

Prävalenz, Risikofaktoren und Konsequenzen von akutem Nierenversagen nach
Herztransplantation im Kindesalter

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Baumgart, Romy
aus Chemnitz

Gießen 2023

Aus dem Kinderherzzentrum
Abteilung für Kinderherzchirurgie und angeborene Herzfehler
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen und des
Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. Hakan Akintürk

Gutachter: Prof. Dr. med. Stefan Rupp

Tag der Disputation: 30.07.2024

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
1.1	Grundlagen	1
1.1.1	Akutes Nierenversagen (AKI) nach Herztransplantation (HTX) im Kindesalter.....	2
1.1.1.1	Definition des akuten Nierenversagens	2
1.1.1.2	Pathophysiologie.....	4
1.1.1.3	Risikofaktoren.....	9
1.1.1.4	Diagnostik und Therapie.....	11
1.1.1.5	Prävention	13
1.1.2	HTX im Kindesalter	14
1.1.2.1	Indikationen	14
1.1.2.2	Organisation und Allokation einer HTX.....	20
1.1.2.3	mechanische Kreislaufunterstützung	23
1.1.2.4	Immunsuppression	27
1.1.2.5	Nachsorge und Langzeitkomplikationen	30
1.2	Forschungsfragen.....	32
1.2.1	Relevanz von AKI nach HTX	32
1.2.2	Fragestellung	33
2	Methodik.....	35
2.1	Studiendesign.....	35
2.2	Ethikvotum	35
2.3	PatientInnenkollektiv	35
2.4	Ein- und Ausschlusskriterien.....	36
2.5	Endpunkte.....	37
2.6	Datenerhebung.....	37
2.7	Messmethoden	38

2.8	Datenanalyse.....	38
2.9	Software.....	39
3	Ergebnisse.....	40
3.1	Basischarakteristika	40
3.2	Primärendpunkte.....	41
3.3	Sekundärendpunkte	44
3.4	untersuchte Risikofaktoren	47
3.4.1	Präoperativ	47
3.4.2	Intraoperativ	50
3.4.3	Postoperativ	51
4	Diskussion	58
4.1	Diskussion der Ergebnisse.....	58
4.2	Limitation der vorliegenden Arbeit	68
5	Zusammenfassung	70
6	Abkürzungsverzeichnis	74
7	Abbildungsverzeichnis	75
8	Tabellenverzeichnis	76
9	Literaturverzeichnis	77
10	Ehrenwörtliche Erklärung	89
11	Danksagung	90
12	Lebenslauf	91

1 EINLEITUNG

Eine Herztransplantation (HTX) im Kindes- und Jugendalter ist nur in Ausnahmefällen notwendig. Verbesserte chirurgische Techniken, neue Behandlungsmöglichkeiten von Abstoßungsreaktionen und spezifischere Immunsuppressiva ermöglichten 2018 620 pädiatrische HTX weltweit (International Society for Heart and Lung Transplantation, 2019). Davon erhielten 58 deutsche PatientInnen unter 15 Jahren ein neues Herz (Eurotransplant International Foundation, 2023). Das Vorliegen einer terminalen Herzinsuffizienz stellt die Indikation für eine HTX dar. Die zu Grunde liegenden Ätiologien sind divers und oft ist eine eindeutige Ursachenfindung nicht möglich. Die HTX ermöglicht sowohl eine Verbesserung der Lebenserwartung als auch der Lebensqualität. Der Eingriff birgt jedoch einige Risiken und mögliche Komplikationen; eine davon ist das akute Nierenversagen, welche im Englischen als *acute kidney injury* (AKI) bezeichnet wird. Bei der HTX im Erwachsenenalter konnte gezeigt werden, dass die Entwicklung eines AKI einen prognoserelevanten Faktor darstellt (Chertow, Levy, Hammermeister, Grover & Daley, 1998, S. 343; Fortrie, Manintveld, Caliskan, Bekkers & Betjes, 2016, S. 1740; O'Neal, Shaw & Billings, 2016, S. 460–466; Tjahjono, Connellan & Granger, 2016, S. 167). Im Kindesalter liegen bislang noch wenig Daten über die Relevanz von AKI nach einer HTX vor.

Die vorliegende retrospektive Datenanalyse ist zunächst eine deskriptive Untersuchung aus einem Kollektiv von 117 PatientInnen, die sich im Kindesalter einer HTX am Kinderherzzentrum, Abteilung für Kinderherzchirurgie und angeborene Herzfehler des Universitätsklinikums Gießen unterzogen. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, Risikofaktoren für AKI und Langzeitauswirkungen zu definieren. Aus deren Kenntnis könnten sich Implikationen für künftige standardisierte prophylaktische Strategien zur Vermeidung von AKI bei HTX im Kindesalter ergeben.

1.1 GRUNDLAGEN

Im folgenden Abschnitt wird ein getrennter Überblick über das AKI und über die HTX im Kindesalter vermittelt. Zunächst wird das AKI definiert und erläutert welche Kriterien zur Diagnose in der vorliegenden Arbeit herangezogen wurden. Es werden die

pathophysiologischen Grundlagen eines AKI erläutert sowie mögliche Risikofaktoren für das Auftreten im Rahmen einer HTX im Kindesalter beleuchtet. Letztlich werden diagnostische und therapeutische Maßnahmen umrissen sowie präventive Strategien aufgezeigt. Anschließend werden alle Abschnitte einer HTX aufgegriffen, welche eine potenzielle Assoziation mit dem Auftreten eines AKI nach HTX aufweisen. Zunächst werden Ursachen beleuchtet, aufgrund derer die Indikationen zur HTX im Kindesalter gestellt wird. Dabei wird gesondert auf die häufigste Diagnose, die dilatative Kardiomyopathie, eingegangen. Weiterhin wird separat das hypoplastische Linksherzsyndrom erläutert, da das Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen Kompetenzzentrum für diese Erkrankung ist und diese überdurchschnittlich häufig behandelt. In chronologischer Reihenfolge wird Organisation und Allokation der Organspende und die mechanische Kreislaufunterstützung zur Überbrückung der Wartelistendauer dargestellt. Die im Anschluss an die HTX begonnene Immunsuppression und die Formen der Abstoßungsreaktionen werden beschrieben. Zuletzt werden die Nachsorge und Langzeitkomplikationen einer HTX im Kindesalter dargelegt.

1.1.1 Akutes Nierenversagen (AKI) nach Herztransplantation (HTX) im Kindesalter

1.1.1.1 Definition des akuten Nierenversagens

In der Literatur wurden bis zum letzten Jahrzehnt über 30 verschiedene Definitionen für ein AKI verwendet (Bellomo, Ronco, Kellum, Mehta & Palevsky, 2004, S. 204–212), was als Ausdruck der Komplexität dieses Symptomkomplexes verstanden werden kann. 2012 wurden die AKIN-, RIFLE- und pRIFLE-Kriterien durch die Organisation *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) zu den KDIGO-Kriterien zusammengefasst.

KDIGO definiert AKI als abrupte Verschlechterung der Nierenfunktion inklusive des akuten Nierenversagens als Unterform des AKI. AKI beschreibt einen breiten Symptomkomplex mit dem Ziel möglichst viele PatientInnen zu identifizieren und eine Graduierung der Ausprägung vornehmen zu können. Bisher war hauptsächlich das akute Nierenversagen bzw. *acute renal failure* (ARF) als maximale Ausprägung einer Nierenschädigung von wissenschaftlichem Interesse, welches als eine glomeruläre

Filtrationsrate (GFR) kleiner als 15 mL/min/1,73m² und/oder durch den Beginn einer Nierenersatztherapie definiert wird (Kellum et al., 2012, S. 22–23). Die Schädigung der Nieren ist jedoch keine Dichotomie zwischen Funktionslosigkeit und vollständiger Funktion, sondern als kontinuierliches Spektrum anzusehen. Es wurde dargelegt, dass auch kleine funktionelle Beeinträchtigungen der Nieren in Form von Veränderungen des Serumkreatinins mit erhöhter Mortalität assoziiert und somit prognostisch bedeutsam sind (Lassnigg et al., 2004, S. 1600; Praught & Shlipak, 2005, S. 269). Ein AKI kann sich als minimale biochemische und strukturelle Veränderungen über geringe Erhöhungen des Serumkreatinins bis hin zu akutem anurischem ARF manifestieren (Devarajan, 2013, S. 34–40).

Tabelle 1 KDIGO-Kriterien für AKI

Grad	Serumkreatinin	Urinausscheidung
1	Anstieg um $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 μ mol/l) oder Anstieg auf das 1,5- bis 1,9-Fache des Ausgangswertes	$< 0,5$ ml/kg KG/h für 6-12 h
2	Anstieg auf das 2,0- bis 2,9-Fache des Ausgangswertes	$< 0,5$ ml/kg KG/h für ≥ 12 h
3	Anstieg auf das $\geq 3,0$ -Fache des Ausgangswertes oder Anstieg auf $\geq 4,0$ mg/dl (353,6 μ mol/l) der Beginn einer Nierenersatztherapie oder bei PatientInnen unter 18 Jahren Abnahme des eGFR auf < 35 ml/min/1,73 m ²	$< 0,3$ ml/kg KG/h für ≥ 24 h oder Anurie für ≥ 12 h

Anmerkung. Aus dem Englischen nach (Kellum et al., 2012, S. 22)
eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KG Körpergewicht.

Die KDIGO-Kriterien beinhalten drei Schweregrade und werden mittels des Anstieges von Serumkreatinin und einer verminderten Urinausscheidung über einen festgelegten Zeitraum definiert (siehe Tabelle 1 KDIGO-Kriterien für AKI). Als Ausgangswert für das Serumkreatinin wird dessen niedrigster Wert innerhalb der letzten drei Monate herangezogen. Die GFR wird mithilfe der Schwartz-Formel berechnet. Bei unbekanntem Serumkreatinin wird eine GFR von 120 ml/min/1,73 m² zugrunde gelegt (Ciccia & Devarajan, 2017, S. 77–78). Die Einstufung sollte immer in den

höchstmöglichen Grad erfolgen, falls sich die Ausprägungen für Serumkreatinin und Urinausscheidung unterscheiden (Kellum et al., 2012, S. 23).

Für die vorliegende Arbeit wurden die KDIGO-Kriterien ausgewählt. Aufgrund der erhöhten Sensitivität durch die Kombination von Serumkreatinin und Urinausscheidung (Ciccia & Devarajan, 2017, S. 78) sowie der erfolgten Validierung für Kinder (Lex et al., 2014, S. 205; Selewski et al., 2014, S. 1487; Sutherland et al., 2015, S. 556) eignen sie sich für pädiatrische Studien.

1.1.1.2 Pathophysiologie

So klar die Definition des AKI erscheint, so unverstanden ist bisher die Pathophysiologie des AKI. Das Verständnis der Entstehung ist jedoch essentiell für das Erkennen möglicher Risikofaktoren sowie der Entwicklung therapeutischer und präventiver Strategien.

Die Niere ist ein Organ, welches sich durch eine hohe Stoffwechselaktivität, energieabhängige Transportprozesse und eine hochgradige Perfusion auszeichnet. Aufgrund dieser Eigenschaften wurde die Entstehung eines AKI im Rahmen kardiochirurgischer Operationen vor allem einer Minderperfusion des Organs zugeschrieben (Bellomo, Kellum & Ronco, 2012, S. 756; Herold, 2016, S. 640). Neuere wissenschaftliche Erkenntnisse charakterisieren die Pathophysiologie des mit kardiochirurgischen Eingriffen assoziierten AKI jedoch als einen komplexen multifaktoriellen Prozess (Ostermann & Liu, 2017, S. 305; Saotome, Ishikawa, May, Birchall & Bellomo, 2010, S. 539) (siehe Abbildung 1 Übersicht Pathophysiologie eines AKI).

Der Grund für die starke Energieabhängigkeit des renalen Stoffwechsels, welche mit hoher Perfusion einhergeht, sind die Transportaktivitäten der proximalen Tubuli. Diese sind für 90% des Sauerstoffbedarfs der gesamten Nieren verantwortlich. Mangelnde Sauerstoffversorgung führt konsekutiv über eine verminderte Produktion des Energieträgers ATP zu einer mangelhaften Energieversorgung (Welch, 2006, S. 1004). Da die Transportaktivitäten hauptsächlich für den Energieverbrauch der Nieren verantwortlich sind, wird dieser zuerst vermindert. Über einen Rückkopplungsmechanismus, das tubuloglomeruläre Feedback, führen die verminderten Transportaktivitäten zu einer Verengung des zuführenden Blutgefäßes der

funktionellen Einheiten der Niere, dem Glomerulum. Durch den verminderten Blutzufuhr wird das Ausmaß an notwendigen Transportaktivitäten gesenkt, führt jedoch zu einer verminderten Menge an filtriertem Blut. Somit kann die Verminderung der GFR als Schutzmechanismus bei mangelndem Sauerstoffangebot angesehen werden (Gumbert et al., 2019, S. 180–204; Ostermann & Liu, 2017, S. 309). In der Genese des AKI bzw. des mangelnden Sauerstoffangebots spielen hämodynamische, inflammatorische und nephrotoxische Faktoren eine Rolle. Sie beeinflussen sich gegenseitig und weisen Überschneidungspunkte bzw. gemeinsame Endstrecken auf.

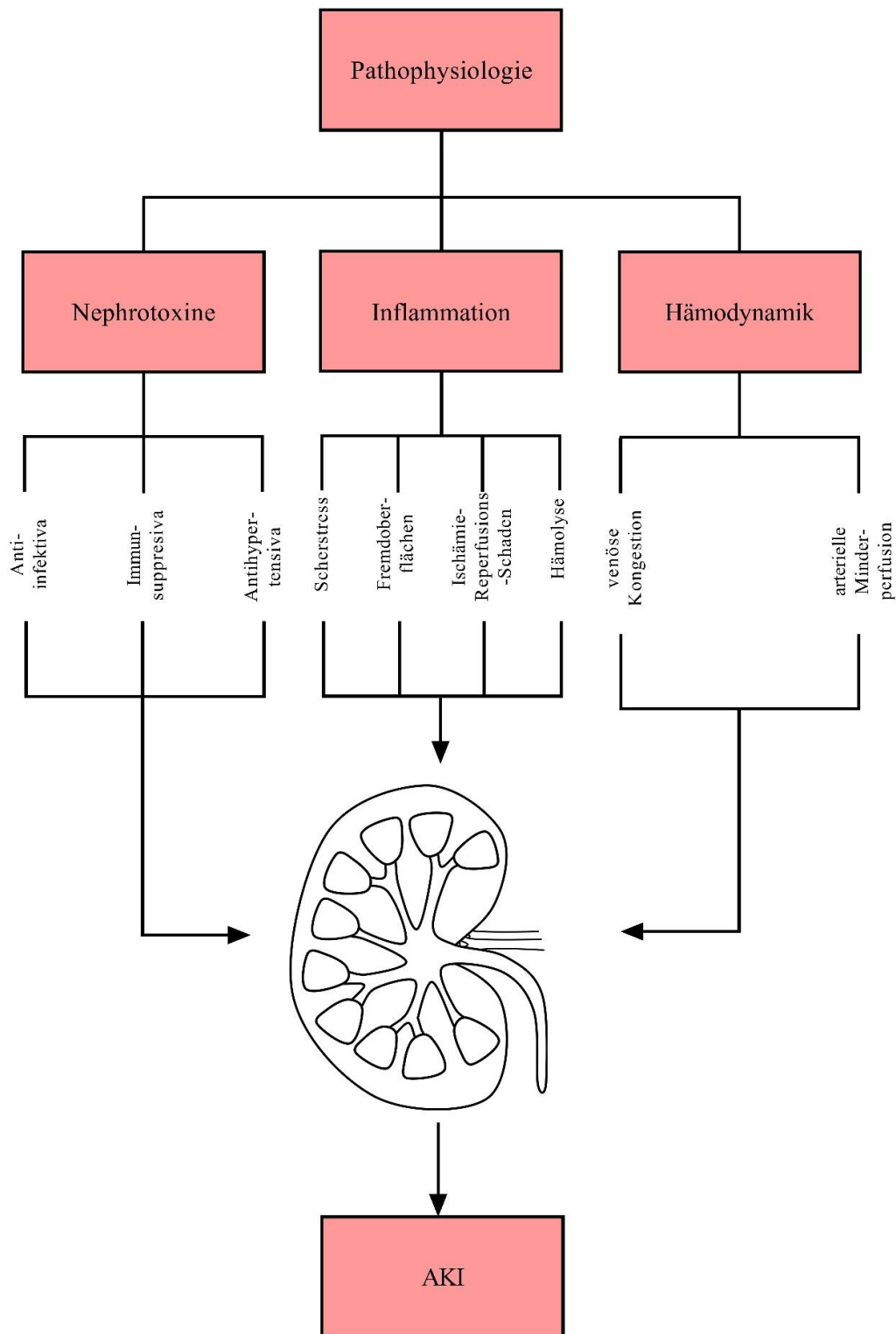
Hämodynamische Faktoren stellen eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie des AKI dar, da eine inadäquate Perfusion der Nieren aufgrund von Hypovolämie bzw. geringem intravaskulär zirkulierendem Volumen und verminderter kardialer Auswurfleistung häufig bei HTX insbesondere durch die Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) auftreten (Hoste, Kellum & Lameire, 2016, S. 1836). Der renale Blutfluss (RBF) beträgt 20% des Herzzeitvolumens (Ostermann & Liu, 2017, S. 306) und ist somit direkt abhängig vom Volumenstatus und der kardialen Auswurfleistung. Die GFR gilt dabei als Maß der globalen Nierenfunktion und kann somit zur Diagnosestellung eines AKI herangezogen werden. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte dargelegt werden, dass eine renale Minderperfusion allein keine ausreichende Erklärung für das Auftreten von AKI liefert (Saotome et al., 2010, S. 539). Trotz einer Verminderung des RBF auf 20% für eine Dauer von zwei Stunden, eine typische Situation bei Operationen mit Einsatz der HLM, erholte sich die Nierenfunktion innerhalb von 24 Stunden vollständig (Saotome et al., 2010, S. 535–536). Die ischämische Schädigung der Niere aufgrund von Minderperfusion konnte somit bislang nicht wissenschaftlich als Hauptursache des AKI belegt werden.

Neuere Erkenntnisse verschieben die Aufmerksamkeit weg von der arteriellen Minderperfusion hin zur venösen Stauung als wichtigste hämodynamische Variable bezüglich der Pathophysiologie des AKI (Fuhrman & Kellum, 2017, S. 63; Gambardella et al., 2016, S. 803; Winton, 1931, S. 61). In mehreren großangelegten Studien konnte eine Assoziation zwischen erhöhtem zentralvenösem Druck (ZVD) und verminderter eGFR bzw. erhöhtem Serumkreatinin gezeigt werden, wobei der ZVD als Maß für die venöse Kongestion verwendet wurde (Damman et al., 2009, S. 584–585; Mullens et al., 2009, S. 592–593). Im Gegensatz dazu korrelierten hämodynamische

Variablen der Herzleistung z.B. *pulmonary capillary wedge pressure* (PCWP) bzw. Nachlast z.B. totaler peripherer Widerstand (TPR), nicht mit der eGFR (Mullens et al., 2009, S. 592; Nohria et al., 2008, S. 1270). Dies impliziert, dass der ZVD eine bisher unterschätzte Triebkraft des AKI ist. Unterstützt wird dies durch tierexperimentelle Erkenntnisse, die zeigen, dass eine Erhöhung des ZVD den renalen Blutfluss und somit die GFR stärker vermindert als ein vergleichbarer Abfall des arteriellen Drucks (Winton, 1931, S. 61). Neben den hämodynamischen Einflussfaktoren spielen auch inflammatorische Prozesse eine entscheidende Rolle in der Genese des AKI (Bonventre & Weinberg, 2003, S. 2200–2202; Ostermann & Liu, 2017, S. 308–309; Rosner & Okusa, 2006, S. 23–24). Im Rahmen einer HTX treten vielfältige Reize auf, welche eine systemische inflammatorische Reaktion hervorrufen können. Gewebetrauma durch den chirurgischen Eingriff, ischämischer Reperfusionsschaden, Endotoxämie und der Kontakt zu Fremdoberflächen sowie der Scherstress während der extrakorporalen Zirkulation können diese Reaktion auslösen (Mariscalco, Lorusso, Dominici, Renzulli & Sala, 2011, S. 1540; Paparella, Yau & Young, 2002, S. 232–236). Die Aktivierung des Immunsystems stellt eine adäquate Reaktion auf lokale Verletzungen oder Infektionen dar, schadet dem Organismus jedoch bei systemischem Auftreten. Insbesondere die Nieren scheinen suszeptibel für derartige Verletzungen durch lokale Störungen der Mikrozirkulation, aufgrund des geringeren Blutflusses im Nierenmark bzw. der relativen Ischämie, welche für das Funktionieren des Gegenstromprinzips und der somit energiesparenden maximalen Harnkonzentrierung maßgeblich ist (Paparella et al., 2002, S. 232–236).

Weiterhin trägt zur Genese des AKI nach HTX die Exposition gegenüber nephrotoxischen Substanzen bei. Dies sind zum einen diverse, jedoch für eine HTX unverzichtbare Medikamente z.B. Antiinfektiva, Immunsuppressiva etc. und zum anderen durch Hämolysen freigesetzte erythrozytäre Bestandteile im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation. Die Rollerpumpen der HLM verursachen ein mechanisches Trauma der Erythrozyten (Wright, 2001, S. 346). Aus den hämolysierten Erythrozyten wird Hämoglobin, Häm und Eisen freigesetzt, welche zu oxidativem Stress sowie Vasokonstriktion führen können. Folglich trägt Hämolysen bei Einsatz der HLM zur Genese von AKI bei (Billings, Ball, Roberts & Pretorius, 2011, S. 1480–1487).

Abbildung 1 Übersicht Pathophysiologie eines AKI



Schematische Darstellung der Einflussfaktoren der Entstehung eines AKI. Zunächst werden die Kategorien Nephrotoxine, Inflammation und Hämodynamik aufgeführt. Diese untergliedern sich in einzelne Einflussfaktoren mit exemplarischen Aufzählungen. Die Kombination aus Einflussfaktoren mündet in ein AKI. Zur Vereinfachung wurde auf sich schneidende Pfeile verzichtet.
 AKI acute kidney disease.

Die bereits zuvor erwähnte nephrotoxische Medikation ist im Kontext einer HTX meist unvermeidbar, da vor allem die Immunsuppression eine Voraussetzung für eine Transplantation darstellt. Zu den häufig angewendeten Immunsuppressiva zählen die Calcineurininhibitoren Ciclosporin A und Tacrolimus. Diese Medikamente rufen eine systemische und renale Vasokonstriktion hervor. Vermittelt werden diese Effekte über die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und sympathischen Nervensystems. Letztendlich resultieren diese Veränderungen in einer endothelialen Dysfunktion, arterieller Hypertonie und Beeinträchtigung der Nierenfunktion. (Hošková, Málek, Kopkan & Kautzner, 2017, S. 169–170) Zur Induktion der Immunsuppression kommen Glukokortikoide zum Einsatz, welche zur Entstehung von arterieller Hypertonie beitragen können. Dabei betrifft der gefäßschädigende Effekt arterieller Hypertonie auch die renalen Gefäße (Patel et al., 2017, S. 266). Zur Behandlung von herztransplantierten PatientInnen gehört außerdem eine adäquate Analgesie. Zur Einsparung von Opioiden hinsichtlich ihres großen Abhängigkeitspotenzials werden Cyclooxygenase-Inhibitoren verabreicht. Diese Medikamente greifen in den Prostaglandinstoffwechsel ein, welcher an der Regulation der renalen Perfusion beteiligt ist. Wird die Synthese der vasodilatatorisch wirkenden Prostaglandine inhibiert, kann die Nierenfunktion aufgrund reduzierter Perfusion beeinträchtigt werden (Karow & Lang-Roth, 2019, S. 574–576).

Des Weiteren ist zur perioperativen Prophylaxe als auch zur Vermeidung und Bekämpfung postoperativer Komplikationen eine große Auswahl von Antiinfektiva notwendig. Zu häufig angewendeten nephrotoxischen Antibiotika zählen Aminoglykoside, Tetracykline, Glykopeptide, Cotrimoxazol, Daptomycin und Colistin (Karow & Lang-Roth, 2019, S. 779–830). Das nephrotoxische Potenzial beruht auf der Anreicherung des Wirkstoffes in der Nierenrinde aufgrund von tubulärer Rückresorption. Das Ausmaß der Schädigung schwankt zwischen eingeschränkter Nierenfunktion bis zur akuten Tubulusnekrose mit konsekutivem AKI (Karow & Lang-Roth, 2019, S. 807). Im Kontext der HTX können bakterielle oder virale Infektionen auftreten. Zur Prophylaxe und Behandlung viralen Infektionen werden vor allem potente antivirale Wirkstoffe gegen Herpesviren eingesetzt. Nephrotoxische Nebenwirkungen weist z.B. Aciclovir auf, da es im renalen Tubulussystem auskristallisieren kann (Karow & Lang-Roth, 2019, S. 833–841). Als letzte wichtige

Gruppe des Antiinfektiva gilt es die Antimykotika zu erwähnen, welche für die Prävention und Therapie von oftmals opportunistischen Mykosen wesentlich sind z.B. Amphotericin B. Dieses wirkt toxisch auf die Tubuli und führt zu renaler Vasokonstriktion mit den oben aufgeführten Folgen. Mittlerweile konnte durch eine veränderte Galenik das nephrotoxische Potenzial vermindert werden (Karow & Lang-Roth, 2019, S. 858–867). Die beschriebenen Medikamente stellen lediglich eine Auswahl aus den tatsächlich angewendeten Pharmaka dar, verdeutlichen jedoch den Konflikt zwischen Notwendigkeit bzw. Alternativlosigkeit und Wissen um deren nephrotoxische Nebenwirkungen.

Zusammenfassend ist die Niere im Kontext einer HTX vielfältigen schädigenden Reizen ausgesetzt, welche zum Teil unvermeidbar sind. Das Geschehen ist multifaktoriell und hochkomplex. Letztlich konnte jedoch bisher kein einziger Mechanismus als Hauptverantwortlicher erkannt bzw. ausreichend wissenschaftlich belegt werden.

1.1.1.3 Risikofaktoren

Die Komplexität der Pathophysiologie findet Ausdruck in der Vielzahl an möglichen Risikofaktoren, die zur Entstehung eines AKI beitragen könnten. Zahlreiche mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von AKI nach HTX konnten identifiziert werden. Die Komplexität des Eingriffs ebenso wie die Heterogenität der PatientInnen zeigt sich in den widersprüchlichen Ergebnissen. Variablen, welche in einer Untersuchung als Risikofaktoren identifiziert wurden, wiesen in anderen Studien einen protektiven Charakter auf. Es kann zwischen beeinflussbaren und nicht beeinflussbaren Risikofaktoren unterschieden werden.

Unbeeinflussbar sind demographische Variablen z.B. Alter und Geschlecht, die Diagnose und die vorbestehende Nierenfunktion. Ein geringes Alter, vor allem unterhalb eines Lebensjahres, war in einer Vielzahl von Publikationen mit einer erhöhten Inzidenz von AKI assoziiert (Aydin et al., 2012, S. 1590–1592; Cardoso et al., 2016, S. 102; Chiravuri et al., 2011, S. 880; Li et al., 2011, S. 1493–1499; Sethi et al., 2011, S. 529). Ursächlich diskutiert wird hierfür, die in jungem Alter noch nicht vollständig entwickelte Nierenfunktion mit entsprechend veränderter renaler Hämodynamik. Außerdem sind zu Beginn des Lebens höhere Kreatininwerte im Plasma

aufgrund unreifer und vermehrt durchlässiger vaskulärer sowie tubulärer Strukturen zu erwarten (Guignard & Drukker, 1999, S. 1–4). Die GFR standardisiert auf die Körperoberfläche erreicht erst im Alter von ein bis zwei Lebensjahren Werte, welche mit Werten von Erwachsenen vergleichbar sind (Guignard, Torrado, Cunha & Gautier, 1975, S. 270–271). Geringes Körpergewicht und -größe wurden ebenso als Risikofaktoren identifiziert (Cardoso et al., 2016, S. 101; Li et al., 2011, S. 1493–1499), da diese von geringem Alter bedingt sind, können sie als Ausdruck dessen gewertet werden. Es gilt zu berücksichtigen, dass das Körpergewicht sich auf die Ermittlung der Nierenfunktion auswirkt, da die Kreatininclearance als Maß der Nierenfunktion herangezogen wird und dessen Höhe von der Muskelmasse abhängig ist. Der Zusammenhang zwischen Höhe des Serumkreatinins und dem Risiko für das Auftreten eines AKI konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden. Ein kleiner Wert des Serumkreatinins kann einerseits ein Risikofaktor sein (Aydin et al., 2012, S. 1590–1592; Cardoso et al., 2016, S. 101), da dieser Wert auf eine geringere Muskelmasse bzw. einen mangelhaften Ernährungszustand hindeutet und somit Zeichen einer kardialen Kachexie sein kann. Ein erhöhter Wert des Serumkreatinins wurde andererseits als Risikofaktor ermittelt (Fortrie et al., 2016, S. 1742). Dies weist auf eine vorgeschädigte Niere hin, welche suszeptibel für ein AKI ist. Die Diagnose eines angeborenen Herzfehlers (*congenital heart defect*; CHD) scheint mit einer Risikoerhöhung für das Auftreten eines AKI verbunden zu sein (Tang, Du & L'Ecuyer, 2011, S. 434). Mögliche Ursachen sind eine längere Dauer der extrakorporalen Zirkulation aufgrund schwieriger anatomischer Verhältnisse und eventuell multipler Voroperationen. Die oben aufgeführten Attribute sind den PatientInnen immanent und somit nicht beeinflussbar. Deren Kenntnis können jedoch zur Risikostratifizierung und frühzeitigen Diagnosestellung beitragen.

Beeinflussbare Risikofaktoren finden sich in der innerhalb der Operation selbst und in weiteren therapeutischen Maßnahmen. Das Risiko für ein AKI birgt vor allem der Einsatz der HLM, welcher jedoch obligatorisch ist. Beeinflussbar ist, bis zu einem gewissen Grad, die Dauer (Cardoso et al., 2016, S. 101; Chiravuri et al., 2011, S. 880; Sethi et al., 2011, S. 529). Li et al. (2011) konnten sogar einen linearen Zusammenhang zwischen der Dauer der Anwendung der HLM und der prozentualen Inzidenz von AKI unter den PatientInnen demonstrieren. Maschinelle Beatmung, Einsatz von

Vasopressoren bzw. Inotropika und Anwendung von mechanischer Kreislaufunterstützung stellen präoperative beeinflussbare Risikofaktoren dar (Chiravuri et al., 2011, S. 880; Tang et al., 2011, S. 434). Die Studienlage zum Einfluss des Einsatzes von Inotropika ist uneindeutig. MacDonald et al. (2016) konnten einen protektiven Effekt des präoperativen Einsatzes von Inotropika/Vasopressoren (Dopamin, Dobutamin, Milrinon, Adrenalin, Noradrenalin) zeigen. Erklärt wird dies möglicherweise durch ein verstärktes Monitoring und präzisere Volumentherapie sowie eine größere hämodynamische Stabilität. Die Variable des präoperativen Einsatzes von Inotropika/Vasopressoren erfasst keine PatientInnen, welche aufgrund *failing fontan* mit erhaltener Ventrikelfunktion zur HTX gelistet sind. Diese PatientInnengruppe ist schwer krank, Inotropika/Vasopressoren haben jedoch kaum therapeutischen Nutzen für die Folgeerkrankungen z.B. plastische Bronchitis, Eiweißverlustenteropathie des *failing fontan* (MacDonald et al., 2016, S. 674, S. 676). Im Gegensatz dazu konnten zwei Publikationen eine signifikante Risikoerhöhung für das Auftreten eines AKI bei Einsatz von Inotropika/Vasopressoren zeigen (Sethi et al., 2011, S. 531; Tang et al., 2011, S. 434). Im gegebenen Fall könnte deren Einsatz als Zeichen der Schwere der Erkrankung gedeutet werden. Dies könnte ebenso für das bei maschineller Beatmung erhöhte Risiko für das Auftreten eines AKI als Erklärungsansatz dienen (Chiravuri et al., 2011, S.880; MacDonald et al., 2016, S. 674; Tang et al., 2011, S. 434). Weitere Risikofaktoren sind die nephrotoxische Medikation (siehe 1.1.1.2) und der Einsatz von mechanischer Kreislaufunterstützung (siehe 1.1.2.3).

