergeordnete Rolle in der Pathogenese des postoperativen aHUS spielen.

Nicht nur bezüglich der Risikofaktoren der zwei Entitäten CSA-AKI und aHUS werden immer mehr Unterschiede deutlich, sondern auch der klinische und laborchemische Verlauf unterscheidet sich wesentlich voneinander. Bei dem aHUS handelt es sich um eine Systemerkrankung, bei der die typische Symptomkonstellation neben dem Endorganschaden auch eine Thrombozytopenie und eine hämolytische Anämie beinhaltet. Somit zeigen die Betroffenen postoperativ signifikant

niedrigere Thrombozytenzahlen und Haptoglobin-Werte im Vergleich zu ihren Vergleichspartnern. Die Werte der Laktatdehydrogenase (LDH) zeigen jedoch keinen signifikanten Unterschied. Eine mögliche Ursache hierfür könnte die fehlende Spezifität dieses Parameters sein. Die LDH als intrazelluläres Enzym wird bei Zelluntergang jeglicher Art freigesetzt, nicht ausschließlich bei Hämolyse. Somit kann der erhöhte LDH-Wert aus der non-aHUS-Gruppe unter anderem auch auf die eingeschlossenen Patienten mit Typ A-Dissektion oder denen die an einem prolongierten Schockgeschehen mit Multiorganversagen litten. Diese Theorie ist jedoch rein spekulativ und beruht lediglich auf allgemeine wissenschaftliche Definitionen. [55]

Obwohl sowohl das CSA-AKI als auch das aHUS ein Nierenersatzverfahren notwendig machten und als schwere postoperative Komplikation zu werten sind, unterscheidet sich das Outcome der betroffenen Patienten in einigen Punkten doch wesentlich voneinander. Das aHUS zeigt eine relevant bessere Prognose mit einem zwar statistisch nicht signifikanten, jedoch klinisch durchaus relevant geringerem GFR-Verlust zum Zeitpunkt der Entlassung. Außerdem kam es unter den aHUS-Betroffenen während des stationären Aufenthaltes zu keinem Todesfall, während 35 Patienten aus der Vergleichsgruppe (44%) noch im selben Aufenthalt verstarben.

Ein Ergebnis unserer Studie, welches nicht zu der Hypothese des untergeordneten Stellenwerts klassischer Risikofaktoren in der Entwicklung des postoperativen aHUS passt, ist die grenzwertig signifikant längere Klemmzeit in der aHUS-Kohorte.

Je länger die nicht-pulsatile Perfusion der Nieren durch die HLM anhält, desto höher das Risiko für ein postoperatives ANV aufgrund der oben beschriebenen hämodynamischen Veränderungen. [18, 56]

Dementsprechend ist der lange Einsatz der HLM beziehungsweise eine verlängerte Aortenklammzeit häufiger mit einem CSA-AKI assoziiert und sollte basierend auf dieser Hypothese bei den Kontrollpatienten nachgewiesen werden. Nichtsdestotrotz ist die Dauer des Einsatzes der HLM in beiden Gruppen vergleichbar.

Also scheint nicht unbedingt eine verlängerte Kontaktzeit zwischen Blut und der Fremdoberfläche der HLM die Dysregulation der Aktivierung des Komplementsystems auszulösen. Ob der Einsatz der HLM als solches bei bestimmten Risikopatienten zu der Entwicklung eines postoperativen aHUS führen kann oder doch andere patienten- oder operationsspezifische Merkmale eine wichtigere Rolle spielen, bleibt zu diesem Zeitpunkt noch spekulativ.

Die erste Analyse erbrachte lediglich die Schlussfolgerung, dass Operationen an der Aorta signifikant häufiger in der aHUS-Gruppe durchgeführt wurden und mit einer odds ratio von 3.26 assoziiert waren. Diese Erkenntnis machte eine detaillierte Untersuchung der „Aortenpatienten“ als potenzielles Risikokollektiv notwendig.

## 4.2. Aortenchirurgisches Patientenkollektiv

Aufgrund der signifikanten Häufung aortenchirurgischer Patienten in der aHUS-Gruppe, wurde dieses Patientenkollektiv im Rahmen einer Subgruppenanalyse gesondert untersucht. Ziel war es, mögliche Trigger für die postoperative Manifestation des aHUS zu identifizieren, um den typischen Risikopatienten beschreiben zu können. Außerdem sollten Daten zum mittelfristigen Ergebnis untersucht werden, um die Prognose der Erkrankung besser einschätzen zu können.

Unsere initialen Ergebnisse haben gezeigt, dass die Manifestation des postoperativen aHUS im unmittelbaren Zusammenhang mit der Aortenchirurgie stehen könnte. Doch warum entwickeln nicht alle Patienten nach einem aortenchirurgischen Eingriff ein solches Krankheitsbild?

Eine mögliche Antwort auf diese Frage liefern uns Kavanagh et al., die ein Zwei-Stufen Modell für die klinische Manifestation des aHUS propagieren. [57]

Dieses Modell besteht aus einer endogenen Prädisposition (zum Beispiel eine genetische Veranlagung durch bestimmte Mutationen in Genen der Regulatorproteine des Komplementsystems) und einem exogenen Trigger (zum Beispiel Schwangerschaft oder Sepsis). Weder die Aortenchirurgie als spezieller Bereich der kardiovaskulären Chirurgie, noch der Einsatz der HLM als solches gelten nach aktueller Datenlage als Trigger des aHUS, obwohl bereits einige isolierte aHUS Fälle nach herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz der HLM beschrieben wurden. [58-60]

Ikushima et al. präsentierten den Fall einer 61-jährigen Patientin, die innerhalb kürzester Zeit nach operativer Versorgung einer akuten Typ A Dissektion eine persistierende Thrombozytopenie, als auch ein ersatzpflichtiges ANV entwickelte. Fragmentozyten konnten als Zeichen einer mikroangiopathischen Hämolyse im peripheren Blut nachgewiesen werden. Nach Ausschluss

anderer Ursachen, wurde die Diagnose aHUS gestellt und eine therapeutische Plasmapherese initiiert. Aufgrund fehlender Besserung, erfolgte am 14. postoperativen Tag die erste Gabe des anti-C5 Antikörpers Eculizumab. Anschließend besserten sich zwar Hämolyse und Thrombozytopenie, die Patientin blieb jedoch chronisch dialysepflichtig. Die Patientin verstarb ein Jahr nach der Operation an Multiorganversagen. Ein direkter Zusammenhang zwischen dem Versterben der Patientin und der aHUS-Diagnose wird jedoch nicht erwähnt. [60]

Die Tatsache, dass in der beschriebenen Subgruppenanalyse 4,3% aller aortenchirurgischen Patienten ein postoperatives aHUS entwickelten spricht für Kavanaugh et al. zwei-Stufen-Modell und der Idee, dass ein endogener, unabhängiger Faktor bestimmte Patienten zu Risikopatienten macht. Die Theorie, dass genetische Mutationen zu einer solchen Veranlagung führen, wird durch die Pathogenese des aHUS unterstützt.