Die wissenschaftliche Evaluierung potenzieller Risikofaktoren für das Auftreten eines AKI nach einer HTX im Kindesalter haben zum besseren Verständnis des Geschehens beigetragen. Jedoch können anhand dieser, zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse, welche aus kleinen Kohorten und oft aus einzelnen Zentren oder Registern stammen, keine abschließenden Rationales abgeleitet werden. Die bisherigen Analysen können nicht die in hohem Maße komplexe Interaktion zwischen den einzelnen Risikofaktoren erklären. Weitere Forschung erscheint notwendig.

1.1.1.4 Diagnostik und Therapie

Trotz der Erkenntnisse über mögliche Risikofaktoren, ist die HTX im Kindesalter ein Hochrisikoeingriff für das Auftreten eines AKI (MacDonald et al., 2016, S. 677), für welches bislang präventive Strategien fehlen. Diese Problematik kann antizipiert

werden, indem die PatientInnen von Beginn an engmaschig überwacht werden. Dadurch kann das Fehlen von Ausgangswerten der Laborparameter zur Diagnosestellung vermieden und eine gezielte Abgrenzung zu vorbestehender *chronic kidney disease* (CKD) erreicht werden. Außerdem verkürzen regelmäßige Kontrollen die Dauer bis zur Diagnosestellung und verbessern deren Genauigkeit (Kellum et al., 2012, S. 31).

Die Diagnose wird anhand der KDIGO-Kriterien durch den laborchemischen Nachweis eines Anstiegs des Serumkreatinins und/oder dem Nachweis einer verminderten Urinausscheidung innerhalb eines festgelegten Zeitraums gestellt (siehe 1.1.1.1). Die folgenden diagnostischen Schritte umfassen die Überprüfung der aktuellen Medikation und deren Dosierung, körperliche und (Kellum et al., 2012, S. 29) laborchemische Untersuchungen (Kellum et al., 2012, S. 30) sowie ggf. ein erweitertes hämodynamisches Monitoring (Kellum et al., 2012, S. 29). Dies dient der Abschätzung möglicher Ursachen und der Gradeinteilung des AKI sowie der Einschätzung des Volumenstatus der PatientInnen.

Die Ursachensuche lässt sich nach einer HTX auf den kardiochirurgischen Eingriff insbesondere aufgrund des Einsatzes der HLM und die damit verbundenen Risikofaktoren wie z.B. eine Hypovolämie aufgrund einer Blutung, die Administration von nephrotoxischen Immunsuppressiva und Vasopressoren begrenzen (Kellum et al., 2012, S. 26), da die Exposition gegenüber den vorgenannten nephrotoxischen Reize im Kontext einer HTX einen gleichzeitig auftretende andere Ursache unwahrscheinlich werden lässt (Bellomo et al., 2012, S. 759).

Therapeutisch stehen supportive Maßnahmen wie Volumentherapie, Ernährung und Infektionskontrolle im Vordergrund. Diese sollen einer weiteren Schädigung der Nieren vorbeugen und die Erholung der Nierenfunktion erleichtern. Als Ultima Ratio kann die Indikation für verschiedene Nierenersatzverfahren gestellt werden. Zusammenfassend ist für die Therapie des AKI ein umfassendes Spektrum an intensivmedizinischen Maßnahmen verfügbar und notwendig. Dabei sind viele Entscheidungen sorgfältig abzuwägen, da harte Entscheidungskriterien bislang nicht wissenschaftlich determiniert werden konnten. Kausale Therapiemöglichkeiten des AKI sind bisher nicht bekannt, daher kommt der Prävention und dem Management der auslösenden Grunderkrankung sowie den Komplikationen des AKI eine besondere Bedeutung bei. (Brienza, Giglio,

Marucci & Fiore, 2009, S. 2085–2087; Jörres, Hasper & Oppert, 2016b, S. 1933–1940; Kaushal & Shah, 2014, S. 877–881; Kellum et al., 2012, S. 37–49)

1.1.1.5 Prävention

Die Prävention des AKI gelingt vor allem durch eine exakte Stratifizierung des Risikos, wodurch eine frühzeitige Intervention im Sinne der Sekundärprävention ermöglicht wird. Präventive Strategien setzen sich aus medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen zusammen.

Die Vermeidung von nephrotoxischen Substanzen ist die Grundlage der medikamentösen Prävention. Hierbei lässt sich eine Vielzahl von Wirkstoffen aufzählen. Die wichtigsten Beispiele sind Aminoglykoside, Amphotericin B, Virostatika, Immunsuppressiva, nicht-steroidale Antirheumatika, Angiotensin-Converting-Enzyme- und Angiotensin-Rezeptor-Inhibitoren. Bei unumgänglicher Anwendung der Medikamente sollten pharmakokinetische Besonderheiten bei AKI berücksichtigt werden und eine Anpassung der Dosis an die Einschränkung der Nierenfunktion erfolgen. Außerdem sollte die Indikation zur Applikation von Diuretika nur bei vorliegender Volumenüberladung gestellt werden (Joannidis et al., 2017, S. 733–734; Kellum et al., 2012, S. 50–52).

Eine große wissenschaftliche Anstrengung wurde unternommen, um präventive und/oder therapeutische Wirkstoffe für das AKI zu identifizieren. Trotz einer Fülle untersuchter Substanzen konnten bisher nur ungenügende wissenschaftliche Evidenz erreicht werden, welche keinen routinemäßigen Einsatz erlaubt. Dementsprechend wird vom Einsatz vasodilatatorischer Wirkstoffe (Fenoldopam, Dopamin, natriuretischen Peptide), N-Acetylcystein, Selenium, Erythropoetin, Steroiden, Acetaminophen und Levosimendan abgeraten (Joannidis et al., 2017, S. 735–739; Kellum et al., 2012, S. 70–71, 2012, S. 53–58; Leow et al., 2018, S. 82–83). Erste positive Ergebnisse des Einsatzes zu Aminophyllin (Axelrod et al., 2014, S. 24–25) und Dexmedetomidin (Kwiatkowski, Axelrod, Sutherland, Tesoro & Krawczeski, 2016, S. 130–132) konnten gezeigt werden, die Effekte sind jedoch gering und für ein abschließendes Urteil sind weitere umfassende Untersuchungen notwendig.

Nicht-medikamentöse Maßnahmen sind neben einer optimalen intensivmedizinischen Therapie, der Einsatz der Peritonealdialyse (Bojan, Gioanni, Vouhé, Journois & Pouard, 2012, S. 474–476, S. 478; Kwiatkowski et al., 2015, S. 232–233, S. 235) und die Modifizierung der extrakorporalen Zirkulation an der HLM z.B. höhere Flussraten (Sesheel Kumar et al., 2016, S. 461–465), geringeres Priming-Volumen (Ranucci et al., 2015, S. 122–123).

Die aufgeführten Strategien verfolgen das Ziel eine weitere Reduktion der Nierenfunktion zu verhindern und die Erholung der Nierenfunktion zu erleichtern. Erreicht werden kann dieses Ziel, nach jetzigem Wissensstand, vor allem durch eine stärkere Fokussierung auf eine genaue Kenntnis der Risikofaktoren und eine optimale intensivmedizinische Betreuung der PatientInnen.

1.1.2 HTX im Kindesalter

1.1.2.1 Indikationen

Die Indikation zur HTX wird nicht ausschließlich anhand der vorliegenden Entität gestellt, sondern ist die klinische Entscheidung eines Transplantationsteams unter Berücksichtigung des PatientInnenwillens und stellt eine Abwägung zwischen Nutzen und Risiken dar. Die deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V. nennt folgende pathologische Zustände, welche Anlass zu einer HTX geben können:

- Myokardiales Versagen (systolisch oder diastolisch) im Endstadium
- CHD im terminalen Herz- oder Kreislaufversagen
- Lebensbedrohliche, therapierefraktäre Arrhythmien
- Nicht therapierbare, lebensbedrohliche, obstruierende oder funktionsmindernde kardiale Tumoren
- PatientInnen mit mechanischer Kreislaufunterstützung, die im Verlauf nicht zu entwöhnen sind
- Terminales Transplantatversagen nach vorheriger HTX. (Kozlik-Feldmann et al., 2019, S. 1–18)

Verschiedene Erkrankungen können zu den genannten Zuständen führen, die beiden ersteren werden im nachfolgenden Abschnitt näher erläutert, da sie am häufigsten sind.

Ein myokardiales Versagen bzw. eine Herzinsuffizienz im Kindesalter kann durch strukturelle oder funktionelle Herzerkrankungen verursacht werden. Zu funktionellen Herzerkrankungen zählen Kardiomyopathien sowie entzündliche Herzerkrankungen z.B. die Myokarditis. Die Kardiomyopathie ist eine muskuläre Dysfunktion des Herzens aufgrund einer elektrischen und/oder mechanischen Störung des Myokards (Herold, 2016, S. 227). Strukturelle Herzerkrankungen sind angeboren und können unterschieden werden in CHD, welche zu Volumen- oder Druckbelastung führen und komplexen CHD. Zur Volumenbelastung des Herzens führt z.B. ein ventrikulärer Septumdefekt oder ein persistierender Ductus arteriosus Botalli. Eine Druckbelastung wird beispielsweise durch eine Aortenklappenstenose bedingt. Komplexe CHD führen zu einer stark veränderten Zirkulation des Blutes innerhalb des Herzens und teilweise wirkt sich dies auf den Lungenkreislauf aus z.B. beim hypoplastischen Linksherzsyndrom. Letztendlich können all diese genannten pathologischen Zustände in eine terminale Herzinsuffizienz münden, welche eine HTX erfordert. Die zugrundeliegenden Diagnosen treten verschieden häufig auf und verteilen sich unterschiedlich auf die Altersgruppen. Die häufigsten Gründe für eine HTX im Kindesalter sind die dilatative Kardiomyopathie und CHD.

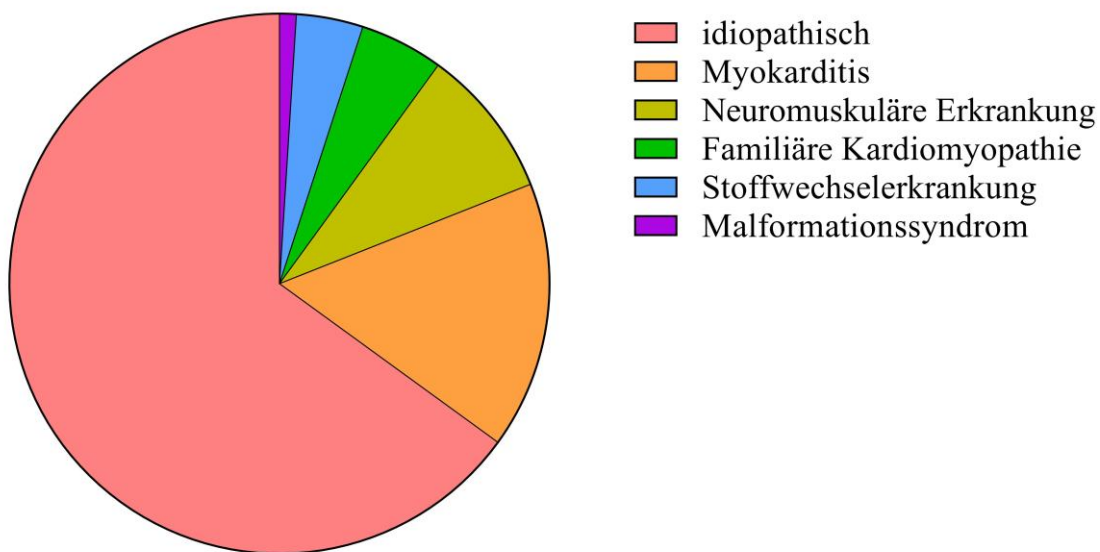
Im Säuglingsalter (<1 Jahr) führen vorrangig CHD zur HTX. Im Kleinkindalter (1 bis 5 Jahre) weisen CHD und die dilatative Kardiomyopathie eine ähnliche Häufigkeit auf. Je älter die Kinder werden, desto häufiger wird aufgrund einer Kardiomyopathie die Indikationen zur HTX gestellt. Die Rate der Retransplantationen steigt zunächst mit dem Alter an und stagniert ab dem Schulalter bei 6 bis 7% (Rossano et al., 2019, S. 1015–1066). Die Indikationsstellung zur HTX ist ein multidisziplinäres Geschehen, welche neben der zugrundeliegenden Diagnose, eine umfassende Diagnostik und einen begleiteten Entscheidungsprozess beinhaltet.

(a) Dilatative Kardiomyopathie

Jährlich erkranken circa 0,57 von 100000 Kindern neu an einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) (Towbin et al., 2006, S. 1870). Trotz der niedrigen Inzidenz ist die DCM die häufigste Kardiomyopathie im Kindesalter (Arola et al., 1997, S. 388) sowie eine der häufigsten Ursache für eine Herzinsuffizienz in Kindesalter (Andrews, Fenton, Ridout & Burch, 2008, S. 80–81). Die Diagnose wird hauptsächlich innerhalb des ersten Lebensjahres gestellt (Towbin et al., 2006, S. 1870) und mittels

Echokardiographie gesichert. Trotz intensiver Diagnostik kann die Ursache oftmals nicht ermittelt werden und daher wird am häufigsten die Ausschlussdiagnose, idiopathische dilatative Kardiomyopathie, gestellt. In circa einem Drittel der Fälle wird eine Ursache (siehe Abbildung 2 Ursachen einer DCM im Kindesalter), am häufigsten eine Myokarditis, gefunden. Darüber hinaus können genetischen sowie äußeren Einflussfaktoren z.B. autoimmune, toxische Prozesse zu einer DCM führen.

Abbildung 2 Ursachen einer DCM im Kindesalter



Übersicht der prozentualen Häufigkeitsverteilung der Ursachen für eine DCM im Kindesalter. 66% aller DCM sind idiopathisch. Bei 34% der PatientInnen gelingt die Identifikation einer Ursache. 16% der PatientInnen erkranken aufgrund einer Myokarditis an einer DCM. Die Identifikation des Erregers bzw. der Ursache der Myokarditis gelingt jedoch nur in Ausnahmefällen. 9% der PatientInnen leiden an einer neuromuskulären Erkrankung. In 80% der Fälle liegt eine Muskeldystrophie Duchenne und in 10% der Fälle eine Muskeldystrophie Becker zugrunde. Weitere 5% der PatientInnen weisen eine familiäre bzw. genetische Kardiomyopathie auf. In 4% der Fälle kann eine Stoffwechselerkrankung als Ursache identifiziert werden. Dies ist in 46% eine mitochondriale Erkrankung, in 24% der Fälle ein Barth-Syndrom und 11% der PatientInnen sind von einem Carnitinmangel betroffen. In 1% der Fälle liegt ein Malformationssyndrom vor. Dies ist in 47% ein Chromosomendefekt und in weiteren 33% ein Alström-Syndrom.

DCM dilatative Kardiomyopathie

(Quelle: Towbin et al., 2006)

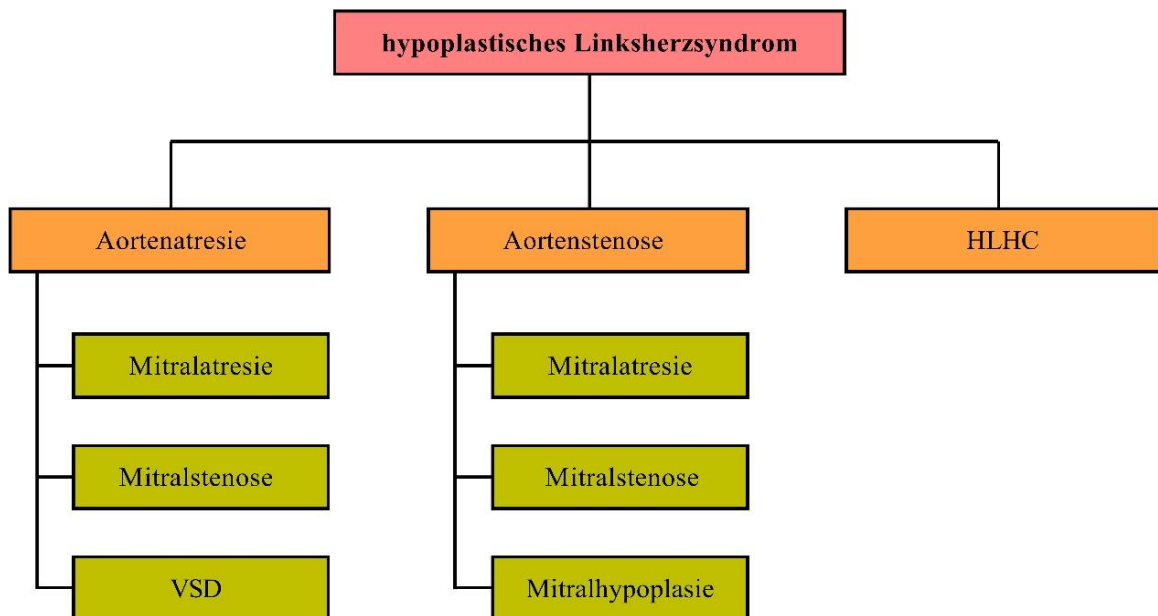
Die schwierige Diagnosestellung ergibt sich aus den unspezifischen Symptomen und dem großen Potenzial zur Kompensation der Herzinsuffizienz. Die Kinder weisen lediglich eine verminderte Leistungsfähigkeit, vermehrte Müdig- und Infektanfälligkeit auf (Koletzko, 2013, S. 355). Eine kausale Therapie der DCM ist derzeit nicht bekannt (Bottner, Fernández, Valenzuela & Romero, 2018, S. 424). Letztlich ist die Herztransplantation, die einzige kurative Option und sollte zur Verbesserung der Lebenserwartung als auch der Lebensqualität angestrebt werden (Anderson, Korner & Selig, 1981, S. 227–229), da die Erkrankung fortschreitet und nahezu immer irreversibel

ist (Bottner et al., 2018, S. 421). Die Überlebensrate ein Jahr nach Diagnosestellung beträgt circa 69% und fünf Jahre nach Diagnosestellung nur noch 54%. Diese schlechte Prognose kann durch eine HTX im Kindesalter maßgeblich verbessert werden (Rossano et al., 2016, S. 1189).

(b) Hypoplastisches Linksherzsyndrom

In Deutschland kommen 1,08% aller Kinder mit einem CHD zur Welt (Lindinger, Schwedler & Hense, 2010, S. 321). Ein hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS) stellt lediglich 1,4% aller CHD dar und ist dennoch die häufigste Todesursache innerhalb der ersten Lebenswoche. Das HLHS umfasst ein Spektrum kardialer Malformationen, charakterisiert durch die schwerwiegende Unterentwicklung des Linksherz-Aorta-Komplexes, bestehend aus Atresie/Stenose/Hypoplasie der Aorten- und/oder Mitralklappe und mit deutlicher Hypoplasie oder völliger Abwesenheit des linken Ventrikels. Die Aorta ascendens und der Aortenbogen sind hypoplastisch, jedoch nicht atretisch (Tchervenkov, Jacobs & Tahta, 2000, S. 172). Die unterschiedlichen Ausprägungsgrade sind Abbildung 3 Ausprägungsgrade des HLHS zu entnehmen.

Abbildung 3 Ausprägungsgrade des HLHS

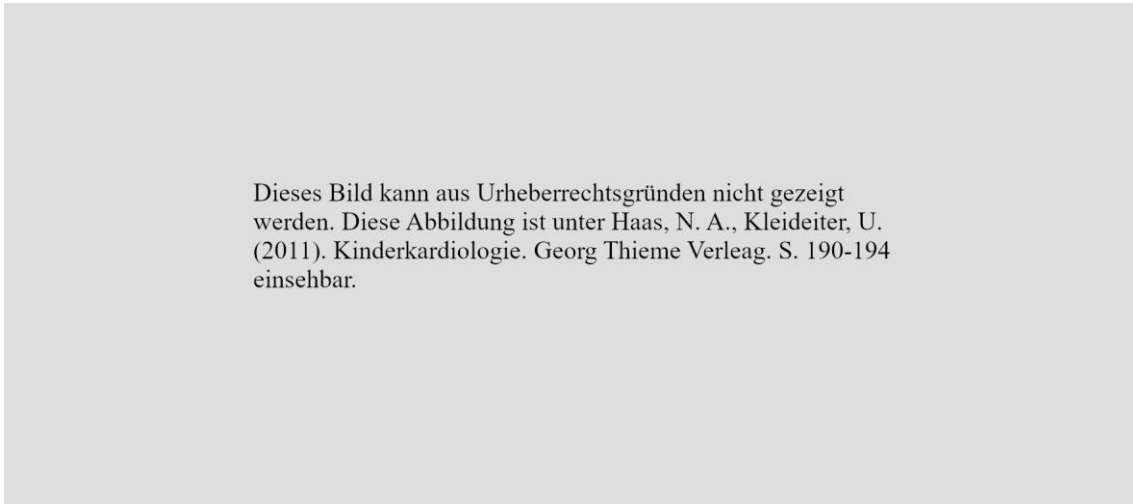


Übersicht zu möglichen Ausprägungsgraden eines HLHS.
 HLHS hypoplastisches Linksherz-Syndrom; HLHC hypoplastisches Linksherz-Komplex; Mitralatresie Mitralklappenatresie; Mitralsstenose Mitralklappenstenose; VSD Ventrikel-Septum-Defekt
 (Quelle: Tchervenkov et al., 2000, S. 172)

Pathophysiologisch ist das linke Herz nicht in der Lage eine systemische Zirkulation aufrechtzuerhalten. Die Perfusion des Körpers und der Koronararterien erfolgt über den offenen Ductus arteriosus Botalli durch das rechte Herz (Rechts-Links-Shunt). Die Kinder werden erst klinisch auffällig, wenn die physiologische postnatale Konstriktion des Ductus arteriosus Botalli in den ersten Lebenstagen einsetzt und der pulmonalarterielle Widerstand in den ersten Lebenswochen sinkt. Je nach Ausprägungsgrad werden die Neugeborenen mit kongestiver Herzinsuffizienz bei Hyperperfusion der Lunge symptomatisch oder es treten lebensbedrohlichen Zustände auf, bei welchen kein ausreichendes Herzzeitvolumen im Körperkreislauf generiert werden kann (Barron et al., 2009, S. 553; Michel-Behnke, Haas, Murin P. & Reich, 2022, S. 3). Diagnostisch ist die Echokardiographie der Goldstandard und ermöglicht eine pränatale Diagnosestellung (Barron et al., 2009, S. 554). Therapeutische Optionen sind die Norwood-Prozedur, die Hybrid-Therapie (Giessen-Prozedur), eine Herztransplantation oder *compassionate care*. Bei *compassionate care* handelt es sich um den Verzicht auf Interventionen und einen begleiteten Sterbeprozess (Michel-Behnke et al., 2022, S. 11), aufgrund einer zur erwartenden Einschränkung der Lebensqualität und relativ hohen Mortalität (Hansen et al., 2012, S. 170; Khairy et al., 2008, S. 87; Said, Dearani, Silversides, Martinez & Drajpuch, 2011, S. 93). Die Norwood-Prozedur setzt sich aus drei Operationen (Barron et al., 2009, S. 556) in der ersten Lebenswoche, im sechsten Lebensmonat und im vierten bis fünften Lebensjahr zusammen. Das Ziel ist es einen passiven venösen Zufluss zur Lunge direkt aus den Venae cavae zu schaffen. Der rechte Ventrikel fungiert als Systemventrikel und wirft oxygeniertes Blut in die plastisch erweiterte Neo-Aorta aus (siehe Abbildung 4 Norwood-Prozedur. Der Körper- und Lungenkreislauf wird nach dem Fontan-Prinzip getrennt (Barron et al., 2009, S. 556–560; Michel-Behnke et al., 2022, S. 7–9). Eine andere therapeutische Möglichkeit ist eine Hybrid-Therapie, die sogenannte Giessen-Prozedur (siehe Abbildung 5 Giessen-Prozedur). Diese ist bei PatientInnen mit Risikofaktoren bzw. Kontraindikationen für die Norwood-Prozedur z.B. Frühgeburtlichkeit, schlechte ventrikuläre Funktion, Trikuspidalklappeninsuffizienz, etc. indiziert (Akintürk et al., 2007, S. 86). Das Ziel dieses Ansatzes ist einerseits die Vermeidung der HLM im Neugeborenenalter für ein verbessertes neurologisches *Outcome* (Akintürk et al., 2007, S. 80–83, S. 86). Andererseits wird Zeit gewonnen für die Stabilisierung der PatientInnen vor weiteren Interventionen, mögliches Wachstum

des linken Ventrikels für eventuelle biventrikuläre Rekonstruktion und die verlängerte sichere Wartezeit für eine HTX (Akintürk et al., 2007, S. 85). Letztendlich besteht immer noch die Möglichkeit einer HTX durch Organspende.

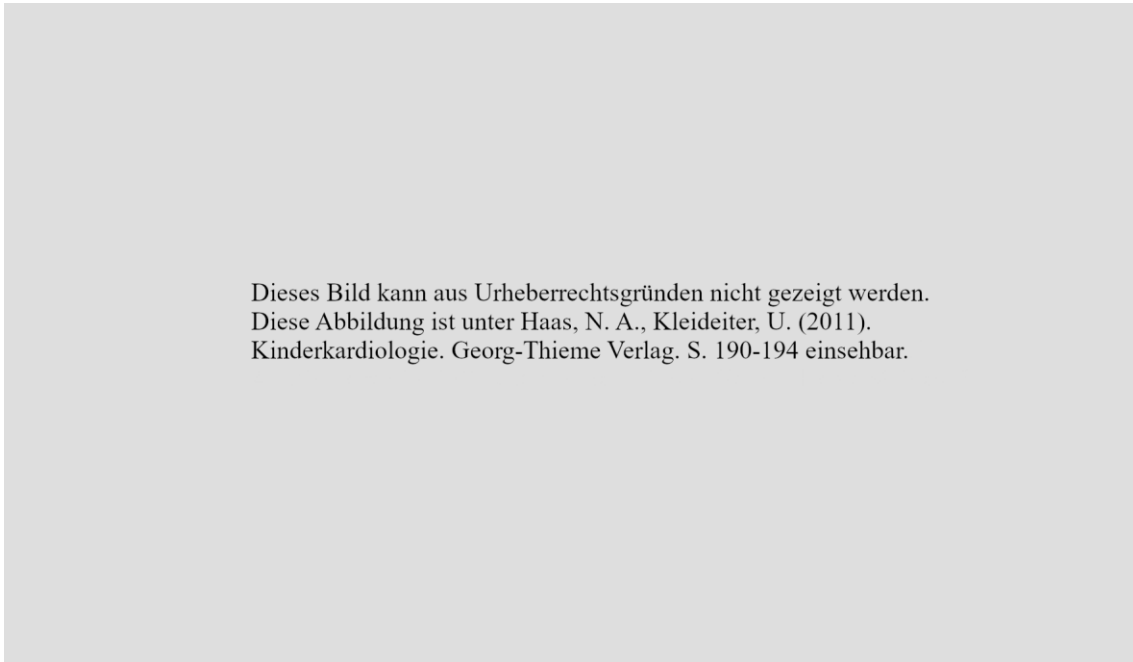
Abbildung 4 Norwood-Prozedur



Schematische Darstellung nach der ersten Operation der Norwood-Prozedur; a Norwood-Operation mit Blalock-Taussig-Anastomose; b Norwood-Operation mit Sano-Shunt. Es erfolgt eine schrittweise Etablierung des anatomisch rechten Ventrikels als Systemventrikel, welcher die gesamte Pumpfunktion des Herzens übernimmt. Der hypoplastische Aortenbogen wird rekonstruiert, mit einer Patchplastik erweitert und an den Pulmonalarterienhauptstamm angenäht, sodass der Auswurf des Systemventrikels in den Aortenbogen erfolgt. Weiterhin wird das atriale Septum entfernt, damit oxygeniertes Blut aus der Lungenstrombahn in den linken Vorhof und anschließend über den anatomisch ursprünglich rechten Vorhof in den Systemkreislauf ausgeworfen werden kann. Der Zustrom von desoxygeniertem Blut in die Lungenstrombahn erfolgt über die gezeigte Blalock-Taussig-Anastomose (a) oder alternativ über einen Sano-Shunt (b). Im zweiten Schritt der Norwood-Prozedur wird die Vena cava superior vom rechten Vorhof abgesetzt und an die Pulmonalarterien angeschlossen. Dies wird im dritten Schritt mit der Vena cava inferior wiederholt. Es entsteht eine komplette Trennung des Körper- und Lungenkreislauf. Der Zustrom in die Lungenstrombahn erfolgt gänzlich passiv. Die Lungenvenen sind zur Vereinfachung nicht mit dargestellt.

(Quelle: Haas & Kleideiter, 2011, S. 190-194)

Abbildung 5 Giessen-Prozedur



Schematische Darstellung des *stage 1* der Giessen-Prozedur mit bilateralem *Banding* der Pulmonalarterien und Stent im Ductus arteriosus Botalli. Es erfolgte eine Stentimplantation in den Ductus arteriosus Botalli, welcher die Versorgung des Systemkreislaufs mit oxygeniertem Blut sicherstellt. Alternativ kann dies durch eine Dauerinfusion mit Prostaglandin E erreicht werden, jedoch eine Hospitalisierung erfordert. Weiterhin wird eine Hyperperfusion der Lungenstrombahn durch die Verkleinerung des Durchschnitts der Pulmonalarterien erzielt. Mit gestrichelter Linie umrandeter Stent zeigt die fakultative Stentimplantation in das Septum zwischen den Vorhöfen. Dies geschieht bei restriktivem Atrium-Septum-Defekt oder bei Restriktion nach Ballonatrioseptostomie zur Gewährleistung des Einstroms des oxygenierten Blutes aus der Lungenstrombahn in den Systemventrikel, welcher dem anatomisch ursprünglich rechten Ventrikel entspricht. Die Lungenvenen sind zur Vereinfachung nicht mit dargestellt. (Quelle: Haas & Kleideiter, 2011, S. 190-194)

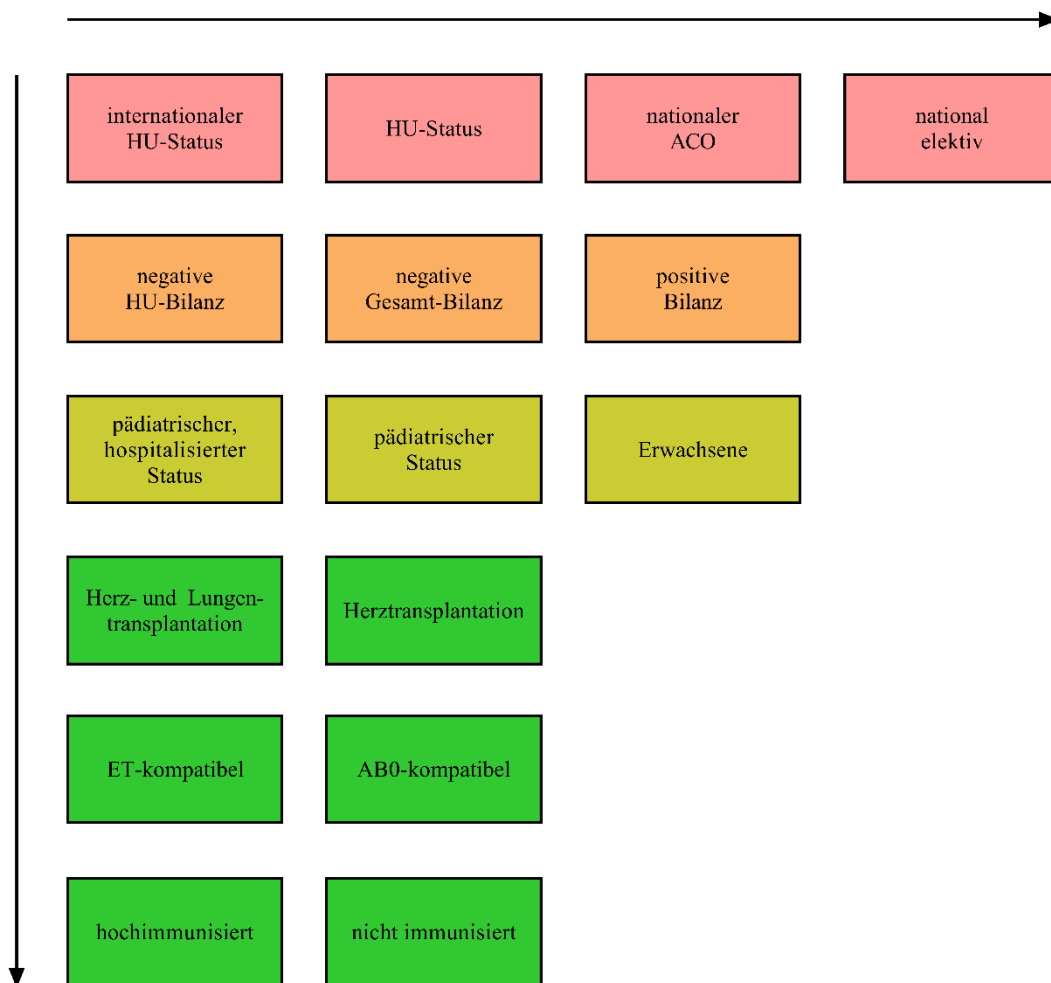
1.1.2.2 Organisation und Allokation einer HTX

Im folgenden Abschnitt wird dargelegt, wie ein Patient möglichst zeitnah ein passendes Spenderorgan erhält, sobald die Indikation zur HTX gestellt worden ist. Die Organspende wird in Deutschland durch das Gesetz über Spende, Entnahme, Übertragung von Organen und Geweben, dem sogenannten Transplantationsgesetz (TPG), geregelt. Das TPG verteilt die Aufgaben einer HTX an die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO), Eurotransplant und die Herzchirurgie des jeweiligen Transplantationszentrums. Die DSO ist die „bundesweite Koordinierungsstelle für die postmortale Organspende in Deutschland“ (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2022). Die Stiftung Eurotransplant ist die Vermittlungsstelle für Belgien, Deutschland, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Slowenien und Ungarn (Eurotransplant International Foundation, 2023). Eurotransplant führt eine Warteliste mit potenziellen Organempfängern. Für die Listung gibt es keine allgemeingültigen Kriterien. Die bundesweite Warteliste wird von den Transplantationszentren nach der Richtlinie der

Bundesärztekammer geführt (Bundesärztekammer [BÄK], zuletzt geändert mit Wirkung 2013). Für eine erfolgreiche Organspende muss der irreversible Hirnfunktionsausfall festgestellt und die Einverständniserklärung zur Organspende eingeholt werden (Deutscher Bundestag, 1997, Zuletzt geändert durch Art. 2 G v. 2017, § 3 Absatz 1 Satz 1–2 TPG). Wenn beide Voraussetzungen erfüllt sind, wird der potenzielle Spender an Eurotransplant gemeldet und die Allokation in die Wege geleitet.

Die Allokation erfolgt mittels des *Eurotransplant thoracic allocation system* (EThAS). Den PatientInnen auf der Warteliste wird nach medizinischer Dringlichkeit und Transplantierbarkeit ein Status zugewiesen. Man unterscheidet zwischen *transplantable* (T) und *not transplantable* (NT). T bedeutet die PatientInnen sollen elektiv transplantiert werden und ist zeitlich unbegrenzt. Neben dem NT-Status, vorübergehend nicht transplantierbar, gibt es den HU-Status. HU bedeutet *high urgent* (hohe Dringlichkeit). Für diesen Status angelegte Kriterien unterscheiden sich national und international. Deutschland selbst hat keine einheitlichen Richtlinien für die HU-Listung. Für pädiatrische PatientInnen gibt es noch zwei weitere Status: *pediatric transplant candidate* und *hospitalized status*. Den pädiatrischen Status erhalten PatientInnen, die jünger als 16 Jahre sind oder sich noch im Wachstum befinden. Die Dringlichkeit zwischen den pädiatrischen PatientInnen differenziert man anhand der Hospitalisierung der PatientInnen, dadurch haben sie Priorität vor den Erwachsenen (Eurotransplant International Foundation, 2017, S. 1–54).

Abbildung 6 Allokationskriterien für HTX



Schematische abstrahierte Darstellung von Allokationskriterien nach dem EThAS. Ein Spenderorgan wird zunächst alloziert, wenn alle Kriterien in der ersten Spalte erfüllt sind. Anschließend wird zunächst in den dunkelgrün markierten Feldern eine Spalte weiter nach links ein Spenderorgan alloziert und dies in absteigender Reihenfolge. Danach wird in der rosa markierten Zeile eine Spalte nach links ein Spenderorgan alloziert. Die übrigen Kriterien sind weiterhin der ersten Spalte zu entnehmen, sowie in absteigender Reihenfolge den dunkelgrün markierten Feldern. Dies erfolgt wie für die ersten Kriterien beschrieben für alle weiteren Kriterien. Nachfolgend ein Beispiel: Ein Spenderorgan wird zuerst hospitalisierten Kindern, welche mit einem internationalen HU-Status für eine kombinierte Herz- und Lungentransplantation gelistet sind, in Ländern, welche eine negative Bilanz im Vergleich von HU-Spenden mit dem Herkunftsland des Organspenders haben und ET-kompatibel sind.

ACO *Approved Combined Organs*; ET *Eurotransplant*; EThAS *Eurotransplant thoracic allocation system*; HU *high urgent*

(Quelle: Eurotransplant International Foundation, 2017, 40, 44-47)

Die Empfänger werden nach medizinischer Dringlichkeit (Status, Zeit auf der Warteliste), Ausmaß der Immunisierung (nur in Deutschland), AB0-Kompatibilität und Spender-Empfänger-Verhältnis zwischen den beteiligten Ländern ausgewählt (siehe Abbildung 6 Allokationskriterien für HTX) Außerdem müssen Anforderungen definiert werden, welche an den Spender bzw. an das Spenderorgan gestellt werden, um eine möglichst passende Organspende zu gewährleisten. Diese Anforderungen beziehen sich auf das Minimum und Maximum der Größe und des Gewichtes des Spenders sowie

die Akzeptanz von erweiterten Spenderkriterien (HBsAG positiv, HBcAG positiv, HCV positiv, CMV-Infektion, Sepsis, Meningitis, maligner Tumor, Drogenabusus) (Eurotransplant International Foundation, 2017). (Eurotransplant International Foundation, 2017, 40, 44-47).

Das Organangebot wird personenbezogen übermittelt und die transplantierenden ÄrztInnen können anhand schriftlicher Parameter beurteilen, ob das Organ für die EmpfängerIn geeignet ist. Bei einer HTX wird eine Gesamtschämiezeit von weniger als vier Stunden angestrebt. Um dies zu realisieren, ist eine sorgfältige Planung des Transportes von PatientInnen und Spenderorgan notwendig. (Scheld, Deng, Hammel & Schmid, 2009, S. 67–68)

1.1.2.3 mechanische Kreislaufunterstützung

Zwischen der Indikationsstellung zur HTX im Kindesalter bis zur tatsächlichen Operation vergeht im Idealfall nur wenig Zeit. Aufgrund des geringen Organangebots kann es jedoch notwendig werden auch längere Zeiträume bis zur HTX zu überbrücken. Sind alle medikamentösen Maßnahmen der Therapie einer terminalen Herzinsuffizienz ausgeschöpft, bleibt nur noch die Möglichkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung. Diese Möglichkeiten haben sich für Erwachsene in den vergangenen Jahren stetig verbessert und erweitert. In der Pädiatrie bleibt dieses Feld weit hinter dieser Entwicklung, mit lediglich zwei speziell für Kinder konstruierten Geräten, zurück. Dem entgegen steht ein gesteigertes Interesse an spezifisch pädiatrischen Geräten, da die Zahl der Kinder mit einer terminalen Herzinsuffizienz die Anzahl der verfügbaren Spenderorgane bei weitem übersteigt (Davies et al., 2008, S. 426–427).

Die Geräte zur mechanischen Kreislaufunterstützung im Kindesalter unterscheiden sich erheblich in Technik, Implantationsort, Nebenwirkungsraten, Einsatzdauer und Indikationen. Die Indikationsstellung zur mechanischen Kreislaufunterstützung im Kindesalter ist schwierig, und wird meist bei Reanimationspflichtigkeit oder terminaler, medikamentös therapierefraktärer Herzinsuffizienz gestellt (Reinhardt, 2007, S. 651 - 652). Die mechanische Kreislaufunterstützung im Kindesalter stellt somit eine Ultima Ratio dar, womit die Überbrückung, auch *Bridging* genannt, zu einem bestimmten Ziel angestrebt wird. Dieses Ziel kann:

- eine Entscheidung zum weiteren Vorgehen (*bridge to decision*),
- ein langfristiger Kreislaufersatz (*bridge to bridge*),
- eine Transplantation (*bridge to transplantation*) oder
- die Erholung des Herzmuskels (*bridge to recovery*)

sein. Die Zielsetzung hängt von der Art des zugrunde liegenden Krankheitsbilds und Dauer der geplanten Kreislaufunterstützung ab, wobei CHD eine besondere Herausforderung darstellen (Michel et al., 2017, S. 10–14). Grundlegend kann zwischen Kurzzeit- und Langzeitunterstützung unterschieden werden. Eine Weiterentwicklung der HLM ist die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) bzw. der *extracorporeal life support* (ECLS). Je nach Kanülierung kann die Funktion von Herz und/oder Lungen für einen kurzen Zeitraum von maximal Wochen übernommen werden. (Tandler et al., 2017, S. 46–53)

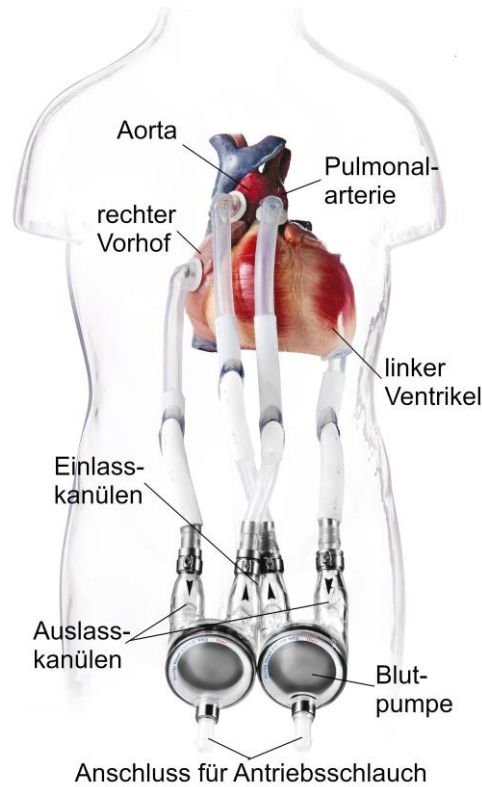
Eine venovenöse Kanülierung dient der Lungenunterstützung und wird als ECMO bezeichnet. Die Unterstützung beider Organe wird als ECLS bezeichnet, wobei die Begriffe ECMO und ECLS im klinischen Alltag zum Teil synonym verwendet werden. Weiterhin ist eine ausschließliche Herzunterstützung durch eine extrakorporal gelegene Zentrifugalpumpe möglich. Die Anwendungsdauer dieser Systeme wird im Wesentlichen von den mit der zunehmender Anwendungsdauer stark ansteigenden Nebenwirkungsraten limitiert, wobei es den schmalen Grat zwischen Thromboseneigung und Blutungsrisiko auszuloten gilt (Burke & McMullan, 2016, S. 1–6; Davies et al., 2008, S. 422–427). Zur Langzeitunterstützung stehen *ventricular assist devices* (VAD) zur Verfügung, welche über einen Zeitraum von Monaten eingesetzt werden können. VADs sind intra- oder extrakorporal gelegene Pumpen, welche die mechanische Herzarbeit übernehmen und den Kreislauf aufrechterhalten. Sie unterscheiden sich im Flussprofil, pulsatil oder kontinuierlich, und vorgenanntem Implantationsort (Fuchs & Netz, 2001, S. 24–54; Potapov, Stiller & Hetzer, 2007, S. 241–253).

Im Gegensatz zu den beschriebenen kurzzeitigen Unterstützungsmöglichkeiten bieten VADs eine Unterstützung über einen Zeitraum von Monaten bis in seltenen Fällen zu Jahren. Speziell für Kinder sind derzeit in Deutschland nur extrakorporale, pneumatisch betriebene Geräte im Einsatz. Am häufigsten wird das BerlinHeart EXCOR verwendet,

welches den rechten, linken oder beide Ventrikel entlasten kann. Das BerlinHeart EXCOR wird in Größen von 10 bis 80 mL bezogen auf das Schlagvolumen angeboten und ist somit das einzige VAD, welches vom Neugeborenen- bis hin zum Jugendalter eingesetzt werden kann (siehe Abbildung 7 Berlin Heart Excor). Das VAD besteht aus einem extrakorporalem „künstlichem Ventrikel“, welcher in zwei Kammern getrennt ist und jeweils die Ein- und Auslasskanülen von mechanischen Klappen begrenzt werden. Eine Kammer ist mit Blut und die zweite mit Luft gefüllt. Die dazwischenliegende Membran wird pneumatisch ausgelenkt und das Blut wird per Verdrängungsprinzip gepumpt. Dafür ist jedoch ein hoher Energieaufwand nötig, welcher einem großen Kompressor mit einem Gewicht von 70 kg erfordert (siehe Abbildung 8 Berlin Heart Excor mit IKUS). Dadurch wird die Mobilität der PatientInnen eingeschränkt. Neben der langjährigen Erfahrung bietet das BerlinHeart EXCOR die einzige langfristige Unterstützungsmöglichkeit und ist somit in vielen Fällen alternativlos. Bei vorliegenden Kontraindikationen für eine HTX kann mittels der Langzeitunterstützung ein transplantationsfähiger Zustand erreicht werden. Thromboembolische Ereignisse sind aufgrund der Heparin-Beschichtung selten ebenso wie infektiöse Komplikationen. (Drews et al., 2017, S. 81–87; Hetzer, Kaufmann & Delmo Walter, 2016, S. 203–208) Für Erwachsene sind derzeit vielfältige VADs mit kontinuierlichem Flussprofil verfügbar, welche durch Axial- oder Zentrifugalpumpen angetrieben werden (Drews et al., 2017, S. 66–87). Die Miniaturisierung dieser Geräte gestaltet sich jedoch schwierig aufgrund besonderer Herausforderungen der kindlichen Anatomie, sodass derzeit keines dieser Geräte für den pädiatrischen Einsatz zur Verfügung steht.

Die mechanische Kreislaufunterstützung im Kindesalter ist ein unverzichtbares Instrument im perioperativen Management der HTX, besitzt jedoch viele Angriffspunkte für Verbesserungsmöglichkeiten.

Abbildung 7 Berlin Heart Excor



Pädiatrischer Torso mit implantiertem BiVAD (Bi-Ventricular Assist Device) zur Unterstützung beider Herzkammern. Die rechtsventrikuläre Unterstützung erfolgt durch die Implantation der Auslasskanüle in den rechten Vorhof und der Einlasskanüle in eine Pulmonalarterie. Der linke Ventrikel wird entlastet durch die Implantation der Auslasskanüle in den Apex des linken Ventrikels und der Einlasskanüle in die Aorta.
(Quelle: modifiziert nach Berlin Heart, mit freundlicher Genehmigung von BerlinHeart)

Abbildung 8 Berlin Heart Excor mit IKUS



Stationäre pneumatische Antriebseinheit IKUS sowie im Hintergrund pädiatrischer Torso mit implantiertem BiVAD. Die Antriebseinheit besteht aus drei Kompressoren und einem Laptop zum Monitoring sowie Steuerung des VADs.
BiVAD *Bi-Ventricular Assist Device*
(Quelle: modifiziert nach Berlin Heart, mit freundlicher Genehmigung von BerlinHeart)

1.1.2.4 Immunsuppression

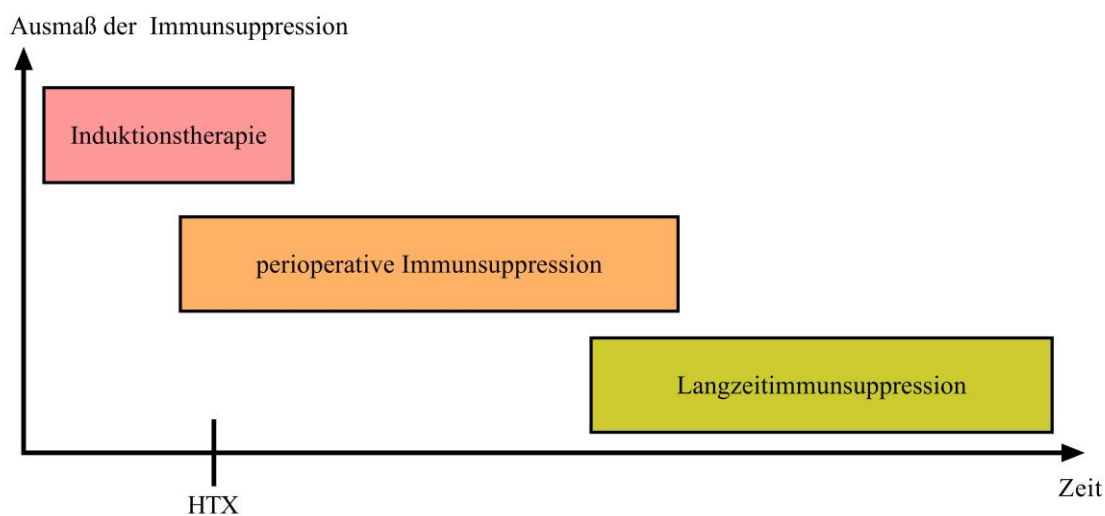
Nach Überbrückung der Wartezeit und erfolgreicher Transplantation wird direkt im Anschluss, zum Teil sogar bereits während der HTX, mit der Immunsuppression begonnen. Sie ist ein wesentlicher Faktor für das Gelingen einer HTX, denn das menschliche Immunsystem ermöglicht zwar das Überleben eines Menschen, verhindert aber den Erfolg einer Organtransplantation. Das Immunsystem ist in der Lage zwischen körpereigenen und -fremd zu unterscheiden und dient dessen Schutz vor Gewebsschädigungen durch Mikroorganismen aus der Umwelt und vor Fehlfunktionen körpereigener Zellen. Das Transplantat wird als körperfremd erkannt und zerstört. Diese Abstoßungsreaktion muss mittels immunsupprimierender Medikamente unterdrückt werden.

Die für eine HTX notwendige Immunsuppression wird in drei Phasen gegliedert. Unmittelbar präoperativ kann mit einer Induktionstherapie begonnen werden. Es schließt sich die obligate Immunsuppression in der frühen Phase nach der HTX an. Die Immunsuppression ist lebenslang notwendig und mündet daher in die dritte Phase der Langzeitimmunsuppression. Die Wirksamkeit und Sicherheit der einzelnen Immunsuppressiva wurde mittels randomisierter kontrollierter Studien für die HTX im Erwachsenenalter belegt. Für pädiatrische HTX sind solche hochqualitativen Studien nicht verfügbar. Die derzeitigen Empfehlungen für die Immunsuppression basieren auf Übertragung von Studienergebnissen erwachsener PatientInnen, retrospektiven Registerdaten und Expertenkonsensus. (Cater, Everitt, Burch & St. Louis, 2019, S. 52–54)

Die Induktionstherapie erfolgt mit dem Ziel eine hyperakute oder akute Abstoßung zu verhindern, indem die initiale Immunantwort moduliert wird. Das Risiko einer Abstoßung ist früh postoperativ besonders hoch, da Ischämie und Reperfusion einen Schaden auslösen, welcher eine Entzündungsreaktion hervorruft. Diese aktiviert das Immunsystems der EmpfängerIn und die Reaktion richtet sich gegen das Transplantat (siehe Abbildung 9 Immunsuppression nach HTX). Angewendet wird die Induktionstherapie in ca. 71% der HTX im Kindesalter (International Society for Heart and Lung Transplantation, 2018). Gründe für den Einsatz sind vorbekannte präformierte HLA-Antikörper oder eine CKD, bei welcher der notwendige Einsatz von nephrotoxischen Immunsuppressiva hinausgezögert werden soll. Drei Substanzgruppen

stehen dafür zur Verfügung: Antithymozytenglobulin, IL-12-Rezeptor-Antagonisten und intravenös applizierte Steroide. Die Induktionstherapie reduziert die Rate an Abstoßungsreaktionen, geht aber mit vermehrten opportunistischen Infektionen durch eine starke Immunsuppression einher. Die Administrationen vorgenannter Medikamente sind nicht obligat. Im Gegensatz dazu werden Steroide bei nahezu jeder HTX eingesetzt und werden daher als obligat angesehen. Die Vorgehensweise ist jedoch nicht einheitlich und Vergleiche sind somit selten. (Cater et al., 2019, S. 56–57; Kozlik-Feldmann et al., 2019, S. 1–18)

Abbildung 9 Immunsuppression nach HTX



Schematische Darstellung der perioperativen Immunsuppression nach Ausmaß und Zeitpunkt der Immunsuppression aufgetragen. Die Immunsuppression kann bereits vor HTX mit einer Induktionstherapie begonnen werden, welche sehr effektiv eine Abstoßung verhindert, aber mit einer hohen Infektionsgefahr einhergeht. Es schließt sich die perioperative Immunsuppression an. Diese beinhaltet häufig Ciclosporin A und Glukokortikoide. Nach der akuten Phase wird eine lebenslange Immunsuppression meist mit einer Zweifachkombination aus Immunsuppressiva durchgeführt.

HTX Herztransplantation

Für eine erfolgreiche Immunsuppression ist immer eine Kombination von Medikamenten notwendig. Dies erlaubt eine Dosisreduktion der einzelnen Medikamente aufgrund der verschiedenen pharmakologischen Angriffspunkte, wodurch die Rate der Nebenwirkungen reduziert werden kann. Für die dauerhafte Immunsuppression stehen folgende Immunsuppressiva zur Verfügung:

- Calcineurininhibitoren: Ciclosporin A, Tacrolimus,
- Zytostatika: Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil,
- *proliferation signal inhibitors* (PSI): Siro- und Everolimus.

Die Calcineurininhibitoren werden zu Beginn bei fast jeder HTX im Kindesalter verwendet (Cater et al., 2019, S. 57–68; International Society for Heart and Lung Transplantation, 2018). Sie greifen in die T-Zell-Signalkaskade ein und inhibieren die Aktivierung und Proliferation von T-Zellen (Hamawy, 2003, S. 277–282). Der Unterschied zwischen Ciclosporin A und Tacrolimus liegt nicht in der Wirkweise, sondern in der jeweiligen Bindungsstelle und dem unterschiedlichen Nebenwirkungsprofil. Ebenso zeigte sich in der kontrollierten, multizentrischen Studie von Grimm et al. (2006) keines der beiden Medikamente bezüglich des Überlebens innerhalb des ersten Jahres nach HTX sowie des Transplantatüberlebens im selben Zeitraum überlegen. Relevante unerwünschte Nebenwirkungen sind die Entwicklung kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hypertriglyceridämie sowie die Lebensqualität beeinträchtigende Erscheinungen wie Tremor oder kosmetische Probleme.

Weiterhin wird das Zytostatikum Mycophenolat-Mofetil in 94% der Fälle verwendet. Mycophenolat-Mofetil inhibiert essentielle Stoffwechselwege der Lymphozyten und unterbindet somit deren Proliferation (Downing, Pirmohamed, Beresford & Smyth, 2013, S. 46–47). Mycophenolat-Mofetil weist im Gegensatz zu den Calcineurininhibitoren keine kardiovaskulären Nebenwirkungen auf. Zum Abbruch bzw. Wechsel der Medikation führen häufig die gastrointestinalen Nebenwirkungen (Nausea, Erbrechen, Diarrhoe und abdominale Schmerzen) (Novartis Pharma, 2022, S. 1–7). Die Verhinderung der Transplantatabstoßung gelingt mit Mycophenolat-Mofetil effektiver als mit Azathioprin, welches ein weiteres, jedoch nur selten eingesetztes Zytostatikum ist (Kobashigawa et al., 1998, S. 507–515).

Die letzte mögliche Medikamentengruppe sind die PSI. Die PSI inhibieren selektiv die über *mechanistic target of rapamycin* (mTOR) vermittelte Signalkaskade, wodurch essentielle Signale für die Proliferation von Lymphozyten unterdrückt werden. Außerdem führen sie zur Favorisierung von regulatorischen T-Zellen gegenüber T-Effektorzellen (Sehgal, 2003, S. 2–3). Im Anschluss der HTX werden sie nur in 1,3% der Fälle aufgrund möglicher Wundheilungsstörungen eingesetzt (Cater et al., 2019, S. 65). Ein Jahr nach der HTX erhalten bereits 10% der herztransplantierten Kinder einen der beiden PSI. PSI können effektiv akute Abstoßungsreaktionen und *cardiac allograft vasculopathy* (CAV) verhindern (Keogh et al., 2004, S. 2697–2700). Von den

PSI erhoffte man sich potente Immunsuppression ohne starke Nephrotoxizität (Lobach, Pollock-Barziv, West & Dipchand, 2005, S. 188). Dies konnte in bisherigen Studienergebnissen nicht bestätigt werden (Eisen et al., 2013, S. 1203–1216; Kobashigawa et al., 2006, S. 1377–1386). Typische Nebenwirkungen, die teilweise auch therapielimitierend sind, sind Proteinurie, Stomatitis aphthosa und Hypertriglyceridämie (Pfizer, Stand 2022, S. 5–7) sowie Thrombozytopenie (Keogh et al., 2004, S. 2697).

Zusammenfassend fehlen standardisierte Protokolle, welche durch Vergleichbarkeit, die Entwicklung von ausgewogenen Therapieschemata unter der Abwägung von Langzeitkomplikationen, Nebenwirkungen, Verträglichkeit und Therapieadhärenz ermöglichen.

1.1.2.5 Nachsorge und Langzeitkomplikationen

Die Optimierung der Immunsuppression eines herztransplantierten Kindes ist der Schlüssel zur Vermeidung von Komplikationen und stellt dabei eine diffizile Balance zwischen zu starker und zu schwacher Immunsuppression dar. Zu geringe Immunsuppression birgt das Risiko der Abstoßung. Eine zu starke Immunsuppression kann zu opportunistischen Infektionen und zu einem erhöhten Risiko für maligne Erkrankungen führen. Weiterhin können eine verstärkte Endorgan-Toxizität bzw. vermehrt Nebenwirkungen der Immunsuppressiva auftreten.

Die Nachsorge nach einer HTX im Kindesalter erfolgt in regelmäßigen, im Verlauf immer größer werdenden Abständen. Sie wird gemeinsam von Kinderkardiologen und dem Transplantationszentrum übernommen. Da Ziel der ambulanten Kontrollen ist eine Abstoßungsreaktion frühzeitig zu erkennen und zu therapieren. Außerdem wird die Immunsuppression evaluiert und hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen überwacht. Dies gelingt durch wiederholte laborchemische und apparative Diagnostik. Weiterhin ist das Beobachten und Begleiten der physischen und psychischen Entwicklung der PatientInnen ein immanent wichtiger Bestandteil der Nachsorge, da die HTX nicht nur eine medizinische, sondern auch psychologische Herausforderung darstellt. Die Gewährleistung einer guten Therapieadhärenz vor allem der Medikamenteneinnahme spielt eine ausschlaggebende Rolle für das Langzeitüberleben der PatientInnen (Kozlik-Feldmann et al., 2019, S. 1–18).

Es wird zwischen der akuten Abstoßung, welche zellulär oder durch Antikörper vermittelt wird, und der CAV unterschieden werden. Die CAV ist eine durch immunologische und nicht-immunologische Faktoren bedingte endotheliale Dysfunktion mit konsekutiven Reparaturvorgängen, welche zur diffusen Einengung der Gefäße des Spenderorgans führen. Die Häufigkeit und Schwere von Abstoßungsreaktionen kann durch neue und potentere Immunsuppressiva vermindert werden (Rossano et al., 2019, S.1015–1066). Bei Verdacht auf eine Abstoßungsreaktion sollte differentialdiagnostisch auch eine Infektion in Betracht gezogen werden, da eine Abstoßung und eine Infektion sich klinisch ähnlich präsentieren können z.B. mit Fieber. Für die Diagnosestellung sind meist invasive Methoden der Probengewinnung notwendig. Die Therapie bzw. Prävention umfasst allgemeine Hygienemaßnahmen, Impfungen und die prophylaktische Verabreichung von antimikrobiellen Substanzen. Die Schnittmenge zwischen Infektionskrankheiten und malignen Erkrankungen bilden die *post-transplant lymphoproliferative disorders* (PTLD). Mit dem Begriff PTLT wird eine „heterogene Gruppe lymphoproliferativer Erkrankungen beschrieben, die im Zusammenhang mit der Immunsuppression nach Transplantation auftreten. Sie reichen von benigner polyklonaler B-Zell-Proliferation bis zu malignen Lymphomen.“ (Orphanet, 2006).

Neben den erläuterten körperlichen sollten die psychologischen Auswirkungen einer lebensbedrohlichen Erkrankung, der Transplantation und die lebenslange Abhängigkeit von immunsuppressiven Medikamenten sowie deren Nebenwirkungen nicht vernachlässigt werden. Bisher hat keine wissenschaftliche Untersuchung den Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen der lebensnotwendigen Immunsuppression und der Lebensqualität der betroffenen PatientInnen exploriert. Bekannt ist jedoch die Verbindung von Medikamentenverträglichkeit und der Therapieadhärenz, wobei das Vorliegen einer Nonadherenz einer der stärksten Risikofaktoren für Mortalität im Langzeitverlauf darstellt (Uzark et al., 2012, S. 882–884). Dennoch schätzt ein Großteil der PatientInnen ihre Lebensqualität als gut ein, obwohl sie im Vergleich mit gesunden Kindern häufiger unter Einschränkungen der physischen, emotionalen und psychosozialen Funktion leiden (Uzark et al., 2012, S. 573–577).

Trotz allem ist die HTX im Kindesalter eine Erfolgsgeschichte mit einem medianen Überleben von fast 25 Jahren bei HTX im Säuglingsalter (Rossano et al., 2019,

S. 1055–1066). Dabei bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass diese Kinder nicht geheilt, sondern chronisch krank sind. Daher stellte die Nachsorge und Behandlung der Langzeitkomplikationen eine der größten Herausforderungen der pädiatrischen Transplantationsmedizin dar.

1.2 FORSCHUNGSFRAGEN

1.2.1 Relevanz von AKI nach HTX

Selbst minimale Veränderungen der Serumkreatinins haben einen substanziellen Einfluss auf die Überlebenschancen von PatientInnen nach herzchirurgischen Operationen. So führt die Erhöhung des Serumkreatinins um 0,3 mg/dL zu einer dreifach erhöhten Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Eingriff (Lassnigg et al., 2004, S. 1600). Die Übertragbarkeit der Erkenntnis auf pädiatrische PatientInnen wird angenommen. Zappitelli et al. (2009) konnten zeigen, dass ein unveränderter Wert des Serumkreatinins in den ersten Tagen nach einem kardiochirurgischen Eingriff im Kindesalter einen hohen negativ prädiktiven Wert für das Auftreten eines AKI hat. Das Vorliegen eines AKI im postoperativen Verlauf einer HTX wirkt sich sowohl kurz- als auch langfristig auf die Komplikationsrate, die Mortalität und die Lebensqualität der PatientInnen aus.

Im unmittelbaren postoperativen Verlauf steigt die Häufigkeit von Komplikationen mit dem Vorliegen eines AKI durch erhöhte Infektanfälligkeit, Volumenüberladung, Elektrolytentgleisungen und pH-Wert-Verschiebungen. Volumenüberladung kann dabei zu einem *low cardiac output syndrome* (Tóth et al., 2012, S. 1984–1990) oder Lungenödem (Jörres, Hasper & Oppert, 2016, S. 1941–1944) führen. Mit steigendem Schweregrad des AKI steigt auch die Wahrscheinlichkeit von PatientInnen eine Komplikation zu erleiden (Tóth et al., 2012, S. 1984–1990). Die negativen Auswirkungen des AKI sind an dem längeren Krankenhausaufenthalt und längeren Beatmungsdauer betroffener PatientInnen verglichen mit PatientInnen ohne AKI zu erkennen (Cardoso et al., 2016, S. 101; Li et al., 2011, S. 1493–1499; MacDonald et al., 2016, S. 674–675). Dies hat ebenso Konsequenzen für die Mortalität, welche bei PatientInnen mit AKI bis zu dreizehnfach erhöht sein kann, im Vergleich zu den nicht von AKI betroffenen PatientInnen (Cardoso et al., 2016, S. 101; Tóth et al., 2012, S. 1989).

Die mangelnde Erholung der Nierenfunktion nach einem AKI ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung verbunden (Hollander et al., 2016, S. 214–215) und tritt mit einer Inzidenz von circa 10% in den ersten drei Jahren nach einem AKI auf (Mammen et al., 2012, S. 528). Das Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung hat einen maßgeblichen Einfluss auf die Lebensqualität und die Überlebenschancen der PatientInnen. Die benannten Implikationen des AKI sind gravierend besonders für pädiatrische PatientInnen, die ihre ganze Lebensspanne noch vor sich haben.