Feitz et al. Übersichtsarbeit zur Genetik des aHUS führt sowohl „gain of function“- als auch „loss of function“-Mutationen von Genen bestimmter Schlüsselproteine in der Komplementkaskade auf. [61]

Da es sich bei unserer Studie lediglich um eine retrospektive Datenanalyse handelt, kann keine Aussage über genetische Merkmale unserer Patienten getroffen werden.

Umso wichtiger ist es, durch die gesammelten Daten und dem Vergleich zu den Gesunden andere potenzielle „endogene Faktoren“, die mit einem erhöhten Risiko eines postoperativen aHUS einhergehen, ausfindig zu machen.

Die Untersuchung der demographischen Daten unserer Aortenpatienten zeigte, dass bevorzugt Frauen von einem postoperativen aHUS betroffen sind. Eine Literaturrecherche zeigte, dass das weibliche Geschlecht von insgesamt allen TMA Formen bevorzugt betroffen ist. [42]

Die Ursache dieser interessanten epidemiologischen Beobachtung bleibt jedoch unklar. Schönemarck et al. untersuchten 232 Patienten, die aufgrund des klinischen Verdachtes auf eine TMA in mehreren Kliniken eingeliefert wurden. Ihre epidemiologische Analyse zeigte unter anderem auch, dass 54% der erwachsenen Patienten Frauen waren. [62]

Potenzielle endogene Risikofaktoren für ein postoperatives aHUS könnten die Haupterkrankungen sein, die letztendlich zu der Operation (dem eigentlichen Trigger des aHUS) geführt haben. In unserer Kohorte wurden signifikante Unterschiede in den OP-Diagnosen der beiden Vergleichsgruppen gefunden. Die chronische Typ A Dissektion ist signifikant häufiger mit dem Auftreten des postoperativen aHUS assoziiert. Diese Pathologie wird definiert als eine Dissektion, die vor mehr als 14 Tagen aufgetreten ist. Therapie der Wahl in solchen Fällen bleibt der operative Aortenersatz, wie Hynes et al. in ihrer Arbeit beschreiben. [63] Auch das progrediente Aneurysma aufgrund einer residuellen Aortendissektion findet sich signifikant häufiger bei den Patienten, die nach chirurgischer Versorgung ein aHUS entwickeln. Insgesamt wurden im Untersuchungszeitraum in unserer Klinik 10 solche Fälle behandelt; 9 von diesen hatten bereits eine operative Versorgung zum Zeitpunkt der Akutdiagnose erhalten. Das Aneurysma fiel erst im Rahmen der routinemäßigen Nachsorgeuntersuchungen auf. [64]

Einen engen Zusammenhang zwischen einer akuten Aortendissektion und dem Komplementsystem haben bereits Ren et al. 2018 beschrieben. [65] Das postoperative aHUS als Folge eines pathologischen Ablaufs der Komplementkaskade scheint zumindest in unserer Studienkohorte jedoch eher mit chronischen Prozessen im Bereich der Aorta assoziiert zu sein. Eine andere signifikant häufigere Patientenkategorie in der aHUS-Gruppe sind diejenigen, die sich in ihrer Vergangenheit bereits einem chirurgischen Aortenklappenersatz unterzogen hatten. Die Art der verwendeten Klappenprothese scheint dabei eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Die Gemeinsamkeit aller im letzten Abschnitt aufgeführten Punkte ist die auffällige Assoziation zwischen dem postoperativen aHUS und kardialen Reoperationen. Insgesamt handelte es sich bei den aHUS-Patienten in fast 40% der Fälle um bereits kardial voroperierte Patienten. In unserem Modell wurde für Patienten, die sich einer Reoperation unterzogen haben, ein 4,5-fach höheres Risiko ein aHUS zu entwickeln berechnet als für kardiale Erstoperationen. ( $OR = 4.536$ ;  $CI = 1.405 - 14.642$ ;  $p = 0.011$ ).

Durch welchen genauen Pathomechanismus der erneute Kontakt mit der HLM das postoperative aHUS triggern kann, bleibt vorerst unklar. Eine mögliche Hypothese ist eine chronische Aktivierung des angeborenen Immunsystems im Rahmen einer Fremdkörperreaktion durch die implantierten Prothesen, auch wenn eine klare Unterscheidung zwischen den Rohrprothesen der Aorten Chirurgie und der Klappenprothesen erfolgen muss. Diese Immunreaktion spielt unter anderem eine wichtige Rolle in der Degeneration biologischer Aortenklappenprothesen und wurde 2020 von Kostyunin et al. beschrieben. [66]

Weitere Studien sind jedoch notwendig, um den Zusammenhang zwischen einer kardialen Reoperation und einer Dysregulation der Komplementaktivierung zu verstehen.

Untersucht man die Art der durchgeführten Operation genauer, fällt neben der Anzahl an kardialen Reoperationen auch auf, dass ein Aortenklappenersatz signifikant häufiger in der aHUS-Gruppe durchgeführt wurde. Andererseits wurden Rekonstruktionen der Aortenklappenfunktion zum Beispiel in der Technik nach David oder Yacoub eher in der Kontrollgruppe durchgeführt.

77% der Patienten, die im postoperativen Verlauf ein aHUS entwickelten, erhielten einen Aortenklappenersatz. Hierbei wurde in den meisten Fällen eine biologische Prothese verwendet.

Wie bereits oben erwähnt, kann eine vermehrte Komplementaktivierung im Sinne einer Fremdkörperreaktion bereits innerhalb kürzester Zeit nach Implantation beginnen. Die Komplementaktivierung durch prothetisches Fremdmaterial steht auch im Mittelpunkt wissenschaftlicher Studien. [67, 68]

Auch Ekdahl et al. beschreiben in ihrer Arbeit die Aktivierung des Komplementsystems aufgrund des direkten Kontaktes zwischen Blut und dem künstlichen Biomaterial. [69] Das führt zu einer akuten und/oder chronischen Entzündungsreaktion, die unter anderem auch zu einem Funktionsverlust des Materials aufgrund der gleichzeitigen Aktivierung des Gerinnungssystems führen kann.

Eine verstärkte Aktivierung des Komplementsystems könnte auch durch die intraoperative Anwendung eines hypothermen Kreislaufstillstandes (KLSS) ausgelöst werden. Daher untersuchten wir auch in dieser speziellen Subgruppe die Möglichkeit eines kausalen Zusammenhangs zwischen der Manifestation eines aHUS und dem KLSS, fanden jedoch keinen statistischen Hinweis darauf ( $p=0.570$ ).