1.2.2 Fragestellung

Wie häufig tritt ein AKI nach HTX im Kindesalter im PatientInnenkollektiv des letzten 14 Jahre auf? Dabei soll differenziert werden zwischen *All-Stage AKI* (KDIGO 1-3), schwerem AKI (KDIGO 2-3) und dialysepflichtigem AKI.

Wie verteilt sich die AKI-Prävalenz über die verschiedenen Altersgruppen? Festgelegt wurden die drei Gruppen: Säuglinge (<1 Jahr), Kleinkinder (1 Jahr bis 6 Jahre) und Schuldkinder (6 Jahre bis 18 Jahre).

Welche Rolle spielt AKI für das Langzeitüberleben der PatientInnen?

Welche Relevanz hat AKI für die langfristige Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz?

- a) Stellen nachfolgende Parameter präoperative Risikofaktoren dar?
 - Medikamentöse Kreislaufunterstützung
 - Mechanische Kreislaufunterstützung
 - Maschinelle Beatmung
 - Potentiell nephrotoxische Medikamente
 - Körperlicher Status/Zustand
 - Indikation zur HTX
 - Dauer der Listung bis zur HTX

- b) Stellen nachfolgende Parameter perioperative Risikofaktoren dar?
 - Bypass-Zeit
 - Aortenklemmzeit
 - Ischämiezeit des Spenderherzens

- Intraoperative Blutproduktgabe
- c) Stellen nachfolgende Parameter postoperative Risikofaktoren dar?
- Mittlerer arterieller Druck (MAP) < 40 mmHg innerhalb ersten 48h postoperativ
 - Höchster ZVD in den ersten 48h postoperativ
 - Diuretika in den ersten 48h postoperativ
 - Antibiotika in den ersten 48h postoperativ
 - Immunsuppressiva
 - Mechanische Kreislaufunterstützung
 - Medikamentöse Kreislaufunterstützung
 - Anwendung von Nierenersatzverfahren

Tritt AKI nach AB0-inkompatibler Herztransplantation häufiger auf?

2 METHODIK

2.1 STUDIENDESIGN

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie, welche am Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen durchgeführt wurde. Es wurden 104 pädiatrische PatientInnen untersucht, welche sich zwischen dem 01.01.2003 und 31.12.2017 einer HTX unterzogen.

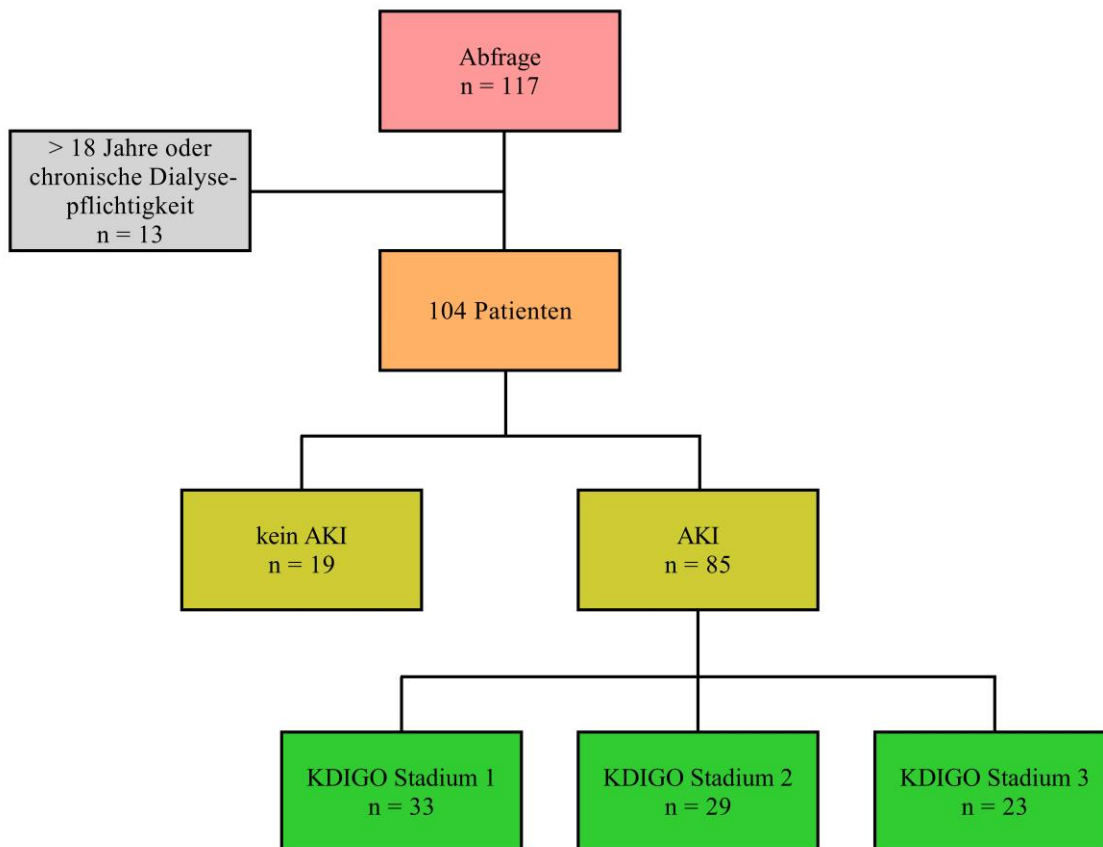
2.2 ETHIKVOTUM

Die zur Beantwortung der Fragestellung notwendige Erfassung und Analyse patientInneneigener Daten erforderte die Begutachtung der Studie durch die Ethik-Kommission am Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen. Das Projekt wurde am 11.01.2018 außerhalb der Sitzung der Ethik-Kommission begutachtet und es wurde ein positives Ethikvotum (AZ.:209/17) erteilt.

2.3 PATIENTINNENKOLLEKTIV

Mit einer Abfrage der klinikinternen Dokumentationssysteme wurde eine Liste aller PatientInnen, welche im Kinderherzzentrum Gießen im entsprechenden Zeitraum herztransplantiert wurden, generiert. Anhand dessen erfolgte die Datenerhebung mittels klinikinterner Dokumentationsprogramme sowie eine Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme. Insgesamt traf bei Dreizehn PatientInnen mindestens ein Ausschlusskriterium zu. Zehn PatientInnen, welche zum Zeitpunkt der HTX zwar in pädiatrischer Behandlung, jedoch über 18 Jahre alt waren, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Drei weitere PatientInnen mussten aufgrund vorbestehender Dialysepflichtigkeit ausgeschlossen. Somit wurden 117 patientInnenbezogene Datensätze erhoben, wovon 104 für die Studie ausgewertet werden konnten (siehe Abbildung 10 Studienkollektiv).

Abbildung 10 Studienkollektiv



Übersicht zur Entstehung des Studienkollektivs. Die Abfrage der klinikinternen Dokumentationssysteme ergab 117 PatientInnen, welche im entsprechenden Zeitraum herztransplantiert wurden. 104 PatientInnen entsprachen den Einschlusskriterien. 85 der 104 PatientInnen erlitten ein AKI. Das AKI von 33 der PatientInnen wurde als KDIGO-Stadium 1 klassifiziert. 29 der PatientInnen erlitten ein AKI des KDIGO-Stadiums 2 und das AKI von 23 der PatientInnen wurde als KDIGO-Stadium 3 kategorisiert.

AKI *acute kidney injury*, KDIGO *kidney disease: improving global outcomes*.

2.4 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

a) Einschlusskriterien

- Erfolgte HTX zwischen dem 01.01.2003 und 31.12.2017 im Aus dem Kinderherzzentrum, Abteilung für Kinderherzchirurgie und angeborene Herzfehler des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen
- Alter zum Operationszeitpunkt < 18 Jahre

b) Ausschlusskriterien

- Präoperative (chronische) Dialysepflichtigkeit

2.5 ENDPUNKTE

Als Primärendpunkt wurde die perioperative Prävalenz eines AKI (Klassifikation nach KDIGO) definiert. Perioperativ bezieht sich dabei auf die zehn ersten postoperativen Tage und das höchste erreichte KDIGO-Stadium des AKI in diesem Zeitraum.

Sekundärendpunkte umfassen das Überleben der ersten 30 Tage postoperativ und das Langzeit-*Follow-up* von bis zu zehn Jahren. Als Parameter für das Langzeit-*Follow-up* wurden Überleben und chronische Dialysepflichtigkeit festgelegt.

2.6 DATENERHEBUNG

Die benötigten Daten wurden aus drei Quellen erhoben:

- KAOS

KAOS war das zum Studienzeitpunkt verwendete klinikinterne System zur Dokumentation eines jeden PatientInnenaufenthalts. Evaluiert wurden Arztbriefe, Operationsberichte, Briefe an *Eurotransplant* zur Listung für die Herztransplantation und der Befundindex. Für die Studie relevante Parameter wurden in die Datentabelle übertragen.

- IMESO/ICU DATA

IMESO dient der Erfassung intensivmedizinischer Parameter. Extrahiert wurden aus der Intensivkurve der postoperative Kreislaufzustand mit erforderlichen Maßnahmen, die Beatmungsdauer, der Flüssigkeitshaushalt und Anwendung von Nierenersatzverfahren sowie kardialen Unterstützungssystemen z.B. ECMO.

- MEONA

MEONA ist das aktuelle klinikinterne Dokumentationsprogramm, über welches die Daten für das Langzeit-*Follow-up* akquiriert wurden. Dabei handelte es sich um die Körpergröße und laborchemische Parameter der Nierenfunktion im Verlauf. Außerdem wurde überprüft, ob eine chronische Dialysepflichtigkeit besteht.

Die Dokumentation der erhobenen Daten erfolgte mit *Excel*. Dabei enthielt der Tabellenkopf den vollständigen Parameternamen, dessen Kodierung sowie den

Kurznamen für die Übertragung in *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS). Es wurden allgemeine PatientInnencharakteristika sowie prä-, intra- und postoperativen Daten erhoben. Die postoperativen Risikofaktoren wurden innerhalb des stationären Aufenthalts erhoben, welcher der HTX direkt voraus ging. Die postoperativen Risikofaktoren wurden innerhalb des stationären Aufenthalts, welcher sich der HTX direkt anschloss, erhoben. Die Zuordnung bei Vorliegen eines AKI zum KDIGO-Stadium erfolgte anhand der maximalen Ausprägung des KDIGO-Stadiums innerhalb der ersten zehn postoperativen Tage nach HTX.

2.7 MESSMETHODEN

Für die Berechnung/Bestimmung bestimmter Parameter wurden folgende Formeln genutzt:

- Körperoberfläche nach Du Bois (Du Bois & Du Bois, 1916, S. 871)
- Perzentilen des Body-Mass-Index (BMI) nach Kromeyer-Hauschild (Kromeyer-Hauschild et al., 2001, S. 807–817)
- GFR nach Schwartz (Schwartz, Haycock, Edelman Jr. & Spitzer, 1976, S. 259–263)

Die Dosierungen der Medikamente wurden auf die berechnete Körperoberfläche normiert.

2.8 DATENANALYSE

Folgende interferenzstatistische Methoden wurden in der vorliegenden Arbeit verwendet:

- χ^2 -Test
- *analysis of variance* (ANOVA)
- Kaplan-Meier-Schätzer.

Das Signifikanzniveau wurde auf .05 festgelegt und zur Neutralisierung der Kumulation des α -Fehlers bei multiplem Testen wurde das Signifikanzniveau nach der Bonferroni-Methode korrigiert. Die Analyse von nominal und ordinal skalierten Merkmalen erfolgte mit dem χ^2 -Test. Die absoluten Häufigkeiten wurden in Kontingenztabellen, je nach Merkmal dichotom- oder meist polytom, aufgetragen. Damit wurde untersucht, ob die

Merkmale voneinander unabhängig sind bzw. ob Gruppenunterschiede vorliegen. Anschließend wurde der kritische Schrankenwert bei dem Freiheitsgrad von $df = 1$ und einer Fläche von 0,950 aus der Verteilungsfunktion der χ^2 -Verteilungen (Hays, 1994, S. 1014–1015) abgelesen. Bei multiplem Testen wurde der kritische Schrankenwert bei einer Fläche von 0,990 (6,63490) verwendet. Der χ^2 -Test wurde angewendet, da bei den Merkmalsausprägungen ein absoluter Wert größer als fünf zu erwarten war. Weiterhin waren die Gesamtsummen der Zeilen und Spalten nicht festgelegt, wodurch alternative Testverfahren wie der *Fisher's exact Test* sich als ungeeignet erwiesen.

Zur Überprüfung von Mittelwertunterschieden metrisch skaliert Merkmale wurde die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) angewendet. Dieses Testverfahren eignete sich, da Abweichungen von der Normalverteilung vernachlässigbar waren und es robust gegenüber heterogenen Varianzen ist (McHugh, 2013, S. 143–149).

Mittels des Kaplan-Meier-Schätzers wurden Überlebensraten bzw. das Erreichen von Sekundärendpunkten ermittelt. Dabei wurde nichtparametrisch die Wahrscheinlichkeit für das Ausbleiben eines Ereignisses errechnet. In der vorliegenden Arbeit waren diese Ereignisse das Langzeitüberleben und das Auftreten von einer CKD im *follow-up*. Im Rahmen dessen wurden *hazard ratios* bestimmt, welche das zeitabhängige Risiko für das Eintreten oder Ausbleiben eines Ereignisses abbilden. Die *logrank* Methode wurde für den Vergleich der *hazard ratios* verwendet, da diese die *hazard ratio* zu jedem Zeitpunkt gleich stark gewichtet. Dabei wurde zweiseitig getestet. Für den Vergleich mehrerer Gruppen wurde der *logrank test for trend* angewandt, welcher für ordinal geordnete Merkmale geeignet ist.

2.9 SOFTWARE

Die erhobenen Daten wurden pseudonymisiert mit *Excel* dokumentiert. Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS sowie GraphPad Prism 9.1.2. Die Abbildungen wurden ebenso mit GraphPad Prism 9.1.2 erstellt.

3 ERGEBNISSE

3.1 BASISCHARAKTERISTIKA

Innerhalb des Studienzeitraums wurden 117 HTX durchgeführt, wovon 104 den Einschlusskriterien entsprachen. Folgende demographische und klinische Parameter beziehen sich auf den Zeitpunkt der HTX. Diese werden nach KDIGO-Stadien gruppiert in untenstehender Tabelle aufgeführt (siehe Tabelle 2 Basischarakteristika). Das durchschnittliche Alter der PatientInnen betrug 6,21 Jahre ($SD = 5,93$) und 38,5% ($n = 40$) der PatientInnen waren weiblich. Das Vorliegen einer Frühgeburtlichkeit konnte für 37 PatientInnen eindeutig geklärt werden, davon kamen 21,6% ($n = 8$) der PatientInnen vor Beendigung der 37. Schwangerschaftswoche zur Welt. Die PatientInnen waren durchschnittlich 1,04 m groß ($SD = 0,49$) und wogen 20,48 kg im Mittel ($SD = 18,04$).

Tabelle 2 Basischarakteristika

Parameter ^a	kein AKI n=19 (18,3)	AKI n=85 (81,7)	KDIGO 1 n=33 (31,7)	KDIGO 2 n=29 (27,9)	KDIGO 3 n=23 (22,1)	p-Wert ^b
Alter bei HTX (a)	3,43 ± 4,8	6,83 ± 6,01	4,82 ± 5,2	7,55 ± 6,3	8,82 ± 6,1	0,006 ^c
Weiblich	9 (47,4)	31 (36,5)	14 (42,4)	8 (27,6)	9 (39,1)	0,511
Frühgeburtlichkeit	1 (14,3)	7 (23,3)	4 (28,6)	1 (14,3)	2 (22,2)	0,839
BMI (kg/m ²)	14,36 ± 1,6	15,49 ± 2,93	14,67 ± 2,1	16,03 ± 3,4	15,98 ± 3,2	0,061
KOF (m ²)	0,55 ± 0,4	0,79 ± 0,48	0,65 ± 0,4	0,86 ± 0,5	0,92 ± 0,5	0,022 ^d
Stationär (d)	96 ± 67	121 ± 94,4	104 ± 74	109 ± 91	160 ± 90	0,063
ITS (d)	46 ± 33	58 ± 71	45 ± 47	56 ± 66	78 ± 102	0,270

Anmerkung. ^a nominalskalierte Variablen: Anzahl (%), metrisch skalierte Variablen: Mittelwert ± SD

^b p-Wert der einfaktoriellen Varianzanalyse mit Ausprägung des AKI als Zwischensubjektfaktor

^c kein statistisch signifikantes Ergebnis des Post-Hoc-Tests

^d kein statistisch signifikantes Ergebnis des Post-Hoc-Tests

a Jahr; AKI *acute kidney injury*; BMI *Body-Mass-Index*; d Tage; HTX Herztransplantation; KOF Körperoberfläche, ITS intensivstationärer Aufenthalt.

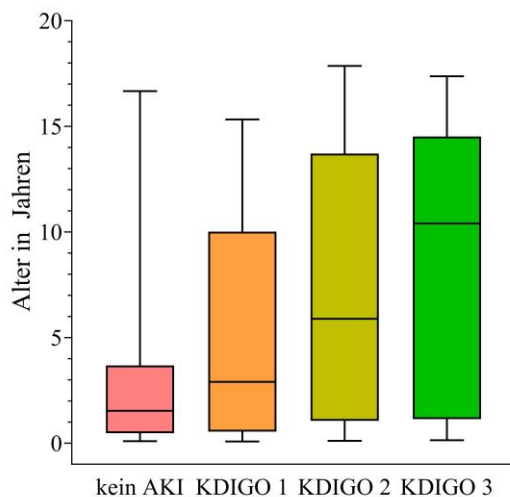
Die Körperoberfläche betrug durchschnittlich 0,75 m² ($SD = 0,48$). Der Durchschnitt des BMI (Quotient aus Körpergewicht in Kilogramm und der zweiten Potenz der Körperlänge in Metern) betrug 15,28 $\frac{kg}{m^2}$ ($SD = 2,77$). Der BMI der PatientInnen lag in 48% der Fälle ($n = 50$) unterhalb der zehnten Perzentile. Davon entfielen 56% ($n = 28$) der PatientInnen auf die ersten Perzentile oder darunter.

3.2 PRIMÄRENDPUNKTE

Nach einer HTX im Kindesalter trat in 81,73% ($n = 85$) der Fälle ein AKI auf. 50% ($n = 52$) des gesamten PatientInnenkollektivs erlitten ein schweres AKI im Sinne des Stadiums 2 oder 3 nach der KDIGO-Klassifikation.

Je höher das KDIGO-Stadium des AKI, desto höher war der Median des Alters der PatientInnen (siehe Abbildung 11 Altersverteilung nach KDIGO-Stadien). 92,86% ($n = 39$) aller Jugendlichen (6-18 Jahre) entwickelten nach ihrer HTX ein AKI. Im Gegensatz dazu waren nur 75,86% ($n = 22$) der Säuglinge (< 1 Jahre) und 72,73% ($n = 24$) der Kleinkinder (1-6 Jahre) betroffen. Die Häufigkeitsverteilung der KDIGO-Stadien innerhalb der Gruppe der Säuglinge und der Kleinkinder ähnelt sich stark. Je höher das KDIGO-Stadium, desto seltener trat es auf. Jugendliche waren nicht nur häufiger betroffen als jüngere Kinder, sondern ihre Altersgruppe war prozentual am stärksten in den schweren KDIGO-Stadien (2 und 3) vertreten. Demgegenüber erscheinen innerhalb des KDIGO-Stadiums 1 alle Altersgruppen gleich häufig (siehe Abbildung 12 Verteilung der KDIGO-Stadien in Altersgruppen).

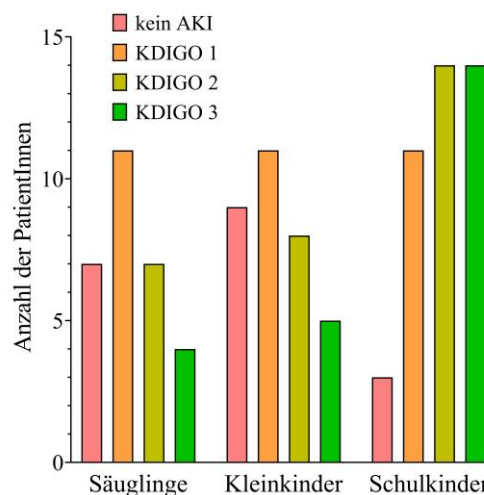
Abbildung 11 Altersverteilung nach KDIGO-Stadien



links: Box-plots des Alters in Jahren zum Zeitpunkt der HTX aufgeteilt nach Kategorisierung bezüglich des postoperativen AKI bzw. des Ausbleibens. Die Box plots zeigen den Median sowie das 25. und das 75. Perzentil. Die whisker symbolisieren die minimale und maximale Merkmalsausprägung.

AKI acute kidney injury; KDIGO Kidney disease: Improving global outcomes; HTX Herztransplantation

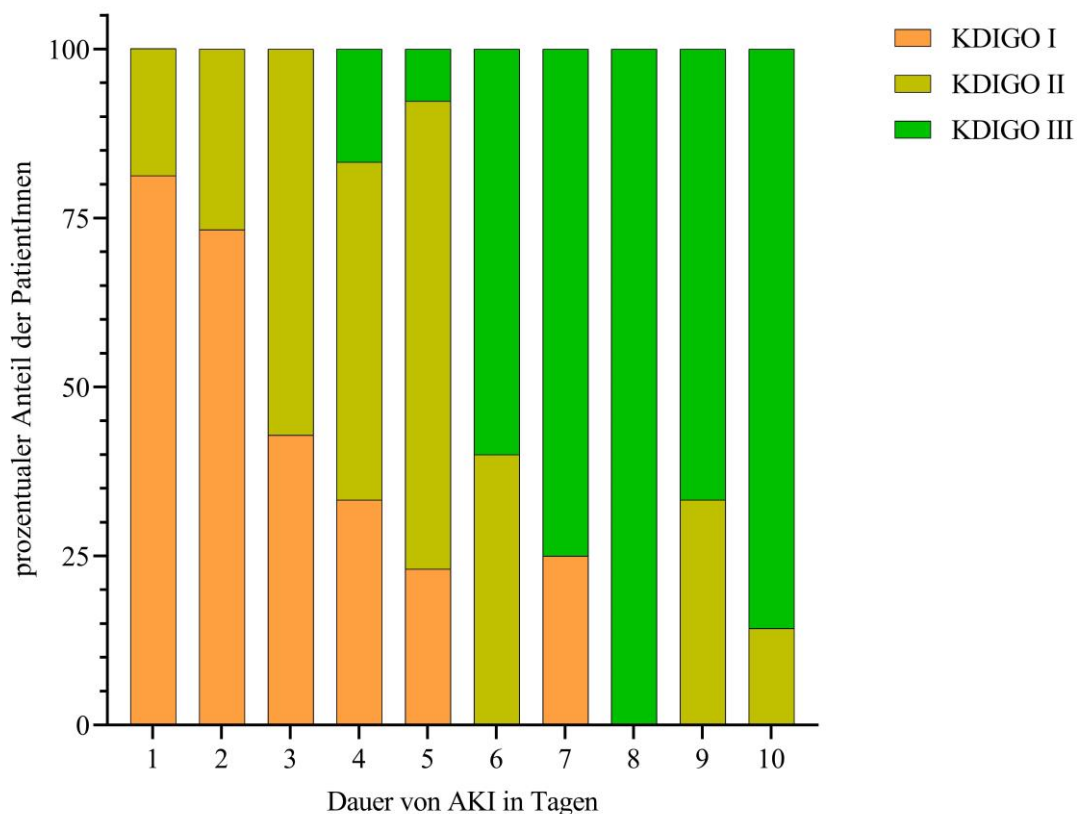
Abbildung 12 Verteilung der KDIGO-Stadien in Altersgruppen



rechts: Balkendiagramm mit Darstellung der Verteilung der KDIGO-Stadien des postoperativen AKI innerhalb der Altersgruppen zum Zeitpunkt der HTX. Die Altersgruppe der Säuglinge umfasst PatientInnen, die zum Zeitpunkt der HTX maximal ein Jahr alt waren. Die Gruppe der Kleinkinder beinhaltet PatientInnen, welche zum Zeitpunkt der HTX, zwischen einem und maximal sechs Jahre alt waren. Die Gruppe der Schulkinder schließt alle PatientInnen zwischen sechs und 18 Jahren ein.

Ein AKI trat in 81,18% ($n = 69$) der Fälle innerhalb der ersten zwei postoperativen Tage auf. Die Wahrscheinlichkeit ein AKI zu erleiden sowie der Schweregrad nahm mit der Zeit kontinuierlich ab. Die höheren Stadien des AKI begannen innerhalb der ersten drei postoperativen Tage. In den ersten zehn Tagen nach der HTX dauerte das AKI im Mittel 3,8 Tage ($SD = 3,39$). In 36,47% ($n = 31$) der Fälle hielt das AKI nur ein oder zwei Tage an. Eine Dauer von fünf Tagen trat in 15,29% ($n = 13$) der Fälle auf und in 16,47% ($n = 14$) der Fälle dauerte das AKI zehn Tage (siehe Abbildung 13 Assoziation zwischen Schweregrad und Dauer von AKI).

Abbildung 13 Assoziation zwischen Schweregrad und Dauer von AKI



Gestapeltes Säulendiagramm mit einer Kumulation aller PatientInnen zu einer Gruppe, welche die gleiche Dauer in Tagen des erlittenen AKI aufwiesen. Dies wurde kategorisiert nach KDIGO-Stadium des AKI aufgetragen. Je höher das Stadium des AKI war, desto länger dauerte das AKI an.

AKI acute kidney injury; KDIGO Kidney disease: Improving global outcomes

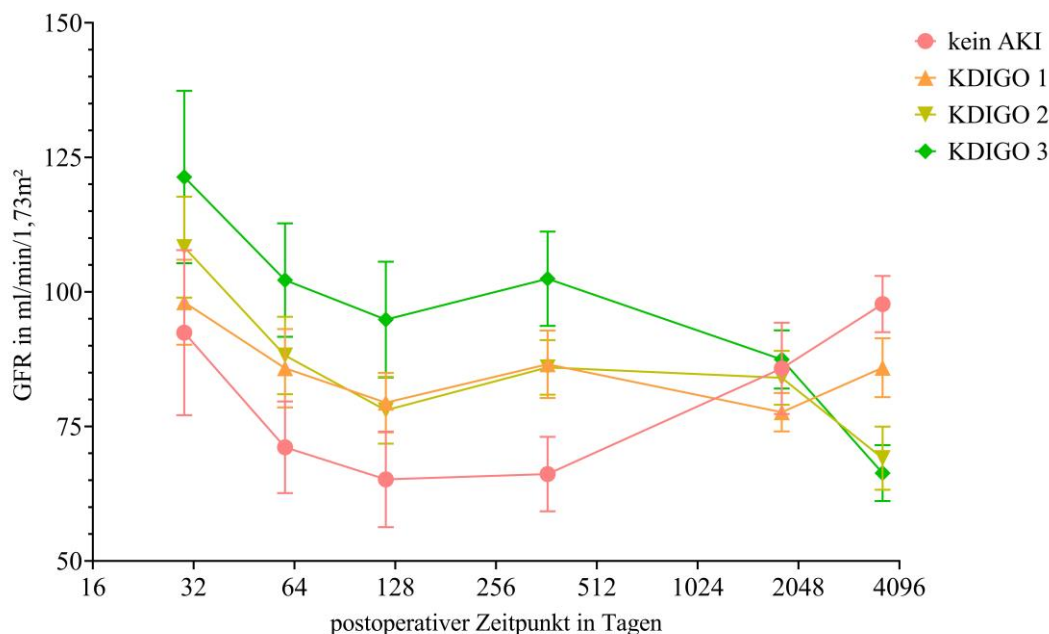
Dialysepflichtig waren lediglich 9,4% ($n = 8$) aller PatientInnen mit einer durchschnittlichen Dauer von 590 Stunden und 53 Minuten ($SD = 15,45$). 75% ($n = 6$) der PatientInnen erhielten eine Hämodiafiltration. 22% ($n = 2$) wurden mit einer Kombination aus, Hämodiafiltration und/oder Peritonealdialyse therapiert.

3.3 SEKUNDÄRENDPUNKTE

Als Sekundärendpunkte wurde die GFR, das Serumkreatinin und der Serumharnstoff an Tag 30, 60, 120, 365 sowie im Jahr fünf und zehn nach der HTX untersucht. Außerdem wurde das Überleben und die Dialysepflichtigkeit zu den genannten Zeitpunkten verglichen.

Die GFR der PatientInnen ohne AKI war zu Beginn des *Follow-up* durchschnittlich niedriger im Vergleich mit der PatientInnengruppe, welche ein AKI erlitt. Ab der Kontrolle im Jahr fünf lag die GFR jedoch durchschnittlich höher (siehe Abbildung 14 postoperative Entwicklung der GFR). Nur an Tag 365 konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der PatientInnengruppe mit und ohne AKI festgestellt werden, dabei zeigte sich die GFR in der PatientInnengruppe ohne AKI geringer als in der PatientInnengruppe mit AKI ($p = .009$). Dieser Unterschied blieb bei Vergleich der einzelnen KDIGO-Stadien und dem Ausbleiben eines AKI bestehen ($p = .019$), konnte im Post-Hoc-Test jedoch keinem konkreten Gruppenunterschied zugeordnet werden.

Abbildung 14 postoperative Entwicklung der GFR

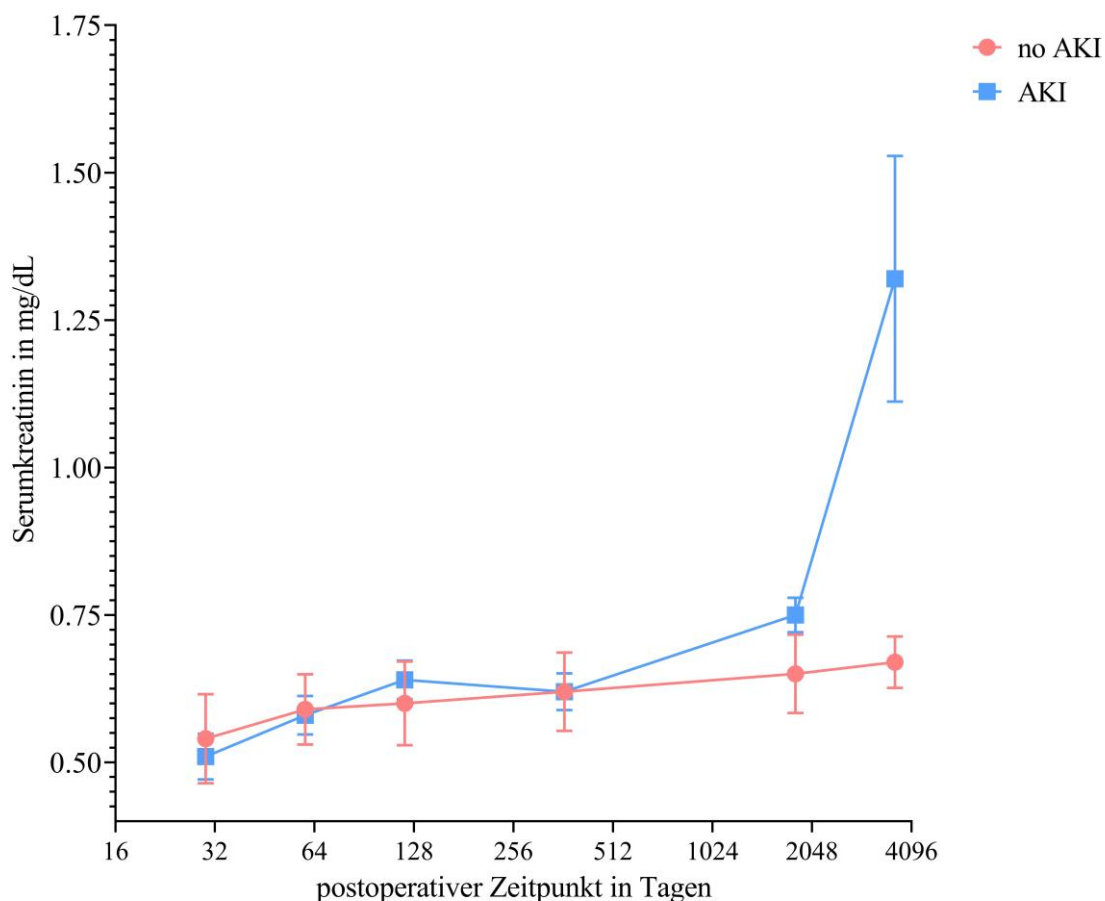


Punktdiagramm, welches die Höhe der GFR, normiert auf die Körperoberfläche, über den zeitlichen Verlauf bis zu zehn Jahre nach HTX darstellt. Die Symbole geben den Mittelwert der jeweiligen Gruppe an und die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler. Die x-Achse ist logarithmisch zur Basis 2 dargestellt.