Bei den Patienten, die einem KLSS unterzogen wurden ( $n=250$ ), zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen in der Dauer des KLSS. Die niedrigste Körpertemperatur betrug in beiden Gruppen standardisierte  $25^{\circ}\text{C}$ .

Die Regressionsanalyse ergab kein erhöhtes Risiko nach einem hypothermen KLSS ein aHUS zu entwickeln ( $OR = 0.682$ ;  $CI = 0.181 - 2.564$ ;  $p=0.02$ ). Diese Beobachtungen unterstreichen die Tatsache, dass in der Aorten Chirurgie kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Inzidenz des postoperativen aHUS und der intraoperativen Anwendung eines hypothermen KLSS zu bestehen scheint.

In der multivariaten Regressionsanalyse konnten das höchste Risiko für ein postoperatives aHUS berechnet werden bei weiblichen Trägerinnen einer Aortenklappenprothese, die bereits am Herzen unter Einsatz der HLM operiert waren.

Von insgesamt 302 in der Subgruppenanalyse eingeschlossenen Aortenpatienten entwickelten 13, also 4.3% davon, ein postoperatives aHUS. Die auf den ersten Blick vielleicht gering ausfallende Prävalenz wird spätestens dann relevant, wenn man den intrahospitalen Verlauf dieser Patienten näher betrachtet. Die aHUS-Betroffenen wurden signifikant länger invasiv beatmet und verbrachten auch signifikant mehr Zeit auf der herzchirurgischen Intensivstation und im Klinikum Großhadern insgesamt. Ein möglicher Grund für die verlängerte Beatmungsdauer kann die neurologische Beeinträchtigung durch das aHUS sein, die eine zeitnahe Extubation aufgrund nicht ausreichender Schutzreflexe oder fehlender Compliance der Patienten erschwert. Ein anderer Grund kann jedoch auch eine direkte pulmonale Manifestation der beschriebenen TMA-Form sein, die eine Extubation aufgrund eines eingeschränkten Gasaustausches unmöglich macht.

Eine wichtige Rolle in der Verlängerung des Intensiv- und Krankenhausaufenthalts der aHUS-Patienten spielt unter anderem die Nierenschädigung, die bei 11 von 13 Betroffenen zu der Notwendigkeit des Einsatzes eines Nierenersatzverfahrens geführt hat. Ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen ist stets mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Zudem führt jeder der vorgenannten Punkte zu einer hohen psychischen Belastung für die Patienten und erhöht zugleich die Behandlungskosten für die Krankenhäuser und –Kassen, da aufgrund der Schwere der Erkrankung auch Langzeitfolgen zu erwarten sind. Unter diesem Aspekt ist eine adäquate Behandlung von essenzieller Bedeutung.

Die Therapie des postoperativen aHUS sollte zeitnah eingeleitet werden, um bleibende Organschäden zu vermeiden. Kann eine andere TMA-Form, wie zum Beispiel die TTP, nicht sicher ausgeschlossen werden, empfiehlt sich ein primärer Therapieversuch mit Plasmapherese. Bis zu 65 % der aHUS-Patienten, die in der Vergangenheit ausschließlich mit Plasmapherese behandelt wurden, entwickelten jedoch eine chronische Niereninsuffizienz mit persistierender Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens innerhalb eines Jahres. [70]

Die empfohlene Therapie nach Sicherung der aHUS-Diagnose besteht in der intravenösen Gabe von Eculizumab. [53, 71] Hierbei wird eine Dosis bestehend aus 900 mg initial wöchentlich appliziert. Eculizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG Antikörper, der an den Komplementfaktor C5 bindet und seine Aktivierung verhindert. Hierdurch wird die Bildung des Membranangriffkomplexes gehemmt. [71]

In unserer Kohorte wurden 6 Patienten ausschließlich mit Plasmapherese behandelt und erreichten eine klinische Remission nach 4 Zyklen. Bei 5 anderen Patienten wurde auf die Plasmapherese kein suffizientes Ansprechen erreicht, weshalb nach 4 Plasmapheresezyklen Eculizumab appliziert wurde. Bei diesen Patienten wurde die Eculizumab-Therapie auch nach Entlassung fortgesetzt.

Zwei Patienten erhielten keine Therapie, da die aHUS Diagnose erst rückwirkend im Rahmen der Datenanalyse gestellt wurde. Diese Patienten erreichten eine Spontanremission nach wochenlanger Therapie auf der Intensivstation und komplikationsreichem Verlauf (Massentransfusion, Tracheotomie, Critical-illness Polyneuropathie und Myopathie, und andere). Zum Zeitpunkt des Follow-up litten diese Patienten weiterhin an einer chronischen Einschränkung der Nierenfunktion, die mit einer mäßigen Erhöhung der Retentionsparameter einherging.

Zum jetzigen Zeitpunkt existieren keine klaren Empfehlungen zur optimalen Dauer der Eculizumab-Therapie. Eine genetische Testung, um die möglicherweise ursächliche Mutation zu bestimmen wäre in der Entscheidungsfindung über die Therapiedauer sicherlich hilfreich.

Basierend auf unseren Ergebnissen, sollte die Eculizumab-Gabe bei Patienten mit aHUS ohne adäquates Ansprechen auf die initiale Therapie möglichst zeitnah erfolgen, um dauerhafte Endorganschäden durch eine persistierende Krankheitsaktivität zu vermeiden. Das Beenden der Therapie sollte unter engmaschiger klinischer und laborchemischer Kontrolle des Patienten unter Berücksichtigung der Genetik erfolgen.

Zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung 6 Monate nach der Operation waren alle aHUS Patienten am Leben und keiner benötigte eine Nierenersatztherapie. Dieses erfreuliche Ergebnis zeigt, dass das postoperative aHUS nach einer adäquaten, zeitnahen Therapie eine durchaus gute mittelfristige Prognose haben kann. Aufgrund der geringen Fallzahlen sind diese Ergebnisse jedoch nur begrenzt extrapolierbar.

Es wurde bereits gezeigt, dass der postoperative Verlauf von Aortenpatienten durch das aHUS kompliziert wird und zu einem längeren Krankenhausaufenthalt führt. Die Analyse der postoperativen Laborwerte und insbesondere deren Verlauf unterstreicht die Schwere der Erkrankung. Trotz der vergleichbaren präoperativen Laborwerte und dem ähnlichen kardiovaskulären Risikoprofil aller Aortenpatienten, verkomplizierte die aHUS-Diagnose den postoperativen Verlauf der Betroffenen wesentlich. Die Untersuchung der postoperativen Laborwerte beider Gruppen zeigte signifikant höhere Kreatinin- und LDH-Werte und niedrigere Haptoglobin-Werte, sowie Thrombozytenanzahl in der aHUS-Gruppe.

Nach einer adäquaten Therapie erholten sich die aHUS Patienten. Die Laborwerte zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 6 Monate nach der Operation sind mit den präoperativen Werten vergleichbar. Zu diesem Zeitpunkt wird klar, dass das aHUS zwar einen fulminanten Verlauf mit hohem Leidensdruck und hoher Morbidität der Betroffenen hat, jedoch nach adäquater Therapie eine auffällig gute Prognose besitzt.

Interessanterweise entwickelten auch die non-aHUS Patienten postoperativ eine Thrombozytopenie, Hämolyse und eine Erhöhung der Kreatinin-Werte im Sinne eines ANV nach der KDIGO-Klassifikation. Die Untersuchung des Verlaufs der Laborwerte in der Kontrollgruppe ergab statistisch signifikante Änderungen während des Untersuchungszeitraums. Neben den Kreatinin- und LDH-Werten, die sich zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung den initialen Werten nähern, fiel auch ein interessanter Verlauf der Thrombozyten-Zahlen auf. Nach der postoperativen Thrombozytopenie erholten sich die Werte, so dass es 6 Monate postoperative sogar zu leicht höheren Werten als präoperativ kam, die jedoch keine statistische Relevanz im Vergleich zu den präoperativen Werten besaßen. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die reaktive Thrombozytose. Bereits 1999 beschrieb Jan Christenson in seiner Arbeit ein ähnliches Phänomen des veränderten Verhaltens der Thrombozyten, jedoch im Zusammenhang mit der aortokoronaren Bypass-Operation. [72]

Der Vergleich des Verlaufs der Laborwerte beider Gruppen zeigt, dass Thrombozytopenie, Hämolyse und eine Einschränkung der Nierenfunktion keine seltenen Folgen aortenchirurgischer Eingriffe sind. Der Unterschied besteht jedoch im Ausmaß der laborchemischen Veränderungen, im zeitlichen Verlauf und im klinischen Bild des Patienten. Patienten, die an einem postoperativen aHUS leiden sind schwer krank und entwickeln bereits in den ersten postoperativen Stunden eine therapierefraktäre Thrombozytopenie und Anämie. Auch in unserer Kohorte erhielten aHUS-

Patienten innerhalb der ersten 7 postoperativen Tage signifikant mehr Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate als die Vergleichsgruppe. Die intraoperativ applizierten Konzentrate wurden nicht mitgerechnet.

Die Tatsache, dass es sich bei dem postoperativen aHUS um ein fulminantes Krankheitsbild handelt, wird unter anderem durch die Tatsache unterstrichen, dass knapp 85 % der aHUS Patienten eine Nierenersatztherapie im postoperativen Verlauf benötigten.

aHUS-Patienten machen insgesamt 24.4% aller postoperativ dialysepflichtigen Aortenpatienten aus.

Eine postoperative Blutungsneigung mit Notwendigkeit der Rethorakotomie trat signifikant häufiger in der aHUS-Gruppe auf und betraf 30% dieser Patienten. Eine mögliche Ursache dieser Auffälligkeit ist die persistierende Thrombozytopenie. Der hohe Transfusionsbedarf spiegelt die nur kurzzeitige Wirkung wider. Aufgrund fehlender Studien bleibt jedoch unklar, ob eine Funktionsstörung der Thrombozyten eine zusätzliche Rolle spielt.

Das aHUS kann, wie jede Form der TMA, durch Endothelschaden und Bildung von Mikrothromben in kleinen Gefäßen grundsätzlich jedes Organsystem betreffen. Das klinische Bild ist entsprechend abhängig von dem durch Ischämie geschädigten Organ. [53]

In unserer Kohorte entwickelten 30.8% der aHUS Patienten ein Multiorganversagen, als Zeichen des systemischen Befalls durch die Erkrankung.

Über 75% der aHUS Patienten zeigten neurologische Auffälligkeiten, wie zum Beispiel ein postoperatives Delir oder ein vorübergehendes fokal-neurologisches Defizit. Der Befall des zentralen Nervensystems mit entsprechenden Symptomen ist eine der häufigsten extra-renalen Manifestationen des aHUS. [73]

Außer dem zentralen Nervensystem, können auch das gastrointestinale, respiratorische und das kardiovaskuläre System durch das aHUS betroffen sein. [74] Auch unsere erkrankten Patienten entwickelten akutes Leberversagen, Pankreatitis und eine respiratorische Insuffizienz. Alle extra-renalen Manifestationen waren nur temporär.

30% der aHUS Patienten benötigten ein permanentes Schrittmachersystem nach der Operation. In 3 der 4 Fälle war die Indikation für die Schrittmacherimplantation ein AV-Block dritten Grades; ein Patient litt an einem Sick-Sinus-Syndrom. Eine mögliche Erklärung für die erhöhte Prävalenz der postoperativen Schrittmachertherapie ist die ebenfalls häufige Rate an kardialen Reoperationen in dieser Gruppe, die aufgrund der notwendigen Adhäsionslyse des Operationssitus mit einem erhöhten Risiko für eine Schrittmacherimplantation einher geht. [75]

Am Ende der durchgeführten Datenanalyse kann nun die initiale hypothetische Kausalkette in **Abbildung 6** um einige Punkte erweitert werden.

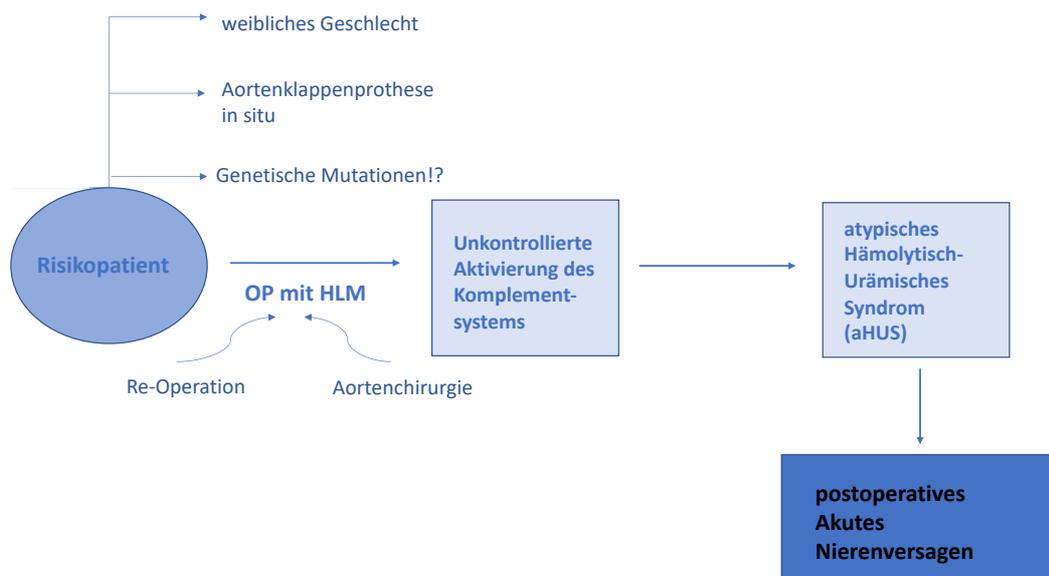


Abbildung 6 - erweiterte hypothetische Kausalkette bezogen auf den Zusammenhang zwischen der HLM und des aHUS als Ursache eines ANV bei Risikopatienten