AKI *acute kidney injury*; GFR glomeruläre Filtrationsrate; HTX Herztransplantation; KDIGO *Kidney disease: Improving global outcomes*

Die Serumkreatininwerte unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant zwischen den PatientInnengruppen. Es zeigte sich jedoch eine Tendenz zu höheren Serumkreatininwerten der PatientInnengruppe mit einem AKI des KDIGO-Stadiums 2 und 3 im Vergleich mit KDIGO-Stadium 1 bzw. dem Ausbleiben eines AKI (siehe Abbildung 15 postoperative Entwicklung des Serumkreatinins). Weiterhin wurden die Serumharnstoffwerte innerhalb des ersten postoperativen Jahres verglichen. Lediglich an Tag 60 zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich der KDIGO-Stadien ($p = .004$). Die PatientInnen mit einem AKI im KDIGO-Stadium 1 wiesen einen signifikant niedrigeren Serumharnstoffwert auf im Vergleich mit PatientInnen, deren AKI als KDIGO-Stadium 3 klassifiziert wurde ($p = .002$). Alle weiteren Vergleiche der Serumharnstoffwerte erbrachten keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

Abbildung 15 postoperative Entwicklung des Serumkreatinins

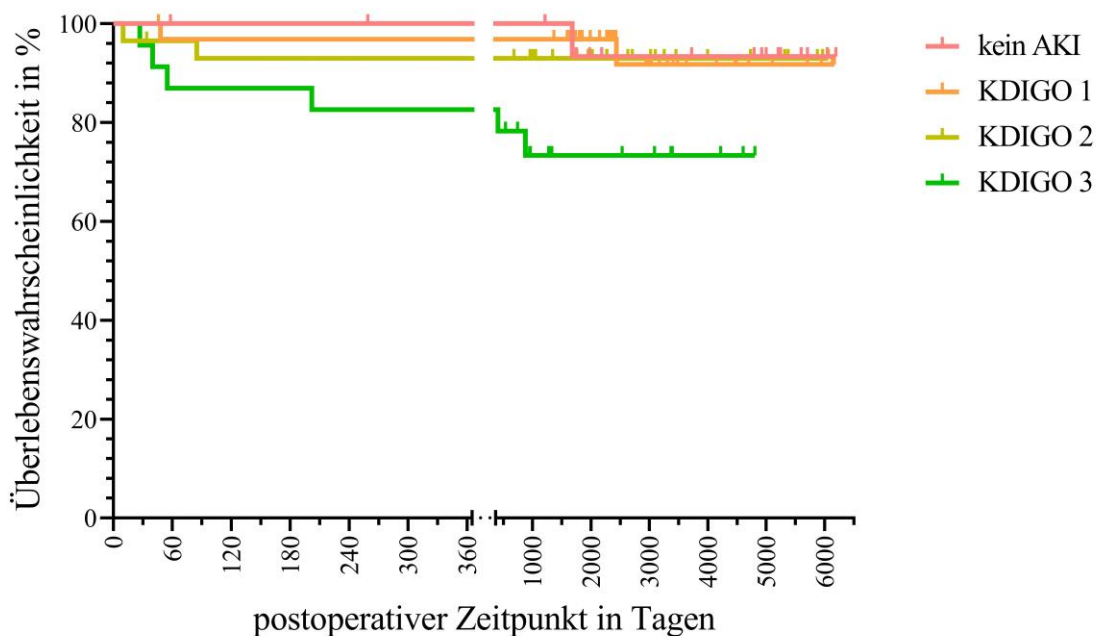


Entwicklung der Konzentration des Serumkreatinins im Verlauf bis zu zehn Jahre nach HTX als Punktdiagramm. Die Symbole geben den jeweiligen Mittelwert der Gruppe an und die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler. Die x-Achse ist logarithmisch zur Basis 2 dargestellt.

AKI acute kidney injury; HTX Herztransplantation; KDIGO Kidney disease: Improving global outcomes

Das Überleben innerhalb des ersten postoperativen Jahres lag bei der PatientInnengruppe ohne AKI bei 100%. Im Gegensatz dazu lebten in der PatientInnengruppe mit AKI an Tag 30 noch 96,3% ($n = 79$) der PatientInnen, an Tag 60 noch 93,9% ($n = 77$) der PatientInnen und an Tag 365 noch 91,5% ($n = 75$) der PatientInnen. Der Unterschied zeigte sich jedoch nicht statistisch signifikant. Diese Tendenz setzt sich in den Jahren fünf und zehn fort, blieb jedoch ohne statistische Signifikanz. Es lebten PatientInnen, welche nur ein AKI KDIGO-Stadium 1 erlitten, im Jahr fünf nach HTX signifikant häufiger, als wenn das AKI als KDIGO-Stadium 3 klassifiziert worden war ($p = .004$).

Abbildung 16 Langzeitüberleben mit Kategorisierung nach KDIGO-Stadien



Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Schätzer ergab eine signifikant geringere Überlebenswahrscheinlichkeit für PatientInnen, welche ein AKI KDIGO-Stadium 3 erlitten ($p = .02$). Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde prozentual angegeben. Der Überlebensdauer wurde in Tagen angegeben, wobei der Tag der HTX als Tag 0 gewertet wurde. Die vertikalen Markierungen geben eine erfolgte Zensierung an.

AKI acute kidney injury; CKD chronic kidney disease; KDIGO Kidney disease: Improving global outcomes

Die Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Schätzer ergab signifikanten Unterschiede bei Vergleich der KDIGO-Stadien ($p = .0219$) (siehe Abbildung 16 Langzeitüberleben mit Kategorisierung nach KDIGO-Stadien). Die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer CKD war anhand einer Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Schätzer war signifikant höher für PatientInnen, welche im postoperativen Verlauf ein AKI erlitten ($p = .003$). Die Dialysepflichtigkeit wurde ebenso in der Langzeitnachsorge erfasst. Keiner der PatientInnen ohne AKI im postoperativen

Verlauf benötigte bis zum Jahr zehn nach HTX eine dauerhafte Dialyse. Ein geringer Anteil der PatientInnen mit AKI benötigte vorübergehend eine Dialyse. Ein Vergleich der verschiedenen KDIGO-Stadien ergab statistisch signifikante Unterschiede an Tag 30 ($p = .017$) und an Tag 365 ($p = .047$). Die Post-Hoc-Tests konnten dies jedoch keinem konkreten Gruppenunterschied zuordnen.

3.4 UNTERSUCHTE RISIKOFAKTOREN

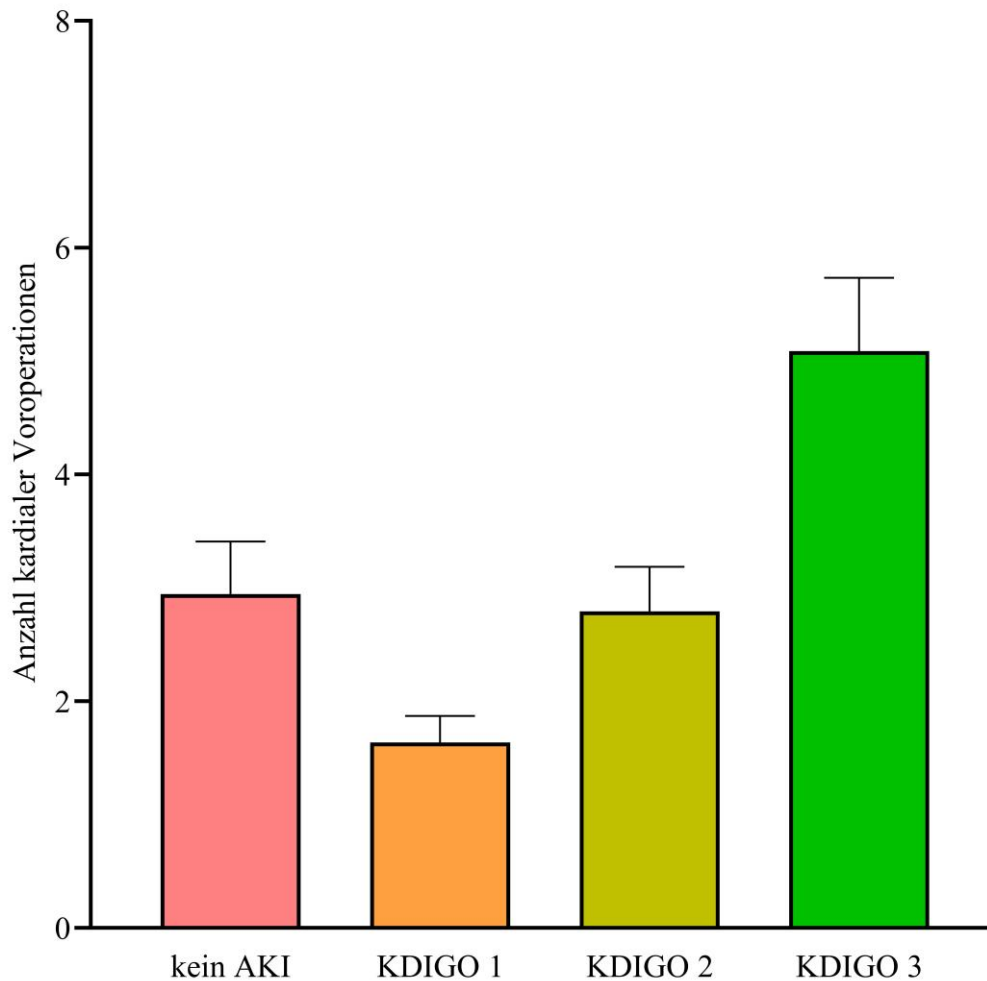
3.4.1 Präoperativ

Präoperativ wiesen 35,16% ($n = 32$) der PatientInnen eine Zyanose auf, wobei lediglich Daten von 91 PatientInnen der 104 untersuchten PatientInnen vorlagen. Zyanotische PatientInnen entwickelten signifikant ($p = .023$) seltener ein AKI im postoperativen Verlauf. Die signifikanten Gruppenunterschiede ergaben sich zwischen dem Ausbleiben eines AKI und dem KDIGO-Stadium 1 ($p = .004$).

Es wurden durchschnittlich 2,96 ($SD = 2,47$) kardiale Operationen vor der HTX durchgeführt. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines AKI und der Anzahl der Voroperationen ($p = .978$). Bei Differenzierung des AKI nach KDIGO-Stadien unterschied sich die PatientInnengruppe mit KDIGO-Stadium 3 signifikant gegenüber der PatientInnengruppe mit einem AKI des Stadiums 1 ($p < .001$) und des Stadiums 2 ($p = .001$) (siehe Abbildung 17 Anzahl kardialer Voroperationen).

Die kardialen Voroperationen wurden kategorisiert in invasive Diagnostik sowie palliative und korrigierende Eingriffe. 57,30% ($n = 51$) der voroperierten PatientInnen erhielten invasive Diagnostik. 77,53% ($n = 69$) wurden palliativ und 11,24% der voroperierten PatientInnen ($n = 10$) wurden korrigierend operiert. Keine Kategorie – invasiv, palliativ oder korrigierend – war signifikant häufiger mit dem Auftreten eines AKI assoziiert ($p = .239$; $p = .338$; $p = .477$). Bei Vergleich der KDIGO-Stadien bestand für die Kategorie der invasiven Diagnostik ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen dem KDIGO-Stadium 3 und dem Ausbleiben eines AKI ($p = .004$) sowie dem KDIGO-Stadium 1 ($p < .001$). Die Voroperationen fanden in 53,93% ($n = 48$) mindestens einmal unter Einsatz der HLM statt. Der Einsatz der HLM ging jedoch nicht signifikant häufiger mit dem Auftreten von AKI einher ($p = .256$). Die Differenzierung nach KDIGO-Stadien ergab jedoch signifikante Gruppenunterschiede zwischen KDIGO-Stadium 1 und 3 ($p = .006$).

Abbildung 17 Anzahl kardialer Voroperationen



Anzahl kardialer Voroperationen kategorisiert nach KDIGO-Stadium des AKI als Säulendiagramm. Es konnten signifikante Unterschiede zwischen AKI KDIGO-Stadium 1 und KDIGO-Stadium 3 ($p < .001$) sowie zwischen KDIGO-Stadium 2 und 3 ($p = .001$) festgestellt werden. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler. AKI acute kidney injury; KDIGO kidney disease: improving global outcomes

Medikamentöse Kreislaufunterstützung war bei 69,2% ($n = 72$) der PatientInnen notwendig, welche jedoch nicht mit einem postoperativem AKI assoziiert war ($p = .118$). Dobutamin erhielten 26% ($n = 27$) der PatientInnen, wobei im postoperativen Verlauf dieser PatientInnen ein AKI signifikant seltener auftrat ($p < .001$). Zurückzuführen ist dieses signifikante Ergebnis auf die Gruppenunterschiede zwischen der Gruppe ohne ein AKI und der PatientInnengruppe mit KDIGO-Stadium 1 ($p = .003$) sowie der Gruppe ohne AKI und AKI KDIGO-Stadium 3 ($p < .001$). Alle weiteren Inotropika/Vasopressoren zeigten keinen Zusammenhang mit der Entwicklung eines AKI. Dies traf auch nach der Differenzierung der KDIGO-Stadien zu. Eine Assoziation zwischen AKI und weiteren eingesetzten Medikamenten bestand nur im Fall von

Antibiotika. Präoperativ wurden 57,4% ($n = 58$) der PatientInnen Antibiotika verabreicht, welche im postoperativen Verlauf signifikant seltener ein AKI erlitten ($p = .014$). Der signifikante Gruppenunterschied besteht zwischen KDIGO-Stadium 2 und dem Ausbleiben eines AKI ($p = .006$) (siehe Tabelle 3 präoperative Risikofaktoren).

Tabelle 3 präoperative Risikofaktoren

Parameter ^a	kein AKI n=19 (18,3)	AKI n=85 (81,7)	KDIGO 1 n=33 (31,7)	KDIGO 2 n=29 (27,9)	KDIGO 3 n=23 (22,1)	p-Wert ^b
pHT ^c	6 (75)	27 (69,2)	11 (73,3)	8 (61,5)	8 (72,7)	0,883
Dauer Listung (d) ^d	46 ± 47	123 ± 161	129 ± 188	111 ± 158	131 ± 133	0,269
initialer Listenstatus						
Transplantable	2 (14,3)	10 (16,9)	2 (9,1)	6 (31,6)	2 (11,1)	0,562
High urgent ^e	10 (71,4)	41 (69,5)	16 (72,7)	11 (57,9)	14 (77,8)	
Hospitalization ^g	2 (14,3)	8 (13,6)	4 (18,2)	2 (10,5)	2 (11,1)	
Listenstatus bei Transplantation						
High urgent ^h	13 (92,9)	47 (81,0)	17 (77,3)	15 (83,3)	15 (83,3)	0,683
Hospitalization ⁱ	1 (7,1)	11 (19,0)	5 (22,7)	3 (16,7)	3 (16,7)	
Kreislaufkonfiguration						
CHD (vs. CM)	12 (63,2)	38 (44,7)	11 (33,3)	13 (44,8)	13 (56,5)	0,148
biventrikulär	11 (57,9)	57 (67,1)	27 (81,8)	17 (58,6)	13 (56,5)	0,136
univentrikulär	7 (36,8)	26 (30,6)	7 (21,2)	10 (34,5)	9 (39,1)	0,458
Invasive Maßnahmen						
Beatmung	3 (15,8)	11 (12,9)	5 (15,2)	5 (17,2)	1 (4,3)	0,625
Anzahl Vor-OP	3 ± 2	3 ± 3	2 ± 1	3 ± 2	5 ± 3	<0,01 ^j
mechanische Kreislaufunterstützung						
Keine	16 (84,2)	76 (89,4)	25 (75,8)	29 (100)	22 (95,7)	0,178
LVAD	1 (5,3)	4 (4,7)	4 (12,1)	0 (0)	0 (0)	
BiVAD	2 (10,5)	4 (4,7)	3 (9,1)	0 (0)	1 (4,3)	
mehrere	0 (0)	1 (1,2)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	
Dauer	11 ± 28	7 ± 29	14 ± 41	0 ± 0	5 ± 25	0,269

Anmerkung. ^a nominalskalierte Variablen: Anzahl (% innerhalb des jeweiligen AKI-Stadiums bzw. kein AKI), metrisch skalierte Variablen: Mittelwert ± SD

^b p-Wert der einfaktoriellen Varianzanalyse mit Ausprägung des AKI als Zwischensubjektfaktor

^c Angaben für 47 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 8/39/15/13/11)

^d Angaben für 90 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 17/72/27/24/21)

^e Angaben für 12 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 2/10/2/6/2)

^f Angaben für 51 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 10/41/16/11/14)

^g Angaben für 10 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 2/8/4/2/2)

^h Angaben für 60 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 13/47/17/15/15)

ⁱ Angaben für 12 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 1/11/5/3/3)

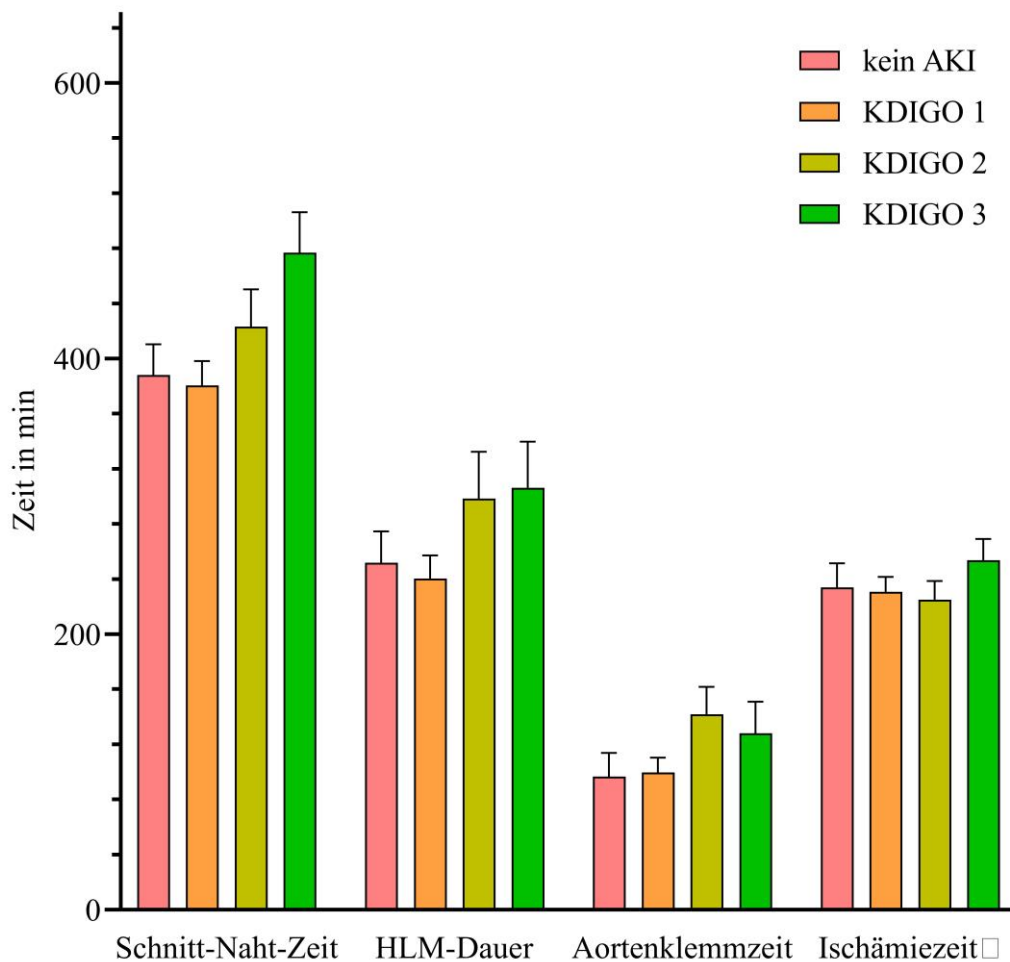
^j p-Wert der einfaktoriellen Varianzanalyse mit Ausprägung des AKI als Zwischensubjektfaktor; signifikante Unterschiede zwischen AKI KDIGO-Stadium 1 und 3 sowie AKI KDIGO-Stadium 2 und 3

AKI acute kidney disease; BiVAD, biventricular assist device; CHD, congenital heart defect; CM, Cardiomyopathy; KDIGO kidney disease: improving global outcomes; LVAD, left ventricular assist device; pHT pulmonale Hypertonie.

3.4.2 Intraoperativ

Die Schnitt-Naht-Zeit betrug bei Auftreten eines AKI durchschnittlich 421,25 Minuten ($SD = 132,67$). Im Gegensatz dazu belief sich die Schnitt-Naht-Zeit bei PatientInnen ohne AKI durchschnittlich auf 388,16 Minuten ($SD = 97,22$). Der Unterschied zeigte sich jedoch nicht statistisch signifikant ($p = .307$). Der Vergleich der verschiedenen KDIGO-Stadien erreichte statistische Signifikanz ($p = .029$), blieb jedoch beim Post-Hoc-Test nicht bestehen (siehe Abbildung 18 intraoperative Zeiträume).

Abbildung 18 intraoperative Zeiträume



Intraoperativen Zeiten als Säulendiagramm nach KDIGO-Stadium des AKI kategorisiert. Bei Vergleich der Schnitt-Naht-Zeiten zwischen den verschiedenen KDIGO-Stadien des AKI ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p = .008$) ohne Bestand in den Post-Hoc-Tests. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler.
AKI acute kidney injury; HLM Herz-Lungen-Maschine; KDIGO kidney disease: improving global outcomes.

Table 4 intraoperative Risikofaktoren

Parameter ^a	kein AKI n=19 (18,3)	AKI n=85 (81,7)	KDIGO 1 n=33 (31,7)	KDIGO 2 n=29 (27,9)	KDIGO 3 n=23 (22,1)	p-Wert ^b
Blutverlust (mL) ^c	1169 ± 1505	802 ± 854	831 ± 835	486 ± 364	1220 ± 1197	0,093
EK (mL) ^d	1118 ± 1212	1237 ± 931	1202 ± 730	1034 ± 584	1513 ± 1368	0,368
TK (mL) ^e	302,94 ± 278	281,37 ± 197	233,20 ± 191	282,00 ± 174	343,48 ± 212	0,302
FFP (mL) ^f	507,06 ± 570	524,08 ± 448	480,83 ± 390	537,96 ± 521	564,06 ± 469	0,928

Anmerkung. ^a nominalskalierte Variablen: Anzahl (% innerhalb des jeweiligen AKI-Stadiums bzw. kein AKI), metrisch skalierte Variablen: Mittelwert ± SD

^b p-Wert der einfaktoriellen Varianzanalyse mit Ausprägung des AKI als Zwischensubjektfaktor

^c Angaben für 73 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 12/61/24/22/15)

^d Angaben für 97 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 17/80/31/26/23)

^e Angaben für 96 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 17/79/30/26/23)

^f Angaben für 96 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 17/79/30/26/23)

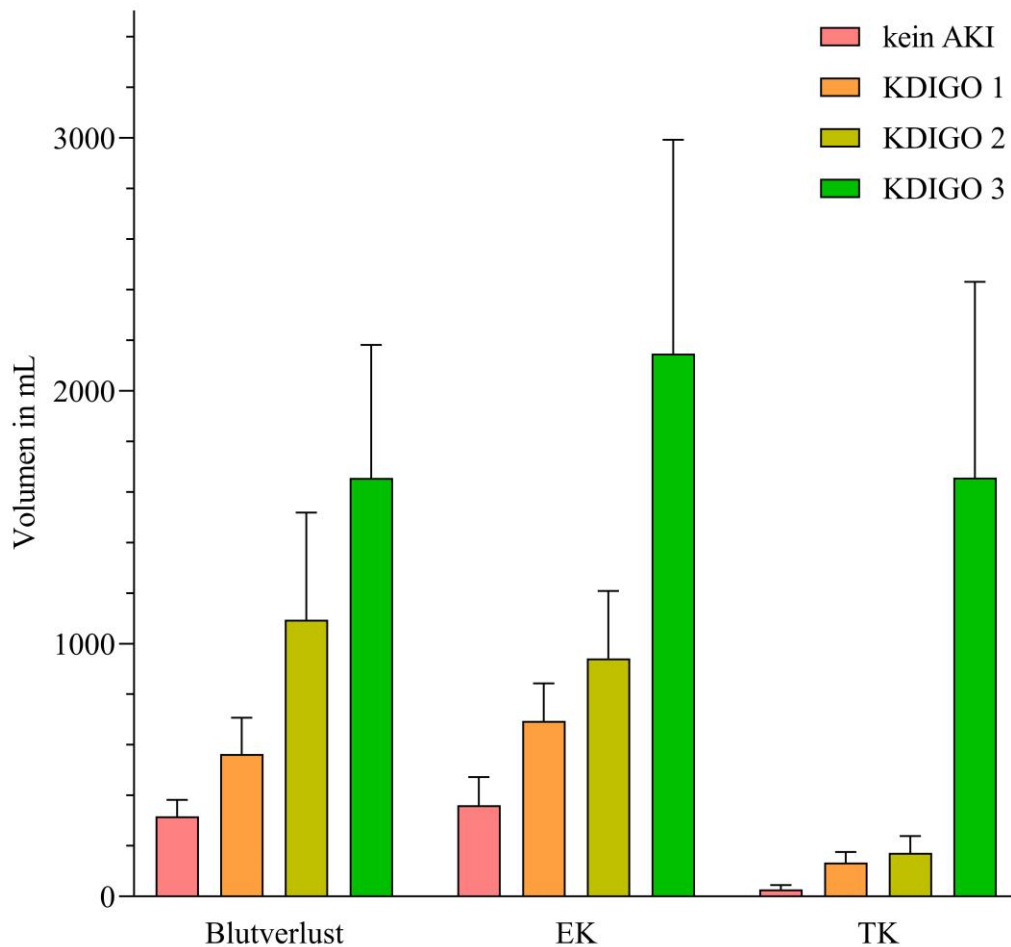
AKI *acute kidney injury*; EK Erythrozytenkonzentrat; FFP *fresh frozen plasma*; KDIGO *kidney disease: improving global outcomes*; TK Thrombozytenkonzentrat.

3.4.3 Postoperativ

Postoperativ wurden laborchemische Parameter (siehe Tabelle 5 postoperative Kreislaufparameter), der Transfusionsbedarf, invasive Beatmungsverfahren sowie die Kreislaufunterstützung erfasst. Außerdem erfolgte die Untersuchung der postoperativen Immunsuppression.

Zum postoperativem Transfusionsbedarf von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten als auch *Fresh Frozen Plasma* lagen für 100 PatientInnen Daten vor. PatientInnen ohne AKI hatten einen durchschnittlich niedrigen Transfusionsbedarf, jedoch ohne dass der Vergleich zwischen der PatientInnengruppe mit AKI und ohne AKI zeigte keine statistische Signifikanz ($p = .135$). Der Vergleich hingegen der unterschiedlichen KDIGO-Stadien und dem Ausbleiben eines AKI erreichte statistische Signifikanz ($p = .030$), welche auf den Gruppeunterschied zwischen keinem AKI und KDIGO-Stadium 3 zurückzuführen war ($p = .008$). PatientInnen, welche postoperativ kein AKI erlitten, erhielten durchschnittlich weniger Thrombozytenkonzentrate als PatientInnen, welche postoperativ ein AKI entwickelten. Dieser Unterschied war nur statistisch signifikant bei Vergleich der verschiedenen KDIGO-Stadien eines AKI und dessen Ausbleiben ($p = .005$), nicht jedoch bei einem Vergleich von Auftreten und Ausbleiben eines AKI ($p = .248$). Das statistisch signifikante Ergebnis konnte dem Gruppenunterschied zwischen KDIGO-Stadium 3 und den jeweilig anderen KDIGO-Stadien sowie kein AKI zugeordnet werden ($p = .008$) (siehe Abbildung 19 postoperative Blutprodukte).

Abbildung 19 postoperative Blutprodukte



Postoperativer Blutverluste und transfundierte Blutprodukte als Säulendiagramm kategorisiert nach KDIGO-Stadium des AKI. Es zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede bei Vergleich der transfundierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate zwischen den KDIGO-Stadien des AKI ($p = .030$; $p = .005$). Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler.

AKI *acute kidney injury*; EK Erythrozytenkonzentrat, KDIGO *kidney disease: improving global outcomes*; TK Thrombozytenkonzentrat

Ein weiterer postoperativ erfasster Parameter war die invasive Beatmung. PatientInnen, welche kein AKI erlitten, wurden durchschnittlich kürzer beatmet als PatientInnen mit AKI. Diese Differenz erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p = .400$). Inwiefern eine Reintubation im postoperativen Verlauf notwendig wurde, war bei 103 PatientInnen bekannt. Diese war bei PatientInnen ohne AKI seltener notwendig als bei PatientInnen mit AKI. Nur der Vergleich der verschiedenen KDIGO-Stadien und dem Ausbleiben eines AKI ergab sich ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p = .020$).

Eine medikamentöse Kreislaufunterstützung wurde bei nahezu allen PatientInnen im postoperativen Verlauf eingesetzt. Dazu standen Adrenalin, Dobutamin, Dopamin,

Levosimendan, Milrinon und Noradrenalin zur Verfügung. Die Häufigkeitsverteilung der in der PatientInnengruppe mit AKI verabreichten Inotropika/Vasopressoren unterschied sich nicht mit Ausnahme von Levosimendan, welches nur in der PatientInnengruppe, welche ein AKI erlitt, zum Einsatz kam. Keiner der eingesetzten Vasopressoren war signifikant häufiger mit dem Auftreten eines AKI assoziiert. Lediglich der Einsatz von Levosimendan unterschied sich statistisch signifikant zwischen den verschiedenen KDIGO-Stadien und dem Ausbleiben eines AKI ($p = .015$). Im Post-Hoc-Test konnte die Signifikanz dem Gruppenunterschied zwischen KDIGO-Stadium 1 und 3 attribuiert werden. Weiterhin wurde die Dauer der Applikation der Inotropika/Vasopressoren verglichen. Durchschnittlich wurden Noradrenalin, Adrenalin und Dobutamin in der PatientInnengruppe mit AKI länger als ohne AKI verabreicht, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = .269$, $p = .573$; $p = .117$). Bei Vergleich der einzelnen KDIGO-Stadien und dem Ausbleiben eines AKI unterschied sich die Dauer der Administration von Noradrenalin ($p = .015$), Dopamin ($p = .028$), Milrinon ($p = .014$) und Dobutamin ($p = .044$) statistisch signifikant (siehe Tabelle 5 postoperative Kreislaufparameter).

Tabelle 5 postoperative Kreislaufparameter

Parameter ^a	kein AKI n=19 (18,3)	AKI n = 85 (81,7)	KDIGO 1 n=33 (31,7)	KDIGO 2 n=29 (27,9)	KDIGO 3 n=23 (22,1)	p-Wert ^b
Serumlaktat ^c	3,59 ± 2,52	4,77 ± 2,79	4,47 ± 2,50	4,77 ± 2,86	5,20 ± 3,14	0,291
Hämatologie						
Hb Tag 1	112 ± 24	111 ± 17	112 ± 17	109 ± 19	113 ± 16	0,893
Hb Tag 2	108 ± 19	106 ± 20	105 ± 16	109 ± 18	104 ± 27	0,735
Hb Tag 3	108 ± 21	105 ± 14	107 ± 14	105 ± 15	103 ± 12	0,761
Hb Tag 4	115 ± 16	108 ± 16	110 ± 15	109 ± 17	103 ± 14	0,120
Hb Tag 6 ^d	121 ± 14	115 ± 16	115 ± 17	116 ± 14	114 ± 17	0,429
Hb ^e	113 ± 15	109 ± 12	110 ± 13	110 ± 13	107 ± 12	0,585
Kreislauf						
MAP ^f	0,11 ± 0,32	0,22 ± 0,51	0,09 ± 0,29	0,31 ± 0,54	0,30 ± 0,93	0,303
ZVD ^g	14,95 ± 3,69	16,35 ± 4,32	16,41 ± 4,32	16,12 ± 4,19	16,59 ± 4,65	0,604
ECMO	0 (0,0)	9 (10,6)	3 (9,1)	2 (6,9)	4 (17,4)	0,246
ECMO Dauer ^h	0 ± 0	201 ± 291	63 ± 20	124 ± 53	342 ± 419	0,479
Vasopressoren/Inotropikaⁱ						
A Dauer ^j	56 ± 31	87 ± 173	56 ± 40	67 ± 43	138 ± 292	0,344
DOBU Dauer ^k	88 ± 68	258 ± 273	196 ± 125	223 ± 212	520 ± 556	0,044 ^p
DOPA Dauer ^l	229	112 ± 86	68 ± 26	80 ± 8	265	0,028 ^q
LEVO Dauer ^m	0 ± 0	148 ± 249	51	69 ± 66	217 ± 330	0,650

MIL Dauer ⁿ	168 ± 131	163 ± 132	130 ± 77	138 ± 100	238 ± 187	0,014 ^r
NA Dauer ^o	55 ± 42	125 ± 205	65 ± 56	90 ± 70	227 ± 334	0,015 ^s

Anmerkung ^a nominalskalierte Variablen: Anzahl (% innerhalb des jeweiligen AKI-Stadiums bzw. kein AKI), metrisch skalierte Variablen: Mittelwert ± SD

^b p-Wert der einfaktoriellen Varianzanalyse mit Ausprägung des AKI als Zwischensubjektfaktor

^c maximale Ausprägung innerhalb der ersten 48 postoperativen Stunden

^d Angaben für 102 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 19/83/33/29/21)

^e Mittelwert aus den Ausprägungen des Hämoglobinwertes an den postoperativen Tagen 1-4 und 6

^f Anzahl der Episoden mit MAP < 40 mmHg innerhalb der ersten 48 postoperativen Stunden

^g maximale Ausprägung innerhalb der ersten 48 postoperativen Stunden; Angaben für 101 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 19/82/32/28/22)

^h Angaben für 9 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 0/9/3/2/4)

ⁱ Dauer in Minuten

^j Angaben für 70 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 10/60/20/20/20)

^k Angaben für 32 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 7/25/12/9/4)

^l Angaben für 6 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 1/5/2/2/1)

^m Angaben für 11 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 10/11/1/4/6)

ⁿ Angaben für 97 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 17/80/32/25/23)

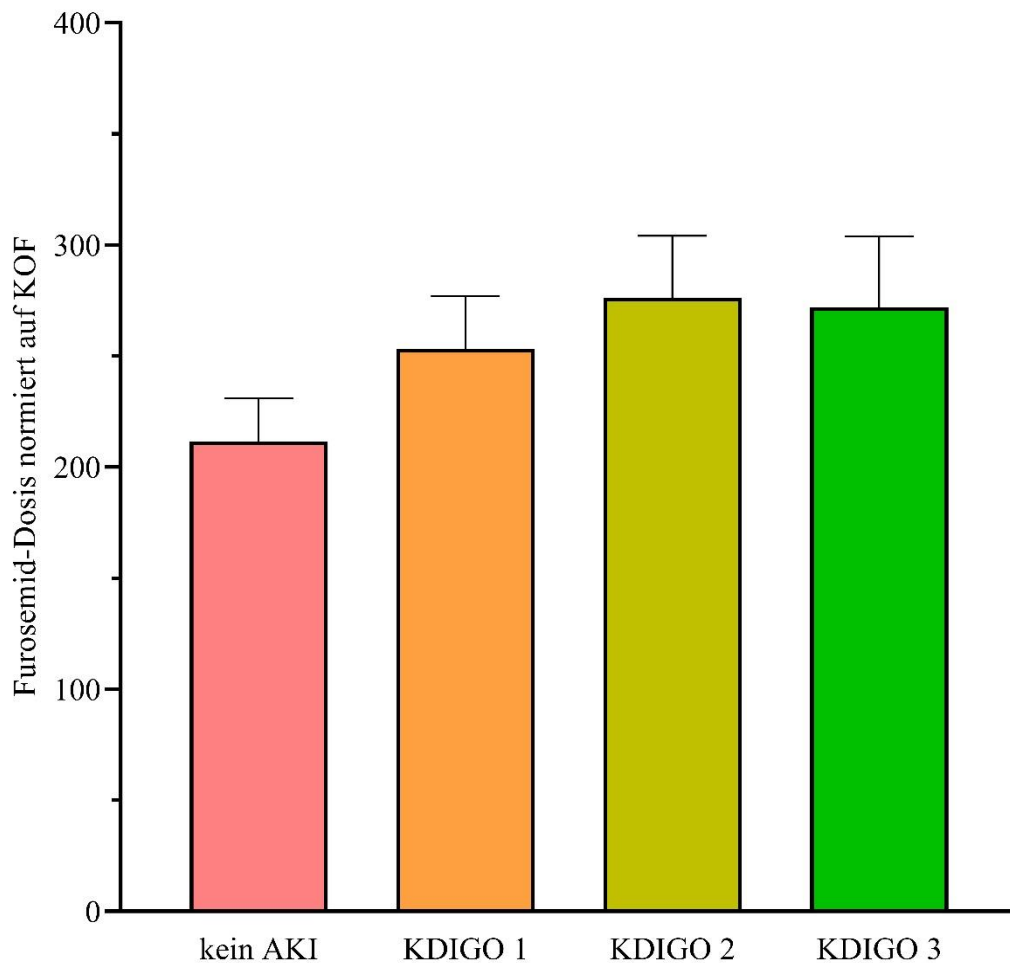
^o Angaben für 77 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 11/66/23/22/21)

^{p,q,r,s} keine signifikanten Gruppenunterschiede im Post-Hoc-Test

A Adrenalin; AKI *acute kidney injury*; DOBU Dobutamin; DOPA Dopamin; ECMO extrakorporale Membranoxygenierung; Hb Hämoglobin; KDIGO *kidney disease: improving global outcomes*; LEVO Levosimendan; MAP mittlerer arterieller Druck; MIL Milrinon; NA Noradrenalin; ZVD zentralvenöser Druck.

Des Weiteren wurde die postoperative Gabe von Medikamenten sowie teilweise deren Dosierung untersucht. Es wurden Diuretika, Antibiotika und die Gabe von Immunsuppressiva überprüft. Innerhalb der ersten 48 postoperativen Stunden erhielten PatientInnen, welche kein AKI entwickelten im Durchschnitt die Hälfte der Dosis an Furosemid im Vergleich mit PatientInnen, welche ein AKI entwickelten. Bezüglich der Dosis von Furosemid unterschieden sich die PatientInnengruppe mit und ohne AKI statistisch signifikant ($p = .008$). Dieser Effekt blieb auch bei Vergleich der einzelnen KDIGO-Stadien und dem Ausbleiben von AKI bestehen ($p = .004$) und konnte dem Gruppenunterschied zwischen keinem AKI und KDIGO-Stadium 2 ($p = .008$) sowie keinem AKI und KDIGO-Stadium 3 ($p = .008$) zugeordnet werden (siehe Abbildung 20 postoperative Furosemid-Dosis).

Abbildung 20 postoperative Furosemid-Dosis



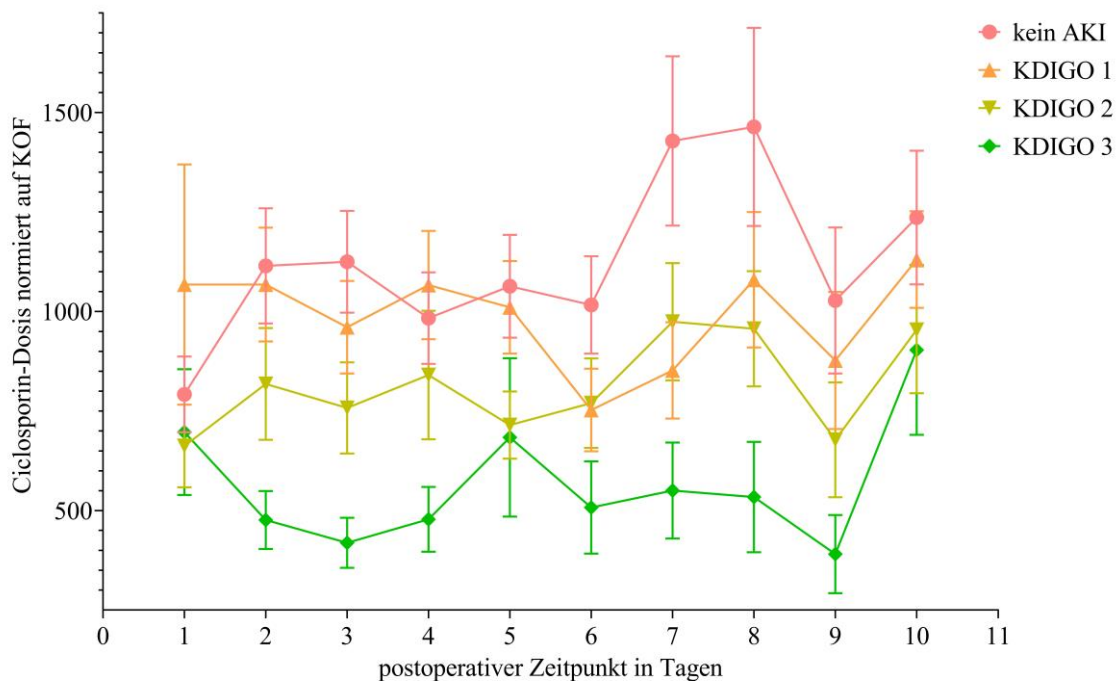
Säulendiagramm der innerhalb der ersten 48 postoperativen Stunden verabreichten Furosemid-Dosis nach KDIGO-Stadium des AKI. Der Vergleich zwischen dem Auftreten und Ausbleiben eines AKI sowie der Vergleich zwischen den KDIGO-Stadien eines AKI ergaben statistisch signifikante Gruppenunterschiede ($p = .008$; $p = .004$). Diese hatten jedoch keinen Bestand bei Normierung der Dosis auf die Körperoberfläche. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler.

AKI acute kidney injury, KDIGO kidney disease: improving global outcomes.

Der Wirkstoffspiegel von Ciclosporin A wurde während der ersten zehn postoperativen Tage verglichen. Dieser wurde jedoch nicht für alle PatientInnen täglich bestimmt, sodass an Tag 1 Daten zu 102 PatientInnen und am Tag 10 Daten von lediglich 67 PatientInnen vorlagen. Der Wirkstoffspiegel von Ciclosporin A war in der PatientInnengruppe ohne AKI durchschnittlich höher als in der PatientInnengruppe mit AKI. Die Vergleiche zwischen Auftreten und Ausbleiben sowie der Vergleich der einzelnen KDIGO-Stadien erreichten statistische Signifikanz (siehe Abbildung 21 Ciclosporin-Dosis). Die Häufigkeit des Wechsels von Ciclosporin auf Tacrolimus innerhalb der ersten zehn postoperativen Tage nach der HTX wurde untersucht. Diese fand in der PatientInnengruppe ohne AKI in 42,1% der Fälle ($n = 8$) und in der

PatientInnengruppe mit AKI in 68,2% der Fälle ($n = 58$) statt. Die PatientInnengruppe, welche ein AKI erlitt, signifikant häufiger von Ciclosporin A auf Tacrolimus umgestellt ($p = .032$)

Abbildung 21 Ciclosporin-Dosis



Ciclosporin-Dosis für die ersten zehn postoperativen Tage nach HTX als Punktdiagramm. Die Dosis wurde auf die Körperoberfläche normiert. Es zeigte sich die Tendenz zu geringerer Dosierung von Ciclosporin A, je höher das KDIGO-Stadium des AKI war. Zu verschiedenen Zeitpunkten erreicht der Vergleich zwischen Auftreten und Ausbleiben sowie zwischen den einzelnen KDIGO-Stadien statistische Signifikanz (siehe Tabelle 6 Immunsuppression). Die Symbole zeigen die Mittelwerte zum jeweiligen postoperativen Zeitpunkt nach HTX an. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler.

AKI acute kidney injury; KDIGO kidney disease: improving global outcomes; KOF Körperoberfläche.

Antibiotika erhielten 100% aller PatientInnen beider Gruppen, sodass ein Vergleich hinfällig war. Dies traf ebenso auf die Administration von Kortison und Ciclosporin A zu. Zur Induktionstherapie kamen niedrigfrequent Daclizumab, Rituximab, Basiliximab, Immunglobuline, Antithymozytenglobulin und Anti-IL12-Rezeptor-Antikörper zum Einsatz. PatientInnen, welche kein AKI erlitten, erhielten in 73,7% ($n = 14$) und PatientInnen mit AKI in 54,1% ($n = 46$) eine Induktionstherapie. Statistisch signifikant unterschied sich lediglich die Administration von Daclizumab, welche häufiger in der PatientInnengruppe mit AKI vorgenommen wurde ($p = .001$). Im Post-Hoc-Vergleich zeigte sich, dass Daclizumab statisch signifikant häufiger der PatientInnengruppe ohne AKI im Vergleich zu der PatientInnengruppe mit KDIGO-Stadium 2 verabreicht wurde ($p = .011$) (siehe Tabelle 6 Immunsuppression).

Tabelle 6 Immunsuppression

Parameter ^a	kein AKI n=19 (18,3)	AKI n = 85 (81,7)	KDIGO 1 n=33 (31,7)	KDIGO 2 n=29 (27,9)	KDIGO 3 n=23 (22,1)	p-Wert ^b
Immunsuppression						
Induktion ^c	14 (73,7)	46 (54,1)	14 (42,4)	16 (55,2)	16 (69,6)	0,088
ATG	2 (10,5)	16 (18,8)	4 (12,1)	4 (13,8)	8 (34,8)	0,094
Basiliximab	4 (21,1)	27 (31,8)	10 (30,3)	8 (27,6)	9 (39,1)	0,632
Daclizumab	6 (31,6)	5 (5,9)	2 (6,1)	1 (3,4)	2 (8,7)	0,011 ^d
IG	4 (21,1)	14 (16,5)	3 (9,1)	3 (10,3)	8 (34,8)	0,054
IL12-Antikörper	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (3,4)	0 (0,0)	0,456
Rituximab	1 (5,3)	2 (2,4)	1 (3,0)	0 (0,0)	1 (4,3)	0,700
Ciclosporin A						
Anwendung	19 (100,0)	85 (100,0)	33 (100,0)	29 (100,0)	22 (95,7)	0,314
Dosis Tag 1 ^e	201 ± 97	245 ± 166	237 ± 194	229 ± 126	281 ± 167	0,433
Dosis Tag 2 ^f	265 ± 100	244 ± 89	260 ± 74	258 ± 101	197 ± 83	0,049 ^h
Dosis Tag 3 ^g	268 ± 72	234 ± 92	243 ± 105	234 ± 71	179 ± 84	0,011 ⁱ
Dosis Tag 4 ^k	236 ± 88	250 ± 156	291 ± 217	246 ± 91	183 ± 61	0,076
Dosis Tag 5 ^l	254 ± 80	156 ± 159	169 ± 94	228 ± 88	271 ± 292	0,739
Dosis Tag 6 ^m	245 ± 92	208 ± 95	216 ± 107	224 ± 87	173 ± 76	0,138
Dosis Tag 7 ⁿ	313 ± 109	239 ± 115	241 ± 117	281 ± 100	189 ± 113	0,008 ^o
Dosis Tag 8 ^p	336 ± 216	239 ± 113	272 ± 127	253 ± 88	164 ± 78	0,008 ^q
Dosis Tag 9 ^r	273 ± 117	266 ± 120	290 ± 140	277 ± 97	210 ± 99	0,227
Dosis Tag 10 ^s	277 ± 122	260 ± 95	285 ± 95	250 ± 75	229 ± 112	0,384
Wechsel auf andere Immunsuppressiva						
Azathioprin	19 (100,0)	78 (94,0)	29 (90,6)	28 (100,0)	21 (91,3)	0,212
Everolimus	0 (0,0)	3 (3,5)	0 (0,0)	1 (3,4)	2 (8,7)	0,226
MMF	5 (26,3)	14 (16,5)	6 (18,2)	5 (17,2)	3 (13,0)	0,737
Tacrolimus	8 (42,1)	58 (68,2)	22 (66,7)	19 (65,5)	17 (73,9)	0,170

Anmerkung ^a nominalskalierte Variablen: Anzahl (% des jeweiligen AKI-Stadiums bzw. kein AKI), metrisch skalierte Variablen: Mittelwert ± SD

^b p-Wert der einfaktoriellen Varianzanalyse mit Ausprägung des AKI als Zwischensubjektfaktor

^c mind. eines der folgenden Medikamente: ATG, Basiliximab, Daclizumab, IG, IL12-Antikörper

^d signifikante Unterschiede zwischen kein AKI und AKI KDIGO-Stadium 2

^e Angaben für 102 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 19/83/32/28/23)

^f Angaben für 102 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 19/83/33/9/21)

^g Angaben für 101 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 19/82/33/29/20)

^h keine signifikanten Unterschiede im Post-Hoc-Test

ⁱ Angaben für 102 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 19/82/33/29/21)

^j keine signifikanten Unterschiede im Post-Hoc-Test

^k Angaben für 99 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 19/80/33/28/19)

^l Angaben für 93 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 19/74/33/24/17)

^m Angaben für 90 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 18/72/30/24/18)

ⁿ Angaben für 83 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 17/66/28/20/18)

^o signifikante Unterschiede zwischen kein AKI und AKI KDIGO-Stadium 3

^p Angaben für 77 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 16/61/27/19/15)

^q signifikante Unterschiede zwischen kein AKI und AKI KDIGO-Stadium 3

^r Angaben für 73 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 16/57/24/19/14)

^s Angaben für 67 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 15/52/23/17/12)

^t Wechsel von Ciclosporin A auf anderes Immunsuppressivum innerhalb der ersten zehn Tage

^u Angaben für 102 PatientInnen, zu denen Daten vorlagen (Gruppenverteilung wie Spalten: 19/83/32/28/23)

AKI acute kidney injury; ATG Antithymozytenglobulin; IG Immunglobuline; IL Interleukin; KDIGO Kidney Disease: improving global outcomes; MMF Mycophenolat-Mofetil.

4 DISKUSSION

4.1 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Das AKI stellt eine häufige und prognoserelevante Komplikation nach kinderherzchirurgischen Eingriffen dar. Dieser Sachverhalt konnte in mehreren Publikationen repliziert werden (Aydin et al., 2012, S. 1589–1595; Chiravuri et al., 2011, S. 880–886; Zappitelli et al., 2009, S. 885–892). Inwiefern dies auf den kinderherzchirurgischen Eingriff der HTX übertragen werden kann, bleibt bislang unklar. Wissenschaftliche Untersuchungen des Sachverhaltes werden zum einen durch die geringe PatientInnenanzahl, welche sich einer HTX im Kindesalter unterzieht und zum anderen durch die Heterogenität der PatientInnen bezüglich der zugrundeliegenden Diagnose, des körperlichen Zustands und des Alters erschwert. Weiterhin wird die Vergleichbarkeit durch konkurrierende Definitionen des AKI beeinträchtigt. Vor dem Hintergrund der Lebenserwartung der PatientInnen, welche bereits im Kindesalter operiert werden müssen, erscheint eine Verbesserung der Datenlage geboten. Die vorliegende Arbeit wurde mit der Bestrebung verfasst, die bisher unzureichenden Datenlage zu erweitern sowie eventuelle Implikationen für die zukünftige risikostratifizierte Behandlung von herzkranken Kindern abzuleiten und dadurch diese zu verbessern. Dafür wurde eine monozentrische, retrospektive Beobachtungs- und Kohortenstudie über einen Zeitraum von 14 Jahren durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden hinsichtlich Primär- und Sekundärendpunkten sowie der prä-, intra- und postoperativen Risikofaktoren für das Auftreten eines AKI nach HTX im Kindesalter exploriert. Als Primärendpunkt wurde das Auftreten eines AKI nach der KDIGO-Klassifikation innerhalb der ersten zehn postoperativen Tage untersucht. Das Langzeitüberleben innerhalb von zehn Jahren nach HTX sowie das Vorliegen einer chronischen Dialysepflichtigkeit wurden als Sekundärendpunkte festgelegt.

81,7% der PatientInnen erlitten ein AKI und erfüllten somit den Primärendpunkt der vorliegenden Studie. Eine vergleichbare Inzidenz von AKI nach HTX im Kindesalter unter Verwendung der KDIGO-Kriterien ermittelten Hollander et al. (2016) mit 72% und Williams et al. (2018) mit 64,8%. Die errechnete Inzidenz der vorliegenden Arbeit steht somit im Einklang mit bisherigen Erkenntnissen. Die Differenzierung des AKI nach Schweregrade anhand der KDIGO-Kriterien wurde bislang nur von Hollander et

al. (2016) vorgenommen. Der Prozentsatz der PatientInnen, welche auf KDIDO-Stadium 1 und 2 entfallen, ist mit 31% in KDIGO-Stadium 1 und 27% in KDIGO-Stadium 2 gleich. Der Unterschied besteht bei KDIGO-Stadium 3, welches nur 14% der PatientInnen bei Hollander et al. (2016) erlitten. Im Gegensatz dazu wurden 22% der PatientInnen der vorliegenden Studie als KDIGO-Stadium 3 klassifiziert. Die gering höhere Inzidenz und abweichende Schweregrade der vorliegenden Arbeit könnte durch die unterschiedliche Anwendung der KDIGO-Kriterien zur Klassifikation eines AKI erklärt werden. In der vorliegenden Arbeit wurden für die Einteilung der KDIGO-Stadien die Kriterien Serumkreatinin und die Urinausscheidung herangezogen. Hollander et al. (2016) und Williams et al. (2018) legten lediglich das Kriterium Serumkreatinin für die Klassifikation zugrunde. Weiterhin könnte Varianzheterogenität zwischen den untersuchten PatientInnenkollektiven ursächlich für die Unterschiede sein.

Mit den erhobenen Daten kann der bereits etablierte Zusammenhang zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der HTX und dem Risiko ein AKI zu entwickeln bekräftigt werden. In Kontrast zur bisher aufgestellten Hypothese, dass ein jüngeres Alter die Wahrscheinlichkeit für ein AKI erhöht, waren in der vorliegenden Arbeit vorrangig ältere PatientInnen betroffen. 92,9% der Schulkinder erlitten ein AKI, jedoch nur 75% der Säuglinge und Kleinkinder. Die Altersverteilung innerhalb der KDIGO-Stadien wurde für eine HTX im Kindesalter bisher nicht untersucht. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass im KDIGO-Stadium 1 alle Altersgruppen gleich häufig vertreten sind. In den KDIGO-Stadien 2 und 3, welche auch als schweres AKI gewertet wurden, ist die Gruppe der Schulkinder überproportional häufig betroffen. Im Erwachsenenalter konnte ein geringeres Alter als Risikofaktor für das Auftreten eines AKI gezeigt werden (Fortrie et al., 2016, S. 1741–1745), wobei die derzeitige Studienlage keine eindeutigen Rückschlüsse zulässt. Ein umgekehrt U-förmiger Zusammenhang zwischen Alter und dem Risiko ein postoperatives AKI zu erleiden, wäre denkbar, sodass vor allem jüngere Erwachsene betroffen sein könnten. Limitationen dieser Annahme bestehen in den wenigen Vergleichsmöglichkeiten und in der inhomogenen Altersverteilung der Studienpopulationen, in welchen Säuglinge überrepräsentiert sind.

Lassnigg et al. (2004) zeigte, dass bereits minimale Veränderungen des Serumkreatinins nach einem herzchirurgischen Eingriff auf eine Verschlechterung der postoperativen

Prognose hinweisen. Dies führte zu einem breiteren wissenschaftlichen Diskurs zur Nierenfunktion als Prädiktor für das Langzeitüberleben und gab auch für die vorliegende Arbeit Anlass zur Analyse der Nierenfunktion als Sekundärendpunkt. Als Sekundärendpunkte wurden das Auftreten einer chronischen Dialysepflichtigkeit und das Überleben zu mehreren Zeitpunkten im ersten, fünften und zehnten postoperativen Jahr untersucht. Es zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen Langzeitüberleben und dem Auftreten oder Ausbleiben eines AKI. Die Überlebensraten unterschieden sich jedoch signifikant zwischen den KDIGO-Stadien, daher kann die Rolle der Nierenfunktion nach herzchirurgischen Eingriffen bekräftigt werden, jedoch scheint vor allem der Schweregrad der Beeinträchtigung entscheidend zu sein. Dies gilt ebenso für das Auftreten einer chronischen Dialysepflichtigkeit, welche nur PatientInnen betraf, welche im postoperativen Verlauf ein AKI erlitten hatten. Die Dialysepflichtigkeit beschränkte sich auch bis auf zwei Ausnahmen auf PatientInnen mit einem AKI KDIGO-Stadium 3.

Um das Auftreten eines AKI besser antizipieren zu können wurde eine Vielzahl an möglichen Risikofaktoren perioperativ untersucht. Präoperativ wurde Basischarakteristika z.B. Alter, Geschlecht, der körperliche Zustand z.B. Zyanose, BMI, Kreislaufkonfiguration bzw. Diagnose, Listenstatus, medikamentöse und invasive Maßnahmen untersucht. Die Körperoberfläche unterschied sich signifikant zwischen dem Auftreten und Ausbleiben eines AKI ebenso wie zwischen den einzelnen KDIGO-Stadien. Die Körperoberfläche war signifikant geringer bei PatientInnen, welche kein AKI erlitten. Weiterhin zeigte sich die Tendenz je größer die Körperoberfläche, desto höher das erreichte KDIGO-Stadium. Dies befindet sich im Einklang mit Ergebnissen von Gupta et al. (2015). Im Widerspruch dazu stehen die Ergebnisse von Lee et al. (2017) und Li et al. (2011), welche eine geringe Körperoberfläche als unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung eines postoperativen AKI beschrieben. Die Vergleichbarkeit mit den genannten Publikationen erscheint jedoch durch die unterschiedliche Altersstruktur der untersuchten Kohorten erschwert. Das durchschnittliche Alter liegt bei Lee et al. (2017) im Säuglings- und bei Li et al. (2011) im Kleinkindalter. Lediglich Gupta et al. (2015) untersuchten Jugendliche als zahlenmäßig größte Altersgruppe. Dies ist relevant, da die Körperoberfläche mit dem Alter korreliert. Aufgrund dessen könnte angenommen werden, dass eine höhere

Körperoberfläche mit dem gehäuften Auftreten von AKI jenseits des Säuglingsalters assoziiert ist.

Abgesehen von der Körperoberfläche waren den PatientInnen immanenten Eigenschaften wie der BMI, Geschlecht, Frühgeburtlichkeit und das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie nicht mit dem Auftreten eines AKI assoziiert. Dies deckt sich mit bisherigen Erkenntnissen (Lee et al., 2017, S. 1–6; Li et al., 2011, S. 1493–1499; Tang et al., 2011, S. 431). Alleinig Tóth et al. (2012) werteten das Vorliegen einer pHT als Risikofaktor, dabei bleibt die zugrunde liegende Definition einer pHT. Im vorliegenden Datensatz waren nur für 47 PatientInnen Daten über eine mögliche pHT vorhanden und auch hier wurden die Diagnosekriterien nicht dokumentiert. Frühgeburtlichkeit als Risikofaktor für AKI im Rahmen einer HTX im Kindesalter wurde bisher nicht untersucht und auch im vorliegenden Datensatz konnten nur Daten von 37 PatientInnen hinsichtlich des Vorliegens einer Frühgeburtlichkeit akquiriert werden. Dies beeinträchtigt die Ableitung eines aussagekräftigen Ergebnisses. Eine weitere Evaluation scheint geboten, da Hinweise vorliegen, dass Frühgeburtlichkeit zum einen mit dem Auftreten eines AKI assoziiert ist und zum anderen Implikationen für die Langzeitprognose hat (Harer, Charlton, Tipple & Reidy, 2020, S. 1292–1293). Zum Zeitpunkt der HTX waren PatientInnen, welche im postoperativen Verlauf ein AKI entwickelten, signifikant seltener zyanotisch als PatientInnen ohne AKI. Dies divergiert von bisherigen Erkenntnissen, wonach das Auftreten einer Zyanose sogar einen Risikofaktor darstellt (Cardoso et al., 2016, S. 101; Tóth et al., 2012, S. 1986). Erklärt werden, könnten diese zunächst konträr erscheinenden Ergebnisse mit einer Anpassungsreaktion. Eine Zyanose kann als Ausdruck von chronischer Hypoxie gedeutet werden, an welche sich die Nieren anpassen und so vor weiteren ischämischen Insulten geschützt sind. Überschreitet das Ausmaß der Ischämie jedoch den Bereich, indem ein Anpassungsreaktion möglich ist, tritt ein verstärkter Schaden des vorgeschädigten Organs auf. Dies wird als ischämische Präkonditionierung bezeichnet und stützt sich auf tierexperimentelle Untersuchungen (Bonventre, 2002, S. 861–867) sowie auf Fall-Kontroll-Studien kardiochirurgischer Eingriffe unter Einsatz der HLM (Zimmerman et al., 2011, S. 861–864). Daran anknüpfend wurde die Anzahl kardialer Voroperationen untersucht und in die Kategorien invasive Diagnostik, korrigierende und palliative Eingriffe eingeteilt. Gesondert wurde erhoben wie häufig unter Einsatz

der HLM operiert wurde. PatientInnen, welche eine AKI KDIGO-Stadium 3 erlitten, wurden im Vergleich mit allen anderen PatientInnengruppen signifikant häufiger operiert. Sie unterzogen sich häufiger invasiver Diagnostik und wurden häufiger unter Verwendung der HLM operiert. Dies könnte zum einen als Schwere der Erkrankung gedeutet werden, zum anderen könnte ebenso eine Anpassungsreaktion, wie im vorangegangenen Abschnitt bei dem Vorliegen einer Zyanose erläutert, auftreten.

Außerdem wurden Risikofaktoren im Rahmen der Listung und Spenderorganvergabe untersucht. In der vorliegenden Arbeit ist eine AB0-inkompatible HTX nicht mit dem vermehrten Auftreten von AKI verbunden. Dies korrespondiert mit den Ergebnissen von MacDonald et al. (2016), welche ebenso keinen Zusammenhang fanden. Weder der Listenstatus zum Zeitpunkt der Listung und HTX noch die Wartelistendauer beeinflussten das Risiko für ein AKI im postoperativen Verlauf. Dies ist konsistent mit den Ergebnissen von MacDonald et al. (2016) und Hollander et al. (2016). Davon abweichend zeigte Fortrie et al. (2016), dass ein Listenstatus mit höherer Dringlichkeit mit einem erhöhten Risiko für AKI einhergeht. Diese widersprüchliche Datenlage erklärt sich anteilsweise durch das Fehlen einheitlicher Wartelistenkriterien.

Des Weiteren wurde präoperativ der Einsatz invasiver Beatmung sowie medikamentöser und mechanischer Kreislaufunterstützung untersucht. In der vorliegenden Arbeit konnte keine Assoziation zwischen präoperativer Beatmung und dem Auftreten eines AKI gezeigt werden. Dies steht im Kontrast zur bisherigen Datenlage, welche die Korrelation zwischen Beatmungsdauer und höherer Wahrscheinlichkeit ein AKI zu erleiden darlegte (Lee et al., 2017, S. 1–6; MacDonald et al., 2016, S. 674; Tóth et al., 2012, S. 1989). Erklärt werden könnte diese Abweichung dadurch, dass die Beatmung lediglich als ordinale skalierte Variable erfasst wurde. Vergleichbare Studien untersuchten häufig die Beatmungsdauer, welche möglicherweise die Krankheitsschwere der PatientInnen besser abbildet. Zum anderen wurden in der vorliegenden Arbeit lediglich 13,5% der PatientInnen präoperativ beatmet. Dies divergiert deutlich von den verglichenen Arbeiten, beispielsweise wurden bei MacDonald et al. (2016) nahezu 50% der PatientInnen beatmet. Daher erscheint es weiterhin anhand der Datenlage plausibel, dass die präoperative Beatmung bzw. Beatmungsdauer als ein Mediator der Krankheitsschwere frühzeitig Hinweise auf das Risiko eines AKI liefern könnte.

Präoperativ wurden verschiedene Inotropika/Vasopressoren zur medikamentösen Kreislaufunterstützung eingesetzt. Für den Einsatz von Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Levosimendan und Milrinon zeigte sich keine Assoziation mit dem Auftreten eines AKI. PatientInnen, welche kein AKI erlitten, erhielten postoperativ signifikant häufiger Dobutamin im Vergleich mit PatientInnen, welche ein AKI KDIGO-Stadium 1 oder 3 erlitten. Dies befindet sich im Einklang mit den Ergebnissen von MacDonald et al. (2016), welche einen protektiven Effekt für den Einsatz von u.a. Dobutamin zeigen konnte. Dies steht im Kontrast zu den Ergebnissen von Tang et al. (2011) und Chiravuri et al. (2011), welche den Einsatz von medikamentöser Kreislaufunterstützung als Risikofaktor identifizierten. MacDonald et al. (2016) diskutierten als mögliche Ursache für den protektiven Effekt ein verstärktes Monitoring und präzisere Volumentherapie sowie eine größere hämodynamische Stabilität der PatientInnen. Die positiv inotrope Wirkung von Dobutamin könnte außerdem zur Verbesserung der renalen Perfusion führen und daher protektiv gegenüber einem hypovolämischen AKI wirken (Tuttle & Mills, 1975, S. 186–195). Gegensätzlich dazu erscheint, dass die Zunahme der Krankheitsschwere erst Anlass zum Einsatz einer medikamentösen Kreislaufunterstützung bietet und daher aufgrund einer verminderten kardialen Kontraktilität bzw. geringeren hämodynamischen Stabilität die Ausgangssituation bezüglich der renalen Perfusion eine schlechtere ist.