Zu den bisher identifizierten operationsbezogenen Risikofaktoren für die Entwicklung eines postoperativen aHUS gehören die Aortenchirurgie sowie die Durchführung des Eingriffs als kardiale Re-Operation. Statistisch identifizierte patientenbezogene Risikofaktoren sind das weibliche Geschlecht und das Vorhandensein einer Aortenklappenprothese. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnten bis zu diesem Zeitpunkt keine genetischen Daten der identifizierten aHUS-Patienten gesammelt werden. Nichtsdestotrotz scheint der genetische Faktor eine relevante Rolle in der Entstehung des postoperativen aHUS zu spielen und bietet somit Spielraum für weitere wissenschaftliche Studien zu diesem Thema.

## 5. Schlussfolgerung

Das akute postoperative Nierenversagen stellt in der kardiovaskulären Chirurgie eine gefürchtete Komplikation dar, denn es ist klar mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität, sowie hohen Behandlungskosten assoziiert. Aufgrund der multifaktoriellen Pathogenese gestaltet sich die Entwicklung einer spezifischen Therapiestrategie schwierig.

Die hier aufgeführte Studie dient der Charakterisierung einer bisher unterschätzten, jedoch im herzchirurgischen intensivmedizinischen Alltag höchst relevanten Pathologie: dem atypischen hämolytisch-urämischen Syndrom (aHUS).

Während der Untersuchung herzchirurgischer Patienten mit einem akuten dialysepflichtigen Nierenversagen innerhalb der ersten 7 postoperativen Tage im Zeitraum Januar 2018 bis September 2019 fiel auf, dass 19.4% der Betroffenen an einem atypischen hämolytisch-urämischen Syndrom (aHUS) litten. Die statistische Analyse ergab, dass hiervon signifikant häufiger Patienten nach einem aortenchirurgischen Eingriff betroffen waren.

Daraufhin wurde die Studie erweitert und alle Patienten untersucht, die in demselben Zeitraum einer Operation an der thorakalen Aorta mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unterzogen wurden. Es stellte sich heraus, dass das höchste Risiko für ein postoperatives aHUS weibliche Patientinnen besitzen, die bereits am Herzen voroperiert sind und eine Klappenprothese in Aortenposition tragen.

Trotz des komplikationsreichen postoperativen Verlaufs der aHUS Patienten mit langem Intensiv- und Krankenhausaufenthalt konnte festgestellt werden, dass nach adäquater Behandlung die Krankheit eine kurz- und mittelfristig gute Prognose besitzt.

Die geringe Anzahl der eingeschlossenen Patienten ist für die Interpretation der Ergebnisse der Arbeit jedoch limitierend.

Geplant sind weitere Studien mit größeren Patientenzahlen, um den Zusammenhang zwischen dieser durchaus seltenen Erkrankung und der kardiovaskulären Chirurgie besser nachvollziehen zu können.

## Literaturverzeichnis

1. Gerhard Aumüller, Gabriela Aust, Andreas Doll, Jürgen Engele, Joachim Kirsch, Siegfried Mense, Dieter Reißig, Jürgen Salvetter, Wolfgang Schmidt, Frank Schmitz, Erik Schulte, Katharina Spanel-Borowski, Werner Woll, Laurenz Wurzinger, Hans-Gerhard Zilch; 2010; Duale Reihe Anatomie 2. Auflage; Thieme Verlag; ISBN 978-3-13-136042-7; 684-95.
2. Paul Kimmel, Mark Rosenberg; 2019; Chronic Renal Disease 2<sup>nd</sup> Edition; Elsevier Verlag ISBN 9780128158760; 57-68.
3. Holger Scholz, Felix J Boivin, Kai M. Schmidt-Ott, Sebastian Bachmann, Kai-Uwe Eckardt, Ute I. Scholl, Pontus B. Persson; 2021; Kidney physiology and susceptibility to acute kidney injury: implications for renoprotection; Nature Reviews: Nephrology; 17 (5): 335-349.
4. Konstantinos Makris, Loukia Spanou; 2016; Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes; Clin Biochem Rev; 37(2): 85-98.
5. Arif Khwaja; 2012; KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury; Nephron Clin Pract; 120(4): c179-84.
6. Christof Schmid, Alois Philipp; 2011; Leitfaden extrakorporale Zirkulation; Springer Verlag ISBN 978-3-642-17002-7; 42-44; 55-61.
7. Huijuan Mao, Nevin Katz, Wassawon Ariyanon, Lourdes Blanca-Martos, Zelal Adybelli, Anna Giuliani, Rommaso H. Danesi, Jeong C. Kim, Akash Nayak, Mauro Neri, Grazia M. Virzi, Alessandra Brocca, Elisa Scalzotto, Loris Salvador, Claudio Ronco; 2013; Cardiac surgery-associated acute kidney injury; Cardiorenal Med; 3(3): 178-199.
8. Charles E. Hobson, Sinan Yavas, Mark S. Segal, Jesse D. Schold, Curtis G. Tribble, Joseph Layon, Azra Bihorac; 2009; Acute Kidney Injury Is Associated With Increased Long-Term Mortality After Cardiothoracic Surgery; Circulation; 119(18): 2444-53.
9. G.M. Chertow, E.M. Levy, K.E. Hammermeister, F. Grover, J. Daley; 1998; Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery; Am J Med; 104(4): 343-8.
10. Andrea Lassnigg, Daniel Schmidlin, Mohamed Mouhieddine, Lucas M. Bachmann, Wilfred Druml, Peter Bauer, Michael Hiesmayr; 2004; Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: A prospective cohort study; J Am Soc Nephrol; 15(6): 1597-605.
11. Keyvan Karkouti, Duminda N. Wijeyesundera, Terrence M. Yau, Stuart A. McCluskey, Christopher T. Chan, Pui-Yuen Wong, W. Scott Beattie; 2011; Influence of erythrocyte transfusion on the risk of acute kidney injury after cardiac surgery differs in anemic and nonanemic patients; Anesthesiology; 115(3): 523-30.
12. Go Un Roh, Jong Wha Lee, Sang Beom Nam, Jonghoon Lee, Jong-rim Choi, Yon Hee Shim; 2012; Incidence and Risk Factors of Acute Kidney Injury After Thoracic Aortic Surgery for Acute Dissection; Ann Thorac Surg; 94(3): 766-71.