Ebenso wie für die medikamentöse Kreislaufunterstützung konnte in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines AKI und dem Einsatz präoperativer mechanischer Kreislaufunterstützung sowie deren Dauer und Form festgestellt werden. Dies knüpft an die Ergebnisse von Hollander et al. (2016) an. Der Einsatz von mechanischer Kreislaufunterstützung erhöhte nicht die Wahrscheinlichkeit der PatientInnen ein AKI zu erleiden (Hollander et al., 2016, S. 213–215). Abweichend davon wurde mehrfach der Einsatz von mechanischer Kreislaufunterstützung als Risikofaktor für ein AKI berichtet (Aydin et al., 2012, S. 1590–1592; Chiravuri et al., 2011, S. 882–885; MacDonald et al., 2016, S. 674). Bei diesem Vergleich divergiert die Häufigkeit des Einsatzes der mechanischen Kreislaufunterstützung zwischen den Studienkollektiven. Der Vergleich wird weiterhin erschwert durch die meist fehlende Spezifizierung der Modalität der mechanischen Kreislaufunterstützung. Wird die Indikation für mechanische Kreislaufunterstützung erst spät im Krankheitsverlauf nach

Ausschöpfung aller Therapieoptionen gestellt, könnte der Einsatz von mechanischer Kreislaufunterstützung als Ausdruck der Krankheitsschwere gewertet werden. Wird jedoch frühzeitig erkannt, welche PatientInnen ein erhöhtes Risiko des Kreislaufversagens tragen und eine mechanische Kreislaufunterstützung initiiert, bevor eine ischämische Schädigung der Niere aufgrund Minderperfusion entsteht, könnte dies sich nicht nachteilig auswirken, sondern gegebenenfalls mit einem protektiven Effekt einhergehen. Gestützt wird diese These durch den häufigeren und früheren Einsatz von mechanischer Kreislaufunterstützung (Almond et al., 2011, S. 425–435; Morales et al., 2020, S. 1819–1831).

Präoperativ wurde die Administration potentiell nephrotoxischer Medikamente und deren Assoziation mit dem Auftreten eines postoperativen AKI untersucht. Zwischen den verabreichten Medikamenten und dem Auftreten eines AKI zeigten sich keine Assoziationen mit Ausnahme von Antibiotika. Diese wiesen einen potentiell protektiven Charakter gegenüber eines AKI auf. Erklärt werden könnte diese Tendenz über das intestinale Mikrobiom, welches durch die antibiotische Therapie verändert wird und einen nachgewiesenen modulatorischen Effekt auf den Schweregrad von AKI hat (Yang et al., 2020, S. 932–946). Es bleibt zu berücksichtigen das eine umfassende Erfassung aller nephrotoxischen Medikamente durch den retrospektiven Charakter der Datenerhebung erschwert wurde.

Intraoperativ wurden der Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines AKI und den verschiedenen Zeiträumen sowie die Substitution von Blutprodukten untersucht. Es wurde die Schnitt-Naht-, Bypass-, Aortenklamm- und Ischämiezeit erfasst. Zwar konnte lediglich für die Bypass-Dauer ein signifikanter Gruppenunterschied ermittelt werden, jedoch zeigte sich für jeden Zeitraum eine Tendenz zu einem höheren KDIGO-Stadium bei zunehmender Dauer. Zurückführen könnte man dies auf ein größeres Ausmaß der ischämischen Schädigung bei längerer Konfrontation mit einer Ischämie. Eine Vielzahl an Untersuchungen bekräftigen diesen Zusammenhang (Aydin et al., 2012, S. 1590–1592; Chiravuri et al., 2011, S. 880; Santo et al., 2011, S. 1357–1359; Tjahjono et al., 2016, S. 168–169; Tóth et al., 2012, 1986–1087). Zudem wurde der intraoperative Blutverlust und die Art und Menge transfundierter Blutprodukte analysiert. Es wurde eine Tendenz zu einem höheren KDIGO-Stadium des AKI bei größerem Blutverlust bzw. bei größerer Menge an verabreichten Blutprodukten deutlich. Vergleich man

dialysierte mit nicht-dialysepflichtige PatientInnen konnten signifikante Unterschiede gezeigt werden. Auch hier können der Blutverlust bzw. die transfundierten Blutprodukte als Mediator für eine Minderperfusion mit konsekutiv ischämischer Schädigung der Nieren betrachtet werden. Die genannten Variablen wurden ebenso im postoperativen Verlauf untersucht und die Tendenz setzte sich fort.

Postoperativ wurde die Beziehung zwischen AKI und dem Einsatz medikamentöser und invasiver therapeutischer Maßnahmen untersucht. Direkt postoperativ wurden durch invasive Messungen MAP und ZVD bestimmt. In der vorliegenden Arbeit wurde die Anzahl von hypotensiven Phasen mit einem MAP unter 40 mmHg sowie der maximale ZVD innerhalb der ersten 48 postoperativen Stunden ermittelt. Anlass zur Erfassung dieser Parameter waren die Erkenntnisse, dass nicht alleine eine arterielle Minderperfusion ursächlich für ein AKI ist, sondern auch die venöse Stauung der Nieren eine wichtige Rolle einzunehmen scheint (Damman et al., 2009, S. 584–585; Mullens et al., 2009, S. 592–593). Für keine der beiden Variablen konnten signifikante Gruppenunterschiede gezeigt werden. Dennoch zeichnete sich ab, dass PatientInnen mit AKI tendenziell häufiger von hypotensiven Episoden betroffen waren. Ergänzend wäre eine Untersuchung der Dauer und des Ausmaßes der Hypotension dienlich, um diesen Sachverhalt näher zu beleuchten. Ursächlich für die wenig aussagekräftige Untersuchung des ZVDs könnte die Singularität des Wertes sein, welche anfällig für eine fehlerhafte Kalibrierung ist. Außerdem wurde eine venöse Stauung meist an der Zunahme bzw. Stagnation eines hohen Vorwertes des ZVD in Relation zu einem Ausgangswert hergeleitet (Mullens et al., 2009, S. 590–593), welche aufgrund des retrospektiven Studiendesigns in der vorliegenden Arbeit nicht erhoben werden konnte. Im postoperativen Verlauf wurde die invasive Beatmungsdauer sowie die Notwendigkeit einer Reintubation ermittelt. Trotz ausbleibendem signifikanten Gruppenunterschied der Beatmungsdauer zeigte sich eine eindeutige Tendenz zu einem höheren KDIGO-Stadium des AKI bei längerer Beatmungsdauer. Dies bekräftigt die bisherige Datenlage, dass eine Assoziation zwischen längerer Beatmungsdauer und Auftreten eines AKI besteht (Aydin et al., 2012, S. 1590–1593; Cardoso et al., 2016, S. 101; Li et al., 2011, S. 1493–1499; Tóth et al., 2012, S. 1989). Erstmals konnte dieser Sachverhalt auch für eine HTX im Kindesalter objektiviert werden und ergänzt die Sachlage um die Assoziation zwischen längerer Beatmungsdauer und steigendem

Schweregrad des AKI. Des Weiteren war eine Reintubation im postoperativen Verlauf signifikant häufiger im KDIGO-Stadium 3 eines AKI im Vergleich mit einem AKI des KDIGO-Stadiums 1 notwendig. Offen bleibt die Richtung der Beziehung zwischen Beatmungsdauer und dem Auftreten eines AKI. Einerseits kann die längere Beatmungsdauer als Ausdruck einer erhöhten Mortalität im Rahmen eines AKI gewertet werden. Andererseits könnte eine längere Beatmungsdauer mit veränderten intrathorakalen Drücken und konsekutiv veränderter Hämodynamik Einfluss auf die Entstehung eines AKI nehmen (Lansdorp et al., 2014, S. 1983–1990; Pannu & Mehta, 2004, S. 189–203).

Neben der Beatmung wurde in 9,4% Fällen ein Nierenersatzverfahren notwendig. Damit reiht sich die Inzidenz in die bisherige Datenlage ein (Aydin et al., 2012, S. 1590–1593; Gupta et al., 2015, S. 183–185). Als weitere invasive Maßnahme benötigten 10,6% eine mechanische Kreislaufunterstützung mittels ECLS. Dies betraf lediglich PatientInnen, welche ein AKI erlitten. Eine längere Dauer der ECLS-Anwendung ging tendenziell mit einem höheren KDIGO-Stadium des AKI einher. Der Einfluss einer postoperativen ECLS-Therapie auf die Entstehung eines AKI ist umstritten. Tjahjono et al. (2016) konnten keinen Zusammenhang zwischen einer postoperativen ECLS-Therapie und dem Auftreten eines AKI feststellen. Im Gegensatz dazu identifizierten Chiravuri et al. (2011) und MacDonald et al. (2016) dies als Risikofaktor für ein AKI. Dies könnte als Hinweis auf die Widersprüchlichkeit der ECLS-Therapie ausgelegt werden. Sie kann in einer hämodynamisch instabilen Situation die Perfusion durch Aufrechterhaltung des MAPs verbessern. Gleichwohl sind inflammatorische Reaktionen durch Scherstress und den Kontakt zu einer großen Fremdoberfläche unvermeidbar. Außerdem bieten die notwendigen Gefäßzugänge zusätzliche Angriffspunkte für Infektionen. (Hornick & Taylor, 1997, S. 310–315; Mariscalco et al., 2011, S. 1540; Paparella et al., 2002, S. 232–236) Daher konnte bisher keine abschließende Aussage, ob die Vor- oder Nachteile einer postoperativen ECLS-Therapie bezüglich des Auftretens eines AKI überwiegen, getroffen werden. Die vorliegenden Daten geben eher Anlass zu einem zurückhaltenden Einsatz der ECLS-Therapie.

Bei vielen PatientInnen kamen neben den invasiven Maßnahmen zur Kreislaufunterstützung auch Medikamente zum Einsatz. Es wurden sechs verschiedene

Vasopressoren/Inotropika angewendet. Lediglich Levosimendan wurde signifikant häufiger PatientInnen verabreicht, welche im postoperativen Verlauf ein AKI entwickelten. Dies steht im Kontrast zu ersten Hinweisen, dass Levosimendan die Inzidenz und den Schweregrad eines AKI nach kardiochirurgischen Eingriffen vermindert (Zhou et al., 2016, S. 409–414). In der vorliegenden Arbeit erhielten ausschließlich PatientInnen, welche ein AKI erlitten, Levosimendan, sodass ein aussagekräftiger Gruppenvergleich erschwert wurde. Weiterhin betraf dies nur 13% der PatientInnen mit einem AKI. Wesentlich erscheint im Kontext der medikamentösen Kreislaufunterstützung, dass eine längere Verabreichungsdauer der Vasopressoren/Inotropika tendenziell mit höheren KDIGO-Stadien des AKI assoziiert war. Für die Medikamente Dobutamin, Milrinon und Noradrenalin konnten sogar signifikante Gruppenunterschiede ermittelt werden. Dies ist konsistent mit der bisherigen Datenlage (Cardoso et al., 2016, S. 102; Tjahjono et al., 2016, S. 168–170; Zappitelli et al., 2009, S. 885–888). Dabei scheint es pathophysiologisch nicht sinnvoll eine renale Vasokonstriktion durch die Applikation von Vasopressoren als ursächlich für ein AKI zu betrachten. In tierexperimentellen Studien konnte zwar eine renale Vasokonstriktion beispielsweise mit Noradrenalin hervorgerufen werden, jedoch ist die Übertragbarkeit auf die klinische Situation fraglich. Die Höhe der Dosierungen überstieg die der klinischen Praxis um ein Vielfaches. Weiterhin wurden die Medikamente nicht systemisch, sondern direkt in die Aa. renales infundiert. Dies wurde mit gesunden Versuchstieren oder mit Versuchstieren, welche eine induzierte Sepsis erlitten durchgeführt, jedoch nicht nach kardiochirurgischen Eingriffen. (Anderson et al., 1981, S. 21–29; Cronin et al., 1978, S. 115–124; Mills, Moyer & Handley, 1960, S. 1279–1283) Vor diesem Gesichtspunkt kann die gezeigte Assoziation zwischen der Anwendungsdauer von Vasopressoren und dem Schweregrad eines AKI nicht als ursächlich gewertet werden. Treten bei intensivstationären PatientInnen hypotensive Episoden auf, wird zunächst vermehrt Flüssigkeit appliziert und die Responsivität der PatientInnen auf die Volumensubstitution überprüft. Sind alle Möglichkeiten zur Verbesserung der Hämodynamik ausgeschöpft, erfolgt der Einsatz von Vasopressoren. Insofern könnte eine Volumenüberladung nach Flüssigkeitssubstitution vorliegen, welche nach neueren Erkenntnissen die maßgebliche Triebkraft in der Entstehung eines AKI darstellt (Damman et al., 2009, S. 584–585; Mullens et al., 2009, S. 592–593; Winton, 1931, S. 61).

Weiterhin wurde in der postoperativen Periode alle potentiell nephrotoxischen Medikamente erfasst mit besonderer Aufmerksamkeit für Diuretika und Immunsuppressiva. Es konnte bekräftigt werden, dass der Einsatz von Diuretika ein Risikofaktor für die Entwicklung eines AKI darstellt (Aydin et al., 2012, S. 1590–1593; Chiravuri et al., 2011, S. 880). Erstmals wurde eine dosisabhängige Risikoerhöhung für eine AKI und die Progression zu einem höheren Schweregrad gezeigt. Ebenso dosisabhängig zeigte sich das nephrotoxische Potenzial von Ciclosporin A und knüpft an die bisherigen Erkenntnisse über dieses Immunsuppressivum an (Kopp & Klotman, 1990, S. 162–174; Whiting, Thomson, Blair & Simpson, 1982, S. 88–90). Bemerkenswert ist die signifikant häufigere Umstellung auf Tacrolimus bei PatientInnen, welche ein AKI erlitten. Bezüglich des Ausmaßes der Nephrotoxizität bei Vergleich zwischen Ciclosporin A und Tacrolimus liegen derzeit widersprüchliche Ergebnisse vor. Dabei zeichnet sich jedoch die Tendenz ab, dass Tacrolimus langfristig die Nierenfunktion weniger stark beeinträchtigt als Ciclosporin A (Ahsan et al., 2001, S. 247–249; Artz et al., 2004, S. 939–942; English et al., 2002, S. 770–771; Jain, Bicknell & Nicholson, 2000, S. 1564–1565; Martins et al., 2004, S. 877; van Riemsdijk et al., 2002, S. 1864–1865). Somit kann der hier gezeigte Wechsel zu Tacrolimus als Reaktion auf das Auftreten eines AKI bzw. die Verschlechterung der Nierenfunktion im postoperativen Verlauf verstanden werden.

4.2 LIMITATION DER VORLIEGENDEN ARBEIT

Diese Arbeit weist einige Einschränkungen, welche sich aus Stichprobengröße und aus der Art der Datenerhebung als retrospektive Kohortenstudie ergeben, auf. Die Stichprobengröße erscheint zunächst gering, dennoch sollte die geringe Inzidenz einer terminalen Herzinsuffizienz mit konsekutiv erforderlicher HTX im Kindesalter berücksichtigt werden. Die Datenerhebung erfolgte monozentrisch und retrospektiv, wodurch die Übertragbarkeit auf die Grundgesamtheit eingeschränkt wird, da es sich nicht um eine Zufallsstichprobe, sondern eine Kohorte handelt (*selection bias*). Die retrospektive Datenanalyse birgt die Gefahr, dass Störfaktoren bzw. weitere Risikofaktoren übersehen werden, da nur mit den dokumentierten Daten gearbeitet werden kann (*confounding bias*). Weiterhin wurden die Daten ursprünglich für krankenhauserne Dokumentation erhoben und nicht für Forschungszwecke, daher musste mit unvollständigen Datensätzen gearbeitet werden (*measurement bias*).

Weiterhin wird die Vergleichbarkeit von Werten z.B. Serumkreatinin oder verabreichte Menge an Erythrozytenkonzentrat, welche einer altersspezifischen Entwicklung unterliegen, erschwert.

Insgesamt dient diese Beobachtungsstudie der schnellen und kostensparenden Exploration eines komplexen Themengebietes und bietet daher eine gute Möglichkeit die bisher mangelhafte Datenlage zu erweitern. AKI ist eine häufige und in höheren Stadien eine prognoserelevante Komplikation nach pädiatrischer HTX. Zukünftig sollten Diagnose- und Therapiealgorithmen erarbeitet werden, die auf Primär- und Sekundärprävention sowie eine frühzeitige Therapie des AKI nach HTX im Kindesalter ausgerichtet sind.

5 ZUSAMMENFASSUNG

(a) Deutsch

Eine HTX im Kindesalter stellt eine lebensrettende Maßnahme bei terminaler Herzinsuffizienz dar. Mit stetiger Verbesserung der Operationstechniken, neuer immunsupprimierender Medikation sowie Optimierung der perioperativen Versorgung konnte die frühe Mortalität wesentlich gesenkt werden (Chertow et al., 1998, S. 343; Fortrie et al., 2016, S. 1740; O'Neal et al., 2016, S. 460–466; Tjahjono et al., 2016, S. 167). Somit verlagert sich der Fokus zunehmend auf die Steigerung des Langzeitüberlebens. Im Erwachsenenalter konnte gezeigt werden, dass selbst ein geringer postoperativer Anstieg des Serumkreatinins um 0,3mg/dL oder mehr einen prognoserelevanten Faktor darstellt (Lassnigg et al., 2004, S. 1600). Dies konnte auf die pädiatrische Kardiochirurgie übertragen werden (Akcan-Arikan et al., 2007, S. 1028; Zappitelli et al., 2009, S. 885–892). Allerdings mangelt es an gesonderten Untersuchungen hinsichtlich einer HTX im Kindesalter. Die vorliegende Arbeit untersucht die Prävalenz, Risikofaktoren und Konsequenzen eines AKI nach HTX im Kindesalter. Dazu wurden Daten in Form einer retrospektiven monozentrischen Kohortenstudie am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen akquiriert. Für die statistische Auswertung wurde der Schweregrad der AKI nach der KDIGO-Klassifikation eingeteilt.

AKI nach HTX im Kindesalter war in der vorliegenden Untersuchung ein häufiges Ereignis, welches 82% der untersuchten PatientInnen betraf. Nahezu zwei Drittel entwickelten ein schweres AKI (KDIGO-Stadien 2-3), welches jedoch in weniger als zehn Prozent der Fälle dialysepflichtig wurde. Folglich ist von einer hohen Prävalenz eines AKI nach HTX im Kindesalter auszugehen, welches sich in bestehende Forschungsergebnisse einreicht.

Es erfolgte die Untersuchung von perioperativen Risikofaktoren. Präoperativ wurden demographische Variablen (Alter, Geschlecht etc.), die Patientenhistorie (Indikation zur HTX, Dauer der Listung etc.) sowie intensivstationäre (mechanische Beatmung, mechanische Kreislaufunterstützung etc.) und medikamentöse Interventionen beleuchtet. Präoperativ konnten ein höheres Alter sowie eine höhere Anzahl kardialer Voroperationen als möglicher Risikofaktor identifiziert werden. Einen signifikant

protektiven Charakter wies eine vorbestehende Zyanose auf. Die Verabreichung von Antibiotika und Dobutamin war mit einer geringeren Inzidenz von AKI bzw. einem niedrigeren KDIGO-Stadium des AKI assoziiert. Intraoperativ wurde die Operationsdauer, Ischämiezeiten sowie der Blutverlust und Transfusionsbedarf hinsichtlich der Relevanz für die Entwicklung eines AKI überprüft. Es konnte kein Risikofaktor identifiziert werden, jedoch gingen längere Zeiträume, in denen PatientInnen mit einer Ischämie konfrontiert waren, tendenziell mit höheren KDIGO-Stadien des AKI einher. Postoperativ wurden Kreislaufparameter, intensivstationäre und medikamentöse Maßnahmen, insbesondere die Immunsuppression betrachtet. Es wurde vor allem die Interaktion der Immunsuppression deutlich. PatientInnen mit einem AKI erhielten signifikant niedrigere Dosen von Ciclosporin A und wurden häufiger von Ciclosporin A auf Tacrolimus umgestellt. Die Induktionstherapie mit Daclizumab ging mit dem häufigeren Auftreten eines AKI einher. Weiterhin wurden PatientInnen mit AKI signifikant höhere Dosen Furosemid verabreicht. Außerdem benötigten sie tendenziell eine längere medikamentöse Kreislaufunterstützung.

Das Langzeitüberleben der PatientInnen, welches neben der Entwicklung einer CKD und/oder Dialysepflichtigkeit als Sekundärendpunkte untersucht wurde, wurde durch ein postoperatives AKI des KDIGO-Stadiums 3 tendenziell negativ beeinflusst. Ebenso zeigte sich ein Trend zur häufigeren Entwicklung einer CKD bei PatientInnen mit einem postoperativen AKI nach HTX. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich ein postoperatives AKI langfristig nachteilig für die betroffenen PatientInnen auswirkt.

In der vorliegenden Untersuchung konnte die Relevanz eines AKI nach HTX im Kindesalter unterstrichen werden. Insbesondere die Anwendung beider KDIGO-Diagnosekriterien (Entwicklung der Serumkreatinins und der Urinmenge) scheint eine Annäherung an die wahre Prävalenz eines AKI zu verbessern. Die multifaktorielle Genese des AKI erschwert die Differenzierung von kausalen und konfundierenden Faktoren, jedoch konnten Tendenzen aufgezeigt werden, welche in prospektiven Arbeiten weiter untersucht werden sollten. Dies könnte dazu beitragen, einer präventiven Strategie in Zukunft näher zu kommen.

(a) Englisch

A heart transplantation (HTX) in childhood represents a life-saving intervention for terminal heart failure. With the continuous improvement of surgical techniques, new immunosuppressive drugs and optimization of perioperative care, early mortality has been significantly reduced (Chertow et al., 1998, S. 343; Fortrie et al., 2016, S. 1740; O'Neal et al., 2016, S. 460–466; Tjahjono et al., 2016, S. 167). Consequently, the focus is increasingly shifting towards improving long-term survival. In adults, it has been shown that even a minor postoperative increase in serum creatinine by 0.3mg/dL or more represents a prognostically relevant factor (Lassnigg et al., 2004, S. 1600). This was transferable to pediatric cardiac surgery (Akcan-Arikan et al., 2007, S. 1028; Zappitelli et al., 2009, S. 885–892). However, there is a lack of separate studies concerning HTX in childhood. The present study investigates the prevalence, risk factors and consequences of acute kidney injury (AKI) following HTX in childhood. Data was acquired in the form of a retrospective single-center cohort study at the University Hospital Giessen and Marburg, Giessen location. For statistical analysis the severity of AKI was classified according to the *Kidney disease: Improving global outcomes* (KDIGO) classification.

AKI following HTX in childhood was a common event in the present study, affecting 82% of the patients examined. Nearly two-thirds developed severe AKI (KDIGO stages 2-3), but less than ten percent required dialysis.

Before the HTX an analysis concerning demographic variables (age, gender etc.), patients' history (diagnosis, indication for HTX, duration of time on waiting list etc.), intervention at the intensive care unit (mechanical ventilation, mechanical circulatory support etc.) and medication was conducted. Preoperatively older age and a higher number of previous cardiac surgeries were identified as potential risk factors. A significant protective effect was found in patients with pre-existing cyanosis. The administration of antibiotics and dobutamine was associated with a lower incidence of AKI or a lower KDIGO stage of AKI. Intraoperatively duration of surgery and ischemia, as well as blood loss and transfusion requirements were examined. No intraoperative risk factor could be identified, but longer periods of ischemia were associated with higher KDIGO stages of AKI. Postoperatively circulatory parameters, interventions at the intensive care unit and medication particularly immunosuppression

was observed. The influence of immunosuppression became apparent. Patients with AKI received significantly lower doses of cyclosporine A and were more frequently switched from cyclosporine A to tacrolimus. Induction therapy with daclizumab was associated with a higher incidence of AKI. Furthermore, patients with AKI were administered significantly higher doses of furosemide. They also tended to require longer periods of drug-induced circulatory support.

The long-term survival of patients was potentially negatively influenced by postoperative AKI of KDIGO stage 3. There was also a trend towards more frequent development of chronic kidney disease (CKD) in patients who suffered from postoperative AKI after HTX. These results suggest that postoperative AKI has long-term adverse effects on those patients.

The present study highlights the importance of AKI following HTX in childhood. In particular, the application of both KDIGO diagnostic criteria (development of serum creatinine and urine output) seems to improve the approximation of the real prevalence of AKI. The multifactorial origin of AKI impedes the differentiation between causal and confounding factors. However, tendencies have been shown, which should be further investigated in prospective studies. This could contribute to developing a preventive strategy in the future.

6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AKI.....	<i>acute kidney injury</i>
BMI.....	<i>Body-Mass-Index</i>
CAV.....	<i>cardiac allograft vasculopathy</i>
CHD.....	<i>congenital heart defect</i>
CKD.....	<i>chronic kidney disease</i>
DCM.....	<i>dilatative Kardiomyopathie</i>
DSO.....	<i>Deutsche Stiftung Organtransplantation</i>
ECLS.....	<i>extracorporeal life support</i>
ECMO.....	<i>extrakorporale Membranoxygenierung</i>
EThAS.....	<i>Eurotransplant thoracic allocation system</i>
GFR.....	<i>glomeruläre Filtrationsrate</i>
HLHS.....	<i>hypoplastisches Linksherzsyndrom</i>
HLM.....	<i>Herz-Lungen-Maschine</i>
HTX.....	<i>Herztransplantation</i>
HU.....	<i>high urgent</i>
KDIGO.....	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
MAP.....	<i>mittlerer arterieller Druck</i>
mTOR.....	<i>mechanistic target of rapamycin</i>
NT.....	<i>not transplantable</i>
PCWP.....	<i>pulmonary capillary wedge pressure</i>
PSI.....	<i>proliferation signal inhibitors</i>
PTLD.....	<i>post-transplant lymphoproliferative disorders</i>
RBF.....	<i>renaler Blutfluss</i>
SPSS.....	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
T.....	<i>transplantable</i>
TPG.....	<i>Transplantationsgesetz</i>
TPR.....	<i>totaler peripherer Widerstand</i>
VAD.....	<i>ventricular assist device</i>
ZVD.....	<i>zentralvenöser Druck</i>

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 Übersicht Pathophysiologie eines AKI	7
Abbildung 2 Ursachen einer DCM im Kindesalter	16
Abbildung 3 Ausprägungsgrade des HLHS	17
Abbildung 4 Norwood-Prozedur	19
Abbildung 5 Giessen-Prozedur	19
Abbildung 6 Allokationskriterien für HTX.....	22
Abbildung 7 Berlin Heart Excor	26
Abbildung 8 Berlin Heart Excor mit IKUS.....	26
Abbildung 9 Immunsuppression nach HTX.....	28
Abbildung 10 Studienkollektiv	36
Abbildung 11 Altersverteilung nach KDIGO-Stadien	41
Abbildung 12 Verteilung der KDIGO-Stadien in Altersgruppen	41
Abbildung 13 Assoziation zwischen Schweregrad und Dauer von AKI	44
Abbildung 14 postoperative Entwicklung der GFR.....	44
Abbildung 15 postoperative Entwicklung des Serumkreatinins	45
Abbildung 16 Langzeitüberleben mit Kategorisierung nach KDIGO-Stadien	46
Abbildung 17 Anzahl kardialer Voroperationen.....	48
Abbildung 18 intraoperative Zeiträume	50
Abbildung 19 postoperative Blutprodukte	52
Abbildung 20 postoperative Furosemid-Dosis.....	55
Abbildung 21 Ciclosporin-Dosis.....	56

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 KDIGO-Kriterien für AKI	3
Tabelle 2 Basischarakteristika.....	40
Tabelle 3 präoperative Risikofaktoren	49
Tabelle 4 intraoperative Risikofaktoren	51
Tabelle 5 postoperative Kreislaufparameter	53
Tabelle 6 Immunsuppression	57

9 LITERATURVERZEICHNIS

- Ahsan, N., Johnson, C., Gonwa, T., Halloran, P., Stegall, M., Hardy, M. et al. (2001). randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporin oral solution (modified) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. results at 2 years. *Transplantation*, 72 (2), 245–250. <https://doi.org/10.1097/00007890-200107270-00014>
- Akcan-Arikan, A., Zappitelli, M., Loftis, L. L., Washburn, K. K., Jefferson, L. S. & Goldstein, S. L. (2007). Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney international*, 71 (10), 1028–1035. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002231>
- Akintürk, H., Michel-Behnke, I., Valeske, K., Mueller, M., Thul, J., Bauer, J. et al. (2007). Hybrid transcatheter-surgical palliation. Basis for univentricular or biventricular repair: the Giessen experience. *Pediatric cardiology*, 28 (2), 79–87. <https://doi.org/10.1007/s00246-006-1444-7>
- Almond, C. S., Buchholz, H., Massicotte, P., Ichord, R., Rosenthal, D. N., Uzark, K. et al. (2011). Berlin Heart EXCOR Pediatric ventricular assist device Investigational Device Exemption study. Study design and rationale. *American Heart Journal*, 162 (3), 425-435. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.05.026>
- Anderson, W. P., Korner, P. I. & Selig, S. E. (1981). Mechanisms involved in the renal responses to intravenous and renal artery infusions of noradrenaline in conscious dogs. *The Journal of physiology*, 321 (1), 21–30. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1981.sp013969>
- Andrews, R. E., Fenton, M. J., Ridout, D. A. & Burch, M. (2008). New-onset heart failure due to heart muscle disease in childhood. A prospective study in the United kingdom and Ireland. *Circulation*, 117 (1), 79–84. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671735>
- Arola, A., Jokinen, E., Ruuskanen, O., Saraste, M., Pesonen, E., Kuusela, A.-L. et al. (1997). epidemiology of idiopathic cardiomyopathies in children and adolescents. A nationwide study in Finland. *American Journal of Epidemiology*, 146 (5), 385–393. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009291>
- Artz, M. A., Boots, J. M. M., Ligtenberg, G., Roodnat, J. I., Christiaans, M. H. L., Vos, P. F. et al. (2004). Conversion from Cyclosporine to Tacrolimus Improves quality-of-life indices, renal graft function and cardiovascular risk profile. *American Journal of Transplantation*, 4 (6), 937–945. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00427.x>
- Axelrod, D. M., Anglemeyer, A. T., Sherman-Levine, S. F., Zhu, A., Grimm, P. C., Roth, S. J. et al. (2014). Initial experience using aminophylline to improve renal dysfunction in the pediatric cardiovascular ICU. *Pediatric critical care medicine*, 15 (1), 21–27. <https://doi.org/10.1097/01.pcc.0000436473.12082.2f>
- Aydin, S. I., Seiden, H. S., Blaurock, A. D., Parnell, V. A., Choudhury, T., Punnoose, A. et al. (2012). Acute kidney injury after surgery for congenital heart disease. *The Annals of thoracic surgery*, 94 (5), 1589–1595. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.06.050>
- Barron, D. J., Kilby, M. D., Davies, B., Wright, J. G. C., Jones, T. J. & Brawn, W. J. (2009). Hypoplastic left heart syndrome. *The Lancet*, 374 (9689), 551–564. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60563-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60563-8)