13. Mario Gaudino, Nicola Luciani, Stefania Giungi, Eugenio Caradonna, Giuseppe Nasso, Rocco Schiavello, Giovanna Luciani, Gianfederico Possati; 2005; Different profiles of patients who require dialysis after cardiac surgery; *Ann Thorac Surg*; 79(3): 825-9.
14. Lars Englberger, Rakesh M. Suri, Kevin L. Greason, Harold M. Burkhart, Thoralf M. Sund 3<sup>rd</sup>, Richard C. Daly, Hartzell V. Schaff; 2011; Deep hypothermic circulatory arrest is not a risk factor for acute kidney injury in thoracic aortic surgery; *J Thorac Cardiovasc Surg*; 141(2): 552-8.
15. Timothy A. Sutton, Charles J. Fisher, Bruce A. Molitoris; 2002; Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure; *Kidney Int*; 62(5): 1539-49.
16. R. W. Schrier, W. T. Abraham; 1999; Hormones and Hemodynamics in Heart Failure; *N Engl J Med*; 341(8): 577-85.
17. Jason B. O'Neal, Andrew D. Shaw, Frederic T. Billings; 2016; Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions; *Crit Care*; 20: 187-95.
18. Ying Wang, Rinaldo Bellomo; 2017; Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment; *Nat Rev Nephrol*; 13(11): 697-711.
19. Peter Bruins, Henk te Velthuis, Aria P. Yazdanbakhsh, Piet G.M. Jansen, Fred W.J. van Hardevelt, Eddy M.F.H. de Beaumont, Charles R.H. Wildevuur, Leon Eijnsman, Ad Trouwborst, C. Erik Hack; 1997; Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia; *Circulation*; 96(10): 3542-3548.
20. N.H. Bishopric, P. Andreka, T. Slepak, K.A. Webster; 2001; Molecular mechanisms of apoptosis in the cardiac myocyte; *Curr Opin Pharmacol*; 1(2): 141-50.
21. Matthew D. Coleman, Shahzad Shaefi; Robert N. Sladen; 2011; Preventing acute kidney injury after cardiac surgery; *Curr Opin Anaesthesiol*; 24(1): 70-6.
22. Giuseppe Coppolino, Piera Presta, Laura Saturno, Giorgio Fuiano; 2013; Acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery; *J Nephrol*; 26(1): 32-40.
23. Andrew Shaw; 2012; Update on acute kidney injury after cardiac surgery; *J Thorac Cardiovasc Surg*; 143(3): 676-81.
24. Michael Haase, Rinaldo Bellomo, David Story, Angela Letis, Katja Klemz, George Matalanis, Siven Sevanayagam, Duska Dragun, Erdmann Seeliger, Peter R. Mertens, Anja Haase-Fielitz; 2012; Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury; *Nephrol Dial Transplant*; 27(1): 153-60.
25. J. Ennker, S. Bauer, W. Konertz; 2002; *Checkliste Herzchirurgie*; Thieme Verlag; ISBN 3-13-128521-4; 211-19.
26. Shuyang Lu, Kai Song, Wangchao Yao, Limin Xia, Lili Dong, Yongxin Sun, Tao Hong, Shouguo Yang, Chunsheng Wang; 2020; Simplified, minimally invasive, beating-heart technique for redo isolated tricuspid valve surgery; *J Cardiothorac Surg*; 15(1): 146-51.

27. Thomas A. Salerno, Maria Suarez, Anthony L. Panos, Francisco I. Macedo, Julia Alba, Michael Brown, Marco Ricci; 2009; Results of beating heart mitral valve surgery via the transseptal approach; *Rev Bras Cir Cardiovasc*; 24(1): 4-10.
28. Christof Schmid, Alois Philipp; 2011; Leitfaden extrakorporale Zirkulation; Springer Verlag ISBN 978-3-642-17002-7; 69-71.
29. Shao-Wei Chen, Chih-Hsiang Chang, Yen Chu, Victor Chien-Chia Wu, Cheng-Chia Lee, Dong-Yi Chen, Pyng-Jing Lin, Feng-Chun Tsai; 2017; Postoperative Renal Outcomes of On-Pump Beating-Heart versus Cardioplegic Arrest Coronary Artery Bypass Grafting; *Acta Cardiol Sin*; 33(5): 542-550.
30. Christof Schmid, Alois Philipp; 2011; Leitfaden extrakorporale Zirkulation; Springer Verlag ISBN 978-3-642-17002-7; 30-36.
31. Andreas Zierer, Ali El-Sayed Ahmad, Nestoras Papadopoulos, Anton Moritz, Anno Diegeler, Paul P. Urbanski; 2012; Selective antegrade cerebral perfusion and mild (28°C-30°C) systemic hypothermic circulatory arrest for aortic arch replacement: Results from 1002 patients; *J Thorac Cardiovasc Surg*; 144(5): 1042-49.
32. Christian V. Ghincea, T. Brett Reece, Mohamed Eldeiry, Gavriel F. Roda, Michael R. Bronsert, Michael J. Jarrett, Jay D. Pal, Joseph C. Cleveland Jr., David A. Fullerton, Muhammad Aftab; 2019; Predictors of Acute Kidney Injury Following Aortic Arch Surgery; *J Surg Res.*; 242:40-6.
33. Chen Yang, Peng Hou, Dongxu Wang, Zhenguo Wang, Weixun Duan, Jincheng Liu, Shiqiang Yu, Feng Fu, Zhenxiao Jin; 2022; Serum Myoglobin Is Associated With Postoperative Acute Kidney Injury in Stanford Type A Aortic Dissection; *Front Med*; 9; Article 821418.
34. Gregory L. Stahl, Stanton K. Shernan, Peter K. Smith, Jerrold H. Levy; 2012; Complement Activation and Cardiac Surgery: A Novel Target for Improving Outcomes; *Anesth Analg*; 115(4): 759-771.
35. Umme Amara, Michael A. Flierl, Daniel Rittirsch, Andreas Klos, Hui Chen, Barbara Acker, Uwe B. Brückner, Bo Nilsson, Florian Gebhard, John D. Lambris; Markus Huber-Lang; 2010; Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems; *J Immunol*; 185(9): 5628-36.
36. Joachim Rassow, Karin Hauser, Roland Netzker, Rainer Deutzmann; 2008; Duale Reihe: Biochemie; 2. Auflage; Thieme Verlag; ISBN 978-3-13-125352-1; 696 - 700.
37. Richard D. Sontheimer, Emil Racila, Doina M. Racila; 2005; C1q: Its Functions within the Innate and Adaptive Immune Responses and its Role in Lupus Autoimmunity; *J Invest Dermatol*; 125(1): 14-23.
38. Robert F. Schmidt, Florian Lang, Manfred Heckmann; 2010; Physiologie des Menschen - 31. überarbeitete und aktualisierte Auflage; Springer Verlag; ISBN 978-3-642-01650-9; 506-7.
39. James N. George, Carla M. Nester; 2014; Syndromes of Thrombotic Microangiopathy; *N Engl J Med*; 371(7): 654-66.