- Bellomo, R., Kellum, J. A. & Ronco, C. (2012). Acute kidney injury. *The Lancet*, 380 (9843), 756–766. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61454-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61454-2)
- Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J. A., Mehta, R. L. & Palevsky, P. (2004). Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs. The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care*, 8 (4), 204-212. <https://doi.org/10.1186/cc2872>
- Billings, F. T., Ball, S. K., Roberts, L. J. & Pretorius, M. (2011). Postoperative acute kidney injury is associated with hemoglobinemia and an enhanced oxidative stress response. *Free radical biology & medicine*, 50 (11), 1480–1487. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.02.011>
- Bojan, M., Gioanni, S., Vouhé, P. R., Journois, D. & Pouard, P. (2012). Early initiation of peritoneal dialysis in neonates and infants with acute kidney injury following cardiac surgery is associated with a significant decrease in mortality. *Kidney international*, 82 (4), 474–481. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.172>
- Bonventre, J. V. (2002). Kidney ischemic preconditioning. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 11 (1), 861–867. <https://doi.org/10.1097/00041552-200201000-00007>
- Bonventre, J. V. & Weinberg, J. M. (2003). Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14 (8), 2199–2210. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000079785.13922.f6>
- Bottner, P. C., Fernández, C., Valenzuela, M. L. & Romero, P. C. (2018). Dilated cardiomyopathy and severe heart failure. an update for pediatricians. *Arch Argent Pediatr*, 116 (3), e421–e428. <https://doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e421>
- Brienza, N., Giglio, M. T., Marucci, M. & Fiore, T. (2009). Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Critical care medicine*, 37 (6), 2079–2090. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a00a43>
- Bundesärztekammer (Hrsg.) (zuletzt geändert mit Wirkung vom 2013, 9. Dezember). *Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Herz- und Herz-Lungen-Transplantation*. Zugriff am 26.01.2023. Verfügbar unter https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Herz-Lunge_09122013.pdf
- Burke, C. R. & McMullan, D. M. (2016). Extracorporeal Life Support for Pediatric Heart Failure. *Frontiers in pediatrics*, 4, 1–6. <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00115>
- Cardoso, B., Laranjo, S., Gomes, I., Freitas, I., Trigo, C. & Fragata, I. (2016). Acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. Risk factors and outcomes. Proposal for a predictive model. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*, 35 (2), 99–104. <https://doi.org/10.1016/j.repce.2016.01.001>
- Cater, C., Everitt, M. D., Burch, M. & St. Louis, J. D. (Hrsg.). (2019). *ISHLT Monograph Series. Pediatric Heart Transplantation* (13. Aufl., 1 Band). Birmingham, Alabama: UAB Printing University of Alabama at Birmingham. Zugriff am 26.01.2023.
- Chertow, G. M., Levy, E. M., Hammermeister, K. E., Grover, F. & Daley, J. (1998). Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *The American journal of medicine*, 104 (4), 343–348. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(98\)00058-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(98)00058-8)

- Chiravuri, S. D., Riegger, L. Q., Christensen, R., Butler, R. R.: Malviya, S., Tait, A. R. & Voepel-Lewis, T. (2011). Factors associated with acute kidney injury or failure in children undergoing cardiopulmonary bypass. A case-controlled study. *Paediatric anaesthesia*, 21 (8), 880–886. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2011.03532.x>
- Ciccia, E. & Devarajan, P. (2017). Pediatric acute kidney injury. Prevalence, impact and management challenges. *International journal of nephrology and renovascular disease*, 10, 77–84. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S103785>
- Cronin, R. E., Torente, A., Miller, P. D., Bulger, R. E., Burke, T. J. & Schrier, R. W. (1978). Pathogenic mechanisms in early norepinephrine-induced acute renal failure. Functional and histological correlates of protection. *Kidney international*, 14 (2), 115–125. <https://doi.org/10.1038/ki.1978.99>
- Damman, K., van Deursen, V. M., Navis, G., Voors, A. A., van Veldhuisen, D. J. & Hillege, H. L. (2009). Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 53 (7), 582–588. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.080>
- Davies, R. R., Russo, M. J., Hong, K. N., O'Byrne, M. L., Cork, D. P., Moskowitz, A. J. et al. (2008). The use of mechanical circulatory support as a bridge to transplantation in pediatric patients. An analysis of the United Network for Organ Sharing database. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 135 (2), 421–427. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.09.048>
- Deutsche Stiftung Organtransplantation (Hrsg.) (2022, 2. Februar). *Leitfaden für die Organspende*. Zugriff am 26.01.2023. Verfügbar unter <https://www.dso.de/organspende/fachinformationen/organspendeprozess/leitfaden-f%C3%BCr-die-organspende>
- Deutscher Bundestag. (1997, Zuletzt geändert durch Art. 2 G v. 2017). Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben. Transplantationsgesetz (TPG).
- Devarajan, P. (2013). Pediatric Acute Kidney Injury. Different from acute renal failure, but how and why? *Current pediatrics reports*, 1 (1), 34–40. <https://doi.org/10.1007/s40124-012-0003-3>
- Downing, H. J., Pirmohamed, M., Beresford, M. W. & Smyth, R. L. (2013). Paediatric use of mycophenolate mofetil. *British journal of clinical pharmacology*, 75 (1), 45–59. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04305.x>
- Drews, T., Krabatsch, T., Rojas, S. V., Strüber, M., Haverich, A., Schmitto, J. D. et al. (2017). Langzeitunterstützung. In U. Boeken, A. Assmann, F. Born, S. Klotz & C. Schmid (Hrsg.), *Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung. Indikationen, Systeme, Implantationstechniken* (2. Aufl., S. 65–90). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-53490-8>
- Du Bois, D. & Du Bois, E.F. (1916). Clinical calorimetry. tenth paper a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*, 17 (6), 863–871. <https://doi.org/10.1001/archinte.1916.00080130010002>
- Eisen, H. J., Kobashigawa, J., Starling, R. C., Pauly, D. F., Kfoury, A., Ross, H. et al. (2013). Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation. A randomized, multicenter trial. *American Journal of Transplantation*, 13 (5), 1203–1216. <https://doi.org/10.1111/ajt.12181>
- English, R. F., Pophal, S. A., Bacanu, S.-A., Fricker, J., Boyle, G. J., Ellis, D. et al. (2002). Long-Term Comparison of Tacrolimus- and Cyclosporine-Induced

- Nephrotoxicity in Pediatric Heart-Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*, 2 (8), 769–773. <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2002.20811.x>
- Eurotransplant International Foundation (Hrsg.). *Über Eurotransplant*. Zugriff am 29.11.2023. Verfügbar unter https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants&search_organ=heart&search_region=&search_period=&search_characteristic=&search_text=&search_collection=
- Eurotransplant International Foundation (Eurotransplant International Foundation, Hrsg.) (2017). *Eurotransplant Manual. ET Thoracic Allocation System (EThAS)*. Zugriff am 26.01.2023. Verfügbar unter <https://www.eurotransplant.org/allocation/eurotransplant-manual/>
- Fortrie, G., Manintveld, O. C., Caliskan, K., Bekkers, J. A. & Betjes, M. G. H. (2016). Acute Kidney Injury as a complication of cardiac transplantation. Incidence, risk factors, and impact on 1-year mortality and renal function. *Transplantation*, 100 (8), 1740–1749. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000956>
- Fuchs, A. & Netz, H. (2001). Ventricular assist devices in pediatrics. *Images in paediatric cardiology*, 3 (4), 24–54. Zugriff am 26.01.2023.
- Fuhrman, D. Y. & Kellum, J. A. (2017). Epidemiology and pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Current opinion in anaesthesiology*, 30 (1), 60–65. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000412>
- Gambardella, I., Gaudino, M., Ronco, C., Lau, C., Ivascu, N. & Girardi, L. N. (2016). Congestive kidney failure in cardiac surgery. The relationship between central venous pressure and acute kidney injury. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 23 (5), 800–805. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw229>
- Gazit, A. Z. & Fehr, J. (2011). Perioperative management of the pediatric cardiac transplantation patient. *Current treatment options in cardiovascular medicine*, 13 (5), 425–443. <https://doi.org/10.1007/s11936-011-0143-8>
- Grimm, M., Rinaldi, M., Yonan, N. A., Arpesella, G., Arizón Del Prado, J. M., Pulpón, L. A. et al. (2006). Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients. a large European trial. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 6 (6), 1387–1397. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01300.x>
- Guignard, J. P. & Drukker, A. (1999). Why do newborn infants have a high plasma creatinine? *Pediatrics*, 103 (4), 1–4. <https://doi.org/10.1542/peds.103.4.e49>
- Guignard, J. P. & Drukker, A. (2002). Entwicklung der Nierenfunktion. In K. Schärer & O. Mehls (Hrsg.), *Pädiatrische Nephrologie. Mit 141 Tabellen* (S. 67–70). Berlin: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-56378-2>
- Guignard, J. P., Torrado, A., Cunha, O. D. & Gautier, E. (1975). Glomerular filtration rate in the first three weeks of life. *The Journal of Pediatrics*, 87 (2), 268–272. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(75\)80600-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(75)80600-7)
- Gumbert, S. D., Kork, F., Jackson, M. L., Vanga, N., Ghebremichael, S. J., Wang, C. Y. et al. (2019). Perioperative Acute Kidney Injury. *Anesthesiology*, 132 (2), 180–204. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002968>
- Gupta, P., Rettiganti, M., Gossett, J. M., Gardner, M., Bryant, J. C., Noel, T. R. et al. (2015). Longitudinal renal function in pediatric heart transplant recipients. 20-years' experience. *Pediatric transplantation*, 19 (2), 182–187. <https://doi.org/10.1111/petr.12409>

- Hamawy, M. M. (2003). Molecular actions of calcineurin inhibitors. *Drug news & perspectives*, 16 (5), 277–282. <https://doi.org/10.1358/dnp.2003.16.5.829315>
- Haas, N. A., Kleideiter, U. (2011). Kinderkardiologie. *Georg Thieme Verlag*. <https://doi.org/10.1055/b-002-41867>
- Hansen, J. H., Petko, C., Bauer, G., Voges, I., Kramer, H.-H. & Scheewe, J. (2012). Fifteen-year single-center experience with the Norwood operation for complex lesions with single-ventricle physiology compared with hypoplastic left heart syndrome. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 144 (1), 166–172. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.12.020>
- Harer, M. W., Charlton, J. R., Tipple, T. E. & Reidy, K. J. (2020). Preterm birth and neonatal acute kidney injury. Implications on adolescent and adult outcomes. *Journal of Perinatology*, 40 (9), 1286–1295. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-0656-7>
- Herold, G. (Hrsg.). (2016). *Innere Medizin 2016. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Selbstverl.
- Hetzer, R., Kaufmann, F. & Delmo Walter, E. A. (2016). Paediatric mechanical circulatory support with Berlin Heart EXCOR. Development and outcome of a 23-year experience. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 50 (2), 203–210. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw011>
- Hollander, S. A., Montez-Rath, M. E., Axelrod, D. M., Krawczeski, C. D., May, L. J., Maeda, K. et al. (2016). Recovery From Acute Kidney Injury and CKD Following Heart Transplantation in Children, Adolescents, and Young Adults. A Retrospective Cohort Study. *American Journal of Kidney Diseases*, 68 (2), 212–218. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.01.024>
- Hornick, P. & Taylor, K. (1997). Pulsatile and nonpulsatile perfusion. The continuing controversy. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 11 (3), 310–315. [https://doi.org/10.1016/S1053-0770\(97\)90100-2](https://doi.org/10.1016/S1053-0770(97)90100-2)
- Hošková, L., Málek, I., Kopkan, L. & Kautzner, J. (2017). Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension. *Physiological research*, 66 (2), 167–180. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933332>
- Hoste, E. A. J., Kellum, J. A. & Lameire, N. (2016). Definitions, classification, epidemiology, and risk factors of acute kidney injury. In N. Turner, N. Lameire, Goldsmith D. J., C. G. Winearls, J. Himmelfarb & G. Remuzzi (Hrsg.), *Oxford textbook of clinical nephrology* (4. Aufl., Bd. 2, 1831-1843). Oxford University Press. Zugriff am 26.01.2023.
- International Society for Heart and Lung Transplantation, (Hrsg.) (2018). *Heart transplantation. pediatric recipients*, International Society for Heart and Lung Transplantation. Zugriff am 29.11.2023. Verfügbar unter <https://ishlt.org/research-data/registries/ttx-registry/ttx-registry-slides>
- International Society for Heart and Lung Transplantation, (Hrsg.) (2019). Thirty-Sixth Annual Report, International Society for Heart and Lung Transplantation. Zugriff am 29.11.2023. Verfügbar unter <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp?yearToDisplay=2019>
- Verfügbar unter <https://ishlt.org/research-data/registries/ttx-registry/ttx-registry-slides>
- Jain, S., Bicknell, G. R. & Nicholson, M. L. (2000). Tacrolimus has less fibrogenic potential than cyclosporin A in a model of renal ischaemia–reperfusion injury. *British Journal of Surgery*, 87 (11), 1563–1568. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2000.01576.x>

- Joannidis, M., Druml, W., Forni, L. G., Groeneveld, A. B. J., Honore, P. M., Hoste, E. et al. (2017). Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit. Update 2017: Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*, 43 (6), 730–749. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4832-y>
- Jörres, A., Hasper, D. & Oppert, M. (2016a). Fluid overload in acute kidney injury. In N. Turner, N. Lameire, Goldsmith D. J., C. G. Winearls, J. Himmelfarb & G. Remuzzi (Hrsg.), *Oxford textbook of clinical nephrology* (4. Aufl., S. 1941–1944). Oxford University Press. Zugriff am 27.01.2023.
- Jörres, A., Hasper, D. & Oppert, M. (2016b). Non-dialytic management of the patient with acute kidney injury. In N. Turner, N. Lameire, Goldsmith D. J., C. G. Winearls, J. Himmelfarb & G. Remuzzi (Hrsg.), *Oxford textbook of clinical nephrology* (4. Aufl., Bd. 2, S. 1933–1940). Oxford University Press. Zugriff am 27.01.2023.
- Karow, T. & Lang-Roth, R. (2019). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis 2020* (28. Auflage).
- Kaushal, G. P. & Shah, S. V. (2014). Challenges and advances in the treatment of AKI. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25 (5), 877–883. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013070780>
- Kellum, J. A., Lameire, N., Aspelin, P., Barsoum, R. S., Burdmann, E. A., Goldstein, S. L. et al. (2012). Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney international supplements*, 2 (1), 1–138. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>
- Keogh, A., Richardson, M., Ruygrok, P., Spratt, P., Galbraith, A., O'Driscoll, G. et al. (2004). Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years. A randomized clinical trial. *Circulation*, 110 (17), 2694–2700. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000136812.90177.94>
- Khairy, P., Fernandes, S. M., Mayer, J. E., Triedman, J. K., Walsh, E. P., Lock, J. E. et al. (2008). Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation*, 117 (1), 85–92. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.738559>
- Kobashigawa, J., Miller, L., Renlund, D., Mentzer, R., Alderman, E., Bourge, R. et al. (1998). A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. *Transplantation*, 66 (4), 507–515. <https://doi.org/10.1097/00007890-199808270-00016>
- Kobashigawa, J. A., Miller, L. W., Russell, S. D., Ewald, G. A., Zucker, M. J., Goldberg, L. R. et al. (2006). Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients. 1-year report. *American journal of transplantation erican Society*, 6 (6), 1377–1386. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01290.x>
- Koletzko, B. (Hrsg.). (2013). *Kinder- und Jugendmedizin* (Springer-Lehrbuch, 14., vollst. aktualis. Aufl.). <https://doi.org/10.1007/978-3-642-11379-6>
- Kopp, J. B. & Klotman, P. E. (1990). Cellular and molecular mechanisms of cyclosporin nephrotoxicity. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1 (2), 162–179. <https://doi.org/10.1681/ASN.V12162>
- Kozlik-Feldmann, R., Ulrich, S., Knyphausen, E. zu, Dubowy K., Murin P. & Dorka R. (Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V., Hrsg.) (2019). *Leitlinie Herztransplantation im Kindes- und Jugendalter sowie bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH). Langfassung*. Zugriff am

- 27.01.2023. Verfügbar unter https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-0461_S2k_Herztransplantation-Kinder-Jugendliche_Erwachsene-EMAH-angeborene-Herzfehler_2020-03.pdf
- Kromeyer-Hauschild, K., Wabitsch, M., Kunze, D., Geller, F., Geiß, H. C., Hesse, V. et al. (2001). Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 149 (8), 807–818. <https://doi.org/10.1007/s001120170107>
- Kwiatkowski, D. M., Axelrod, D. M., Sutherland, S. M., Tesoro, T. M. & Krawczeski, C. D. (2016). Dexmedetomidine is associated with lower incidence of acute kidney injury after congenital heart surgery. *Pediatric critical care medicine*, 17 (2), 128–134. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000611>
- Kwiatkowski, D. M., Menon, S., Krawczeski, C. D., Goldstein, S. L., Morales, D. L., Phillips, A. et al. (2015). Improved outcomes with peritoneal dialysis catheter placement after cardiopulmonary bypass in infants. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 149 (1), 230–236. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.11.040>
- Lammers, A. E., Roberts, P., Brown, K. L., Fenton, M., Rees, P., Sebire, N. J. et al. (2010). Acute rejection after paediatric heart transplantation. Far less common and less severe. *Transplant international*, 23 (1), 38–46. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2009.00941.x>
- Lansdorp, B., Hofhuizen, C., van Lavieren, M., van Swieten, H., Lemson, J., van Putten, M. J. A. M. et al. (2014). Mechanical Ventilation–Induced Intrathoracic Pressure Distribution and Heart-Lung Interactions*. *Critical care medicine*, 42 (9), 1983–1990. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000345>
- Lassnigg, A., Schmidlin, D., Mouhieddine, M., Bachmann, L. M., Druml, W., Bauer, P. et al. (2004). Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery. A prospective cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15 (6), 1597–1605. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000130340.93930.dd>
- Lee, S. H., Kim, S.-J., Kim, H. J., Son, J. S., Lee, R. & Yoon, T. G. (2017). Acute Kidney Injury Following Cardiopulmonary Bypass in Children. Risk Factors and Outcomes. *Circulation Journal*, 1-6. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0075>
- Leow, E. H., Chan, Y. H., Ng, Y. H., Lim, J. K. B., Nakao, M. & Lee, J. H. (2018). Prevention of Acute Kidney Injury in Children Undergoing Cardiac Surgery. A Narrative Review. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*, 9 (1), 79–90. <https://doi.org/10.1177/2150135117743211>
- Lex, D. J., Tóth, R., Cserép, Z., Alexander, S. I., Breuer, T., Sápi, E. et al. (2014). A comparison of the systems for the identification of postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients. *The Annals of thoracic surgery*, 97 (1), 202–210. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.09.014>
- Li, S., Krawczeski, C. D., Zappitelli, M., Devarajan, P., Thiessen-Philbrook, H. R., Coca, S. G. et al. (2011). Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. A prospective multicenter study. *Critical care medicine*, 39 (6), 1493–1499. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31821201d3>
- Lindinger, A., Schwedler, G. & Hense, H.-W. (2010). Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany. Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klinische Pädiatrie*, 222 (5), 321–326. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1254155>

- Lobach, N. E., Pollock-Barziv, S. M., West, L. J. & Dipchand, A. I. (2005). Sirolimus immunosuppression in pediatric heart transplant recipients. A single-center experience. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 24 (2), 184–189. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2004.11.005>
- MacDonald, C., Norris, C., Alton, G. Y., Urschel, S., Joffe, A. R. & Morgan, C. J. (2016). Acute kidney injury after heart transplant in young children. Risk factors and outcomes. *Pediatric Nephrology*, 31 (4), 671–678. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3252-x>
- Mammen, C., Al Abbas, A., Skippen, P., Nadel, H., Levine, D., Collet, J. P. et al. (2012). Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit. A prospective cohort study. *American Journal of Kidney Diseases*, 59 (4), 523–530. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.10.048>
- Mariscalco, G., Lorusso, R., Dominici, C., Renzulli, A. & Sala, A. (2011). Acute kidney injury. A relevant complication after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*, 92 (4), 1539–1547. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.04.123>
- Martins, L., Ventura, A., Branco, A., Carvalho, M.J., Henriques, A.C., Dias, L. et al. (2004). Cyclosporine versus tacrolimus in kidney transplantation. Are there differences in nephrotoxicity? *Transplantation proceedings*, 36 (4), 877–879. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.03.083>
- McHugh, M. L. (2013). The Chi-square test of independence. *Biochemia Medica*, 143–149. <https://doi.org/10.11613/BM.2013.018>
- Michel, S., Sodian, R., Hagl, C., Welp, H., Scherer, M., Tjan, T. D. T. et al. (2017). Indikationen zur mechanischen Kreislaufunterstützung. In U. Boeken, A. Assmann, F. Born, S. Klotz & C. Schmid (Hrsg.), *Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung. Indikationen, Systeme, Implantationstechniken* (2. Aufl., S. 9–24). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-53490-8>
- Michel-Behnke, I., Haas, N., Murin P. & Reich, B. (Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V., Hrsg.) (2022). *Hypoplastisches Linksherzsyndrom / Hypoplastischer Linksherzkomplex*. Zugriff am 27.01.2023. Verfügbar unter https://www.dgpk.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/LL-HLHS_19.1_final_2022_11_23.pdf
- Mills, L. C., Moyer, J. H. & Handley, C. A. (1960). Effects of various sympathicomimetic drugs on renal hemodynamics in normotensive and hypotensive dogs. *The American journal of physiology*, 198, 1279–1283. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1960.198.6.1279>
- Morales, D. L.S., Adachi, I., Peng, D. M., Sinha, P., Lorts, A., Fields, K. et al. (2020). Fourth Annual Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (Pedimacs) Report. *The Annals of thoracic surgery*, 110 (6), 1819–1831. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.09.003>
- Mullens, W., Abrahams, Z., Francis, G. S., Sokos, G., Taylor, D. O., Starling, R. C. et al. (2009). Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 53 (7), 589–596. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.068>
- Nohria, A., Hasselblad, V., Stebbins, A., Pauly, D. F., Fonarow, G. C., Shah, M. et al. (2008). Cardiorenal interactions. Insights from the ESCAPE trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 51 (13), 1268–1274. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.072>

- Novartis Pharma (2022). *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) - Myfortic*. Zugriff am 26.01.2023. Verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/pdf/008338>
- O'Neal, J. B., Shaw, A. D. & Billings, F. T. (2016). Acute kidney injury following cardiac surgery. Current understanding and future directions. *Critical care*, 20 (460-466), 187. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1352-z>
- Orphanet (Hrsg.) (Mai 2006). *Lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation. Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung (PTLD)*. Zugriff am 27.01.2023. Verfügbar unter https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=DE&Expert=70568
- Ostermann, M. & Liu, K. (2017). Pathophysiology of AKI. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 31 (3), 305–314. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.09.001>
- Pannu, N. & Mehta, R. L. (2004). Effect of mechanical ventilation on the kidney. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 18 (1), 189–203. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2003.08.002>
- Paparella, D., Yau, T. M. & Young, E. (2002). Cardiopulmonary bypass induced inflammation. Pathophysiology and treatment. An update. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 21 (2), 232–244. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(01\)01099-5](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(01)01099-5)
- Patel, P., LaPorte, K., Carroll, M., Mahle, W. T., Kanter, K. & Deshpande, S. R. (2017). Understanding Hypertension in Pediatric Patients After Heart Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 36 (4), 266. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.01.713>
- Pfizer (Stand Juli 2022). *Fachinformation Rapamune*. Zugriff am 26.01.2023. Verfügbar unter <https://www.pfizer.de/sites/default/files/FI-12791.pdf>
- Potapov, E. V., Stiller, B. & Hetzer, R. (2007). Ventricular assist devices in children. Current achievements and future perspectives. *Pediatric transplantation*, 11 (3), 241–255. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2006.00611.x>
- Praught, M. L. & Shlipak, M. G. (2005). Are small changes in serum creatinine an important risk factor? *Current opinion in nephrology and hypertension*, 14 (3), 265–270. <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000165894.90748.72>
- Ranucci, M., Pistuddi, V., Carboni, G., Cotza, M., Ditta, A., Boncilli, A. et al. (2015). Effects of priming volume reduction on allogeneic red blood cell transfusions and renal outcome after heart surgery. *Perfusion*, 30 (2), 120–126. <https://doi.org/10.1177/0267659114535649>
- Reinhardt, D. (Hrsg.). (2007). *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter* (9. Aufl.): Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-41814-3>
- Rosner, M. H. & Okusa, M. D. (2006). Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 1 (1), 19–32. <https://doi.org/10.2215/CJN.00240605>
- Rossano, J. W., Dipchand, A. I., Edwards, L. B., Goldfarb, S., Kucheryavaya, A. Y., Levvey, B. J. et al. (2016). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. Nineteenth Pediatric Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 35 (10), 1185–1195. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.08.018>
- Rossano, J. W., Singh, T. P., Cherikh, W. S., Chambers, D. C., Harhay, M. O., Hayes, D. et al. (2019). The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. Twenty-second pediatric

- heart transplantation report - 2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 38 (10), 1015–1066. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.002>
- Said, S. M., Dearani, J. A., Silversides, C. K., Martinez, R. M. & Drajpuch, D. B. (2011). Longer-term issues for young adults with hypoplastic left heart syndrome. Contraception, pregnancy, transition, transfer, counselling, and re-operation. *Cardiology in the young*, 21 Suppl 2, 93–100. <https://doi.org/10.1017/S1047951111001661>
- Santo, L. S. de, Romano, G., Amarelli, C., Maiello, C., Baldascino, F., Bancone, C. et al. (2011). Implications of acute kidney injury after heart transplantation. What a surgeon should know. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 40 (6), 1355–1361. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2011.02.068>
- Saotome, T., Ishikawa, K., May, C. N., Birchall, I. E. & Bellomo, R. (2010). The impact of experimental hypoperfusion on subsequent kidney function. *Intensive care medicine*, 36 (3), 533–540. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1740-9>
- Scheld, H. H., Deng, M. C., Hammel, D. & Schmid, C. (2009). *Leitfaden Herztransplantation. Interdisziplinäre Betreuung vor, während und nach Herztransplantation* (3. Auflage): Steinkopff Verlag. Zugriff am 26.01.2023.
- Schwartz, G. J., Haycock, G. B., Edelman Jr., C. M. & Spitzer, A. (1976). A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*, 58 (2), 259–263. Zugriff am 26.01.2023.
- Sehgal, S. N. (2003). Sirolimus. Its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplantation proceedings*, 35 (3), 7–14. [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(03\)00211-2](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(03)00211-2)
- Selewski, D. T., Cornell, T. T., Heung, M., Troost, J. P., Ehrmann, B. J., Lombel, R. M. et al. (2014). Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population. *Intensive care medicine*, 40 (10), 1481–1488. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3391-8>
- Sesheel Kumar, T. K., Allen, J., Spentzas, T., Berrios, L., Shah, S., Vijaya M. J. et al. (2016). Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery in Neonates and Young Infants. Experience of a Single Center Using Novel Perioperative Strategies. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*, 7 (4), 460–466. <https://doi.org/10.1177/2150135116648305>
- Sethi, K. S., Goyal, D., Yadav, D. K., Shukla, U., Kajala, P. L., Gupta, V. K. et al. (2011). Predictors of acute kidney injury post-cardiopulmonary bypass in children. *Clinical and Experimental Nephrology*, 15 (4), 529–534. <https://doi.org/10.1007/s10157-011-0440-2>
- Sutherland, S. M., Byrnes, J. J., Kothari, M., Longhurst, C. A., Dutta, S., Garcia, P. et al. (2015). AKI in hospitalized children. Comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 10 (4), 554–561. <https://doi.org/10.2215/CJN.01900214>
- Tandler, R., Siepe, M., Beyersdorf, F., Benk, C., Flörchinger, B., Hiker, M. et al. (2017). Kurzzeitunterstützung (Akuttherapie). In U. Boeken, A. Assmann, F. Born, S. Klotz & C. Schmid (Hrsg.), *Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung. Indikationen, Systeme, Implantationstechniken* (2. Aufl., S. 25–64). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-53490-8>
- Tang, L., Du, W. & L'Ecuyer, T. J. (2011). Perioperative renal failure in pediatric heart transplant recipients. Outcome and risk factors. *Pediatric transplantation*, 15 (4), 430–436. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2010.01445.x>

- Tchervenkov, C. I., Jacobs, M. L. & Tahta, S. A. (2000). Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project. Hypoplastic left heart syndrome. *The Annals of thoracic surgery*, 69 (3), 170-179. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(99\)01283-7](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)01283-7)
- Tjahjono, R., Connellan, M. & Granger, E. (2016). Predictors of Acute Kidney Injury in Cardiac Transplantation. *Transplantation proceedings*, 48 (1), 167–172. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.12.006>
- Tóth, R., Breuer, T., Cserép, Z., Lex, D., Fazekas, L., Sápi, E. et al. (2012). Acute Kidney Injury Is Associated With Higher Morbidity and Resource Utilization in Pediatric Patients Undergoing Heart Surgery. *The Annals of thoracic surgery*, 93 (6), 1984–1990. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.10.046>
- Towbin, J. A., Lowe, A. M., Colan, S. D., Sleeper, L. A., Orav, E. J., Clunie, S. et al. (2006). Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *Journal of the American Medical Association*, 296 (15), 1867–1876. <https://doi.org/10.1001/jama.296.15.1867>
- Tuttle, R. R. & Mills, J. (1975). Dobutamine: development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circulation Research*, 36 (1), 185–196. <https://doi.org/10.1161/01.RES.36.1.185>
- Uzark, K., Griffin, L., Rodriguez, R., Zamberlan, M., Murphy, P., Nasman, C. et al. (2012). Quality of life in pediatric heart transplant recipients. A comparison with children with and without heart disease. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 31 (6), 571–578. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.01.867>
- Van Riemsdijk, I. C., Baan, C. C., Balk, A. H. M. M., Vantrimpont, P. M. A. J., Maat, L. P. W. M. & Weimar, W. (2002). Improvement of cardiovascular risk factors in heart transplant recipients after conversion from cyclosporine to tacrolimus. A role of the TGF- β system. *Transplantation proceedings*, 34 (5), 1864–1865. [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(02\)03074-9](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(02)03074-9)
- Welch, W. J. (2006). Intrarenal oxygen and hypertension. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 33 (10), 1002–1005. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2006.04478.x>
- Whiting, P. H., Thomson, A. W., Blair, J. T. & Simpson, J. G. (1982). Experimental cyclosporin A nephrotoxicity. *British journal of experimental pathology*, 63 (1), 88–94. Zugriff am 27.01.2023.
- Winton, F. R. (1931). The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *The Journal of physiology*, 72 (1), 49–61. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1931.sp002761>
- Wright, G. (2001). Haemolysis during cardiopulmonary bypass. Update. *Perfusion*, 16 (5), 345–351. <https://doi.org/10.1177/026765910101600504>
- Yang, J., Kim, C. J., Go, Y. S., Lee, H. Y., Kim, M.-G., Oh, S. W. et al. (2020). Intestinal microbiota control acute kidney injury severity by immune modulation. *Kidney international*, 98 (4), 932–946. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.048>
- Zappitelli, M., Bernier, P.-L., Saczkowski, R. S., Tchervenkov, C. I., Gottesman, R., Dancea, A. et al. (2009). A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney international*, 76 (8), 885–892. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.270>
- Zhou, C., Gong, J., Chen, D., Wang, W., Liu, M. & Liu, B. (2016). Levosimendan for Prevention of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Kidney Diseases*, 67 (3), 408–416. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.09.015>

Zimmerman, R. F., Ezeanuna, P. U., Kane, J. C., Cleland, C. D., Kempananjappa, T. J., Lucas, F. L. et al. (2011). Ischemic preconditioning at a remote site prevents acute kidney injury in patients following cardiac surgery. *Kidney international*, 80 (8), 861–867. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.156>

10 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

11 DANKSAGUNG

Die Wissenschaft fängt eigentlich erst da an, interessant zu werden, wo sie aufhört.

Justus von Liebig (1803 - 1873)

Hiermit möchte ich allen Personen von ganzem Herzen danken, welche mir meine ersten eigenen Schritte in der Wissenschaft ermöglichten.

Prof. Dr. Hakan Akintürk danke ich für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas, seine konstruktive Kritik sowie die Bereitstellung der Räumlichkeiten des Kinderherzzentrums.

Die empathische Betreuung, die verlässliche Erreichbarkeit sowie die geradlinige Unterstützung meines Betreuers, PD Dr. Philippe Grieshaber, waren der Grundstein dieser Arbeit. Insbesondere die fachliche Unterstützung der Konzeption der Arbeit, die hervorragende Beratung hinsichtlich der statistischen Auswertung sowie das mühevollen Korrekturlesen waren weitaus mehr als selbstverständlich und hierfür möchte ich mich herzlich bedanken.

Weiterhin danke ich Prof. Dr. Dr. Hagen Huttner, Prof. Dr. Patrick Schramm und PD Dr. Stefan Gerner für die außerordentliche motivationale Unterstützung der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit.

Außerdem danke ich meiner Familie und meinen KollegInnen, die immer ein offenes Ohr für meine Probleme hatten und mich jederzeit unterstützen. Insbesondere danke ich meine Eltern für die Unterstützung meines Studiums.

Nicht zuletzt möchte ich Maximilian Davide Broda für seine unvergleichliche Unterstützung über die letzten fünf Jahre danken. Die unglaubliche Geduld bei jeder Schwierigkeit stundenlang zuzuhören, mich aufzubauen und schlussendlich den Anstoß zu geben es am nächsten Tag erneut zu versuchen, werde ich immer bewundern. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen Version der Arbeit entfernt.

The curriculum vitae was removed from the electronic version of the paper.