40. Hajeong Lee, Eunjeong Kang, Hee Gyung Kang, Young Hoon Kim, Jin Seok Kim, Hee-Jin Kim, Kyung Chul Moon, Tae Hyun Ban, Se Won Oh, Sang Kqung Jo, Heeyeon Cho, Bum Soon Choi, Junshik Hong, Hae Il Cheong, Doyeun Oh; 2020; Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome; *Korean J Intern Med*; 35(1): 25-40.
41. Bashiar Thejeel, Amit X. Garg, William F. Clark, Aiden R. Liu, Arthur V. Iansavichus, Ainslie M. Hildebrand; 2016; Long-term outcomes of thrombotic microangiopathy treated with plasma exchange: A systematic review; *Am J Hematol*; 91(6): 623-30.
42. Meera Sridharan, Christopher Hook, Helson Leung, Jeffrey L. Winters, Ronald S. Go, Mayo Clinic Complement Alternative Pathway-Thrombotic Microangiopathy Disease-Oriented Group; 2019; Postsurgical thrombotic microangiopathy: Case series and review of the literature; *Eur J Haematol*; 103(4): 307-318.
43. Caterina Mele, Giuseppe Remuzzi, Marina Noris; 2014; Hemolytic uremic syndrome; *Semin Immunopathol*; 36(4): 399-420.
44. Maren Sullivan, Zoran Erlic, Michael M. Hoffmann, Klaus Arbeiter, Ludwig Patzer, Klemens Budde, Bernd Hoppe, Martin Zeier, Karl Lhotta, Lisa A. Rybicki, Andreas Bock, Gani Berisha, Hartmut P.H. Neumann; 2010; Epidemiological approach to identifying genetic predispositions for atypical hemolytic uremic syndrome; *Ann Hum Genet*; 74(1): 17-26.
45. Anne-Laure Sellier-Leclerc, Veronique Fremeaux-Bacchi, Marie-Agnes Dragon-Durey, Marie-Alice Macher, Patrick Niaudet, Genevieve Guest, Bernard Boudailliez, Francois Bouissou, Georges Deschenes, Sophie Gie, Michel Tsimaratos, Michel Fischbach, Denis Morin, Hubert Nivet, Corinne Alberti, Chantal Loirat; 2007; Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome; *J Am Soc Nephrol*; 18(8): 2392-400.
46. Alex R. Constantinescu, Martin Bitzan, Lynne S. Weiss, Erica Christen, Bernard S. Kaplan, Avital Cnaan, Howard Trachtman; 2004; Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course; *Am J Kidney Dis*; 43(6): 976-82.
47. J. Juvonen, H.M. Surcel, J. Satta, A.M. Teppo, A. Bloigu, H. Syrjälä, J. Airaksinen, M. Leinonen, P. Saikku, T. Juvonen; 1997; Elevated Circulating Levels of Inflammatory Cytokines in Patients With Abdominal Aortic Aneurysm; *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 17(11): 2843-7.
48. P. Swartbol, L. Truedsson, L. Norgren; 2001; The inflammatory response and its consequence for the clinical outcome following aortic aneurysm repair; *Eur J Vasc Endovasc Surg*; 21(5): 393-400.
49. Diamantis Tsilimigras, Fragiska Sigala, Georgios Karaolani, Ioannis Ntanas-Stathopoulos, Eleftherios Spartalis, Michael Spartalis, Nikolaos Patelis, Alexandros Papalampros, Chandler Long, Demetrios Moris; 2018; Cytokines as biomarkers of inflammatory response after open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: a systematic review. *Acta Pharmacol Sin*; 39(7): 1164-1175.
50. John A. Kellum, Norbert Lameire; 2013; Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1); *Crit Care*; 17(1): 204.

51. Marlies Ostermann, Rinaldo Bellomo, Emmanuel A. Burdmann, Kent Doi, Zoltan H. Endre, Stuart L. Goldstein, Sandra L. Kane-Gill, Kathleen D. Liu, John R. Prowle, Andrew D. Shaw, Nattachai Srisawat, Michael Cheung, Michel Jadoul, Wolfgang C. Winkelmayr, John A. Kellum; 2020; KDIGO Executive Conclusions; 98(2): 294-309.
52. M. Vives, A. Hernandez, F. Parramon, N. Estanyol, B. Pardina, A. Munoz, P. Alvarez, C. Hernandez; 2019; Acute kidney injury after cardiac surgery: prevalence, impact and management challenges; *Int J Nephrol Renovasc Dis*; 12: 153-166.
53. Josep M. Campistol, Manuel Arias, Gema Ariceta, Miguel Blasco, Laura Espinosa, Mario Espinosa, Josep M. Grinyo, Manuel Macia, Santiago Mendizabal, Manuel Praga, Elena Roman, Roser Torra, Francisco Valdes, Ramon Vilalta, Santiago Rodriguez de Cordoba; 2015; An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document; *Nefrologia*; 35(5): 421-47.
54. Go Un Roh, Jong Wha Lee, Sang Beom Nam, Jonghoon Lee, Jong-rim Choi, Yon Hee Shim; 2012; Incidence and Risk Factors of Acute Kidney Injury After Thoracic Aortic Surgery for Acute Dissection; *Ann Thorac Surg*; 94(3): 766-71.
55. Huaping He, Xiangping Chai, Yang Zhou, Xiaogao Pan, Guifang Yang; 2020; Association of Lactate Dehydrogenase with In-Hospital Mortality in Patients with Acute Aortic Dissection: A Retrospective Observational Study; *Int J Hypertens*; 2020; Article ID 1347165.
56. R. Bellomo, S. Auriemma, A. Fabbri, A. D'Onofrio, N. Katz, P.A. McCullough; Z. Ricci; A. Shaw; C. Ronco; 2008; The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI); *Int J Artif Organs*; 31(2): 166-78.
57. David Kavanagh, Tim Goodship; 2010; Genetics and complement in atypical HUS; *Pediatr Nephrol*; 25(12): 2431-2442.
58. Konstantinos Markakis, Timm H. Westhoff, Nikolaos Pagonas; 2017; Aortic valve replacement as a trigger of atypical hemolytic uremic syndrome; *Ann Thorac Surg*; 104(3): e255-e256.
59. Eiji Matsukuma, Atsushi Imamura, Yusuke Iwata, Takamasa Takeuchi, Yoko Yoshida, Yoshihiro Fujimura, Xinping Fan, Toshiyuki Miyata, Takashi Kuwahara; 2014; Postoperative atypical hemolytic uremic syndrome associated with complement C3 mutation; *Case Rep Nephrol*; 2014; Article ID 784943.
60. Eigo Ikushima, Manabu Hisahara, Takuya Nishijima, Hikaru Uchiyama, Tatsushi Onzuka, Yoshie Ochiai, Tsuyoshi Muta, Shigehiko Tokunaga; 2020; Atypical hemolytic uremic syndrome following acute type A aortic dissection; *Case Rep Hematol*; 2020; Article ID 2467953.
61. Wouter J.C. Feitz, Nicole C.A.J van de Kar, Dorothea Orth-Höller, Lambert P.J.W. van den Heuvel, Christoph Licht; 2018; The genetics of atypical Hemolytic Uremic Syndrome; *Med Genet*; 30(4): 400-409.
62. Ulf Schönermarck, Wolfgang Ries, Bernd Schröppel, Lars Pape, Malgorzata Dunaj-Kazmierowska, Volker Burst, Steffen Mitzner, Nadezda Basara, Michael Starck, Daniel Schmidbauer, Alexander Mellmann, Rita Dittmer, Michael Jeglitsch, Christian S. Haas; 2019;

Relative incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome in clinically suspected cases of thrombotic microangiopathy; *Clin Kidney J*; 13(2): 208-216.

63. Conor F. Hynes, Michael D. Greenberg, Shawn Sarin, Gregory D. Trachiotis; 2016; Chronic type A dissection: Two cases and a review of current management strategies; *Aorta*; 4(1): 16-21.

64. Sergey Leontyev, Felix Haag, Piroze M. Davierwala, Lukas Lehmkuhl, Michael A. Borger, Christian D. Etz, Martin Misfeld, Matthias Gutberlet, Friedrich W. Mohr; 2017; Postoperative changes in the distal residual aorta after surgery for acute type A aortic dissection: Impact of false lumen patency and size of descending aorta; *Thorac Cardiovasc Surg*; 65(2): 90-98.

65. Weihong Ren, Yan Liu, Xuerui Wang, Chunmei Piao, Youcai Ma, Shulan Qiu, Lixin Jia, Boya Chen, Yuan Wang, Wenjian Jiang, Shuai Zheng, Chang Liu, Nan Dai, Feng Lan, Hongjia Zhang, Wen-Chao Song, Jie Du; 2018; The complement C3a-C3aR Axis Promotes Development of Thoracic Aortic Dissection via Regulation of MMP2 Expression; *J Immunol*; 200(5): 1829-1838.

66. Alexander R. Kostyunin, Arseniy E. Yuzhalin, Maria A. Rezvova, Evgeniy A. Ovcharenko, Tatiana V. Glushkova, Anton G. Kutikhin; 2020; Degeneration of bioprosthetic heart valves; *JAHA*; 9(19) e018506.

67. Bo Nilsson, Kristina Nilsson Ekdahl, Tom Eirik Mollnes, John D. Lambris; 2007; The role of complement in biomaterial-induced inflammation; *Mol Immunol*; 44(1-3): 82-94.

68. Yvonne Mödinger, Graciosa Q. Teixeira, Cornelia Neidlinger-Wilke, Anita Ignatius; 2018; Role of the complement system in the response to orthopedic biomaterials; *Int J Mol Sci*; 19(11): 3367.

69. Kristina N. Ekdahl, John D. Lambris, Hans Elwing, Daniel Ricklin, Per H. Nilsson, Yuji Teramura, Ian A. Nicholls, Bo Nilsson; 2011; Innate immunity activation on biomaterial surfaces: a mechanistic model and coping strategies; *Adv Drug Deliv Rev*; 63(12): 1042-1050.

70. Jessica Caprioli, Marina Noris, Simona Brioschi, Gaia Pianetti, Federica Castelletti, Paola Bettinaglio, Caterina Mele, Elena Bresin, Linda Cassis, Sara Gamba, Francesca Porrati, Sara Bucchioni, Giuseppe Monteferrante, Celia J. Fang, M.K. Liszewski, David Kavanagh, John P. Atkinson, Giuseppe Remuzzi; 2006; Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH and IF mutations on clinical presentation, response to treatment and outcome; *Blood*; 108(4): 1267-79.

71. Rupesh Raina, Vinod Krishnappa, Taryn Blaha, Taylor Kann, William Hein, Linda Burke, Arvind Bagga; 2019; Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An update on pathophysiology, diagnosis and treatment; *23(1): 4-21.*

72. J.T. Christenson, P.A. Gras, A. Grosclaude, F. Simonet, M. Schmuziger; 1996; Postoperative thrombocytosis after coronary artery bypass grafting: a potential danger even after hospital discharge; *J Cardiovasc Surg (Torino)*; 37(5): 491-8.

73. Kibriya Fidan, Nilüfer Göknaç, Bora Gülhan, Engin Melek, Zeynep Y Yildirim, Esra Baskin, Mutlu Hayran, Kaan Gülleroglu, Zeynep B. Özcaçar, Fatih Ozaltin, Oguz Soylemezoglu; 2018; Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome in children; *Pediatr Nephrol*; 33(8): 1395-1403.

74. Cassandra Formeck, Agnieszka Swiatecka-Urban; 2019; Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome; *Pediatr Nephrol*; 34(8): 1337-1348.
75. Bandar Al-Ghamdi, Yaseen Mallawi, Azam Shafquat, Alexandra Ledesma, Nadiah AlRuwaili, Mohamed Shoukri, Shahid Khan, Aly Al Sanei; 2016; Predictors of permanent pacemaker implantation after coronary artery bypass grafting and valve surgery in adult patients in current surgical era; *Cardiol Res*; 7(4): 123-129.

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Christian Hagl und Prof. Maximilian Pichlmaier für die ausgezeichnete wissenschaftliche und methodische Unterstützung bei der Umsetzung meiner Ideen zu dieser Arbeit.

Des Weiteren möchte ich Prof. Michael Fischereeder und Dr. Ulf Schönermarck meinen Dank äußern, die meine Arbeit durch ihre Unterstützung und inovativen Ideen geprägt haben und ohne die es die aHUS-Forschung in der Herzchirurgie nicht geben würde.

Auch möchte ich Dr. Dominik Jóskowiak meinen Dank aussprechen, der mich auf meinem Weg mit Anregungen und produktiven Gesprächen begleitet hat.

Besonders möchte ich an dieser Stelle meiner Familie und insbesondere meinem Bruder, Valentin Oskar Kamla, für die unermüdliche Stärkung und Motivierung danken, sowie für das stets offene Ohr für meine Gedanken.

Diese Arbeit widme ich meinem Vater, Rudolf Mathias Kamla, ohne den ich es nie so weit geschafft hätte.

## Affidavit



### Eidesstattliche Versicherung

Kamla, Christine-Elena

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

### **Das atypische Hämolytisch-Urämische Syndrom in der kardiovaskulären Chirurgie:**

### **Eine seltene Ursache des postoperativen akuten Nierenversagens**

### **und ihr Zusammenhang mit der Aorten Chirurgie**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 16.11.2023

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

Christine-Elena Kamla

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand