

Aortenklappenersatz bei Patienten  
mit terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz

**INAUGURALDISSERTATION**

**zur**  
**Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**

des Fachbereichs Medizin  
der Justus – Liebig – Universität Gießen

vorgelegt von  
Simon Haberer  
aus Limburg an der Lahn

Giessen 2010

Aus dem medizinischen Zentrum für  
Chirurgie, Anästhesiologie und Urologie  
Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie  
Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Standort Giessen  
Abteilungsleiter: Prof. Dr. A. Böning

Gutachter: Prof. Dr. A. Böning

Gutachter: PD Dr. H.-W. Birk

Tag der Disputation: 18. Juni 2012

# Inhaltsverzeichnis:

<b>1)</b>	<b><i>Einführung in die Thematik</i></b> .....	<b>1</b>
1.1)	Geschichte des Aortenklappenersatzes.....	1
1.1.1)	Prothesenwahl bei Aortenklappenersatz .....	2
1.2)	Aortenklappenpathologie.....	6
1.2.1)	Aortenklappeninsuffizienz .....	8
1.2.2)	Aortenklappenstenose .....	11
1.2.3)	Von der Aortenklappe ausgehende Embolisationen.....	13
1.2.4)	Möglichkeiten der operativen Behandlung .....	13
1.2.5)	Ergebnisse beim Aortenklappenersatz.....	14
1.3)	Dialysepatienten .....	17
1.3.1)	Geschichte der Dialyse .....	17
1.3.2)	Dialysebehandlung in Deutschland .....	18
1.3.3)	Einfluss der Dialyse auf das Herz-Kreislaufsystem .....	19
1.3.4)	kardiale Erkrankungen unter dialysepflichtiger Niereninsuffizienz .....	21
1.3.5)	Extrakorporaler Kreislauf bei Dialysepatienten .....	22
1.3.6)	Ergebnisse in der Herzchirurgie bei terminaler Niereninsuffizienz .....	24
<b>2)</b>	<b><i>Fragestellung</i></b> .....	<b>26</b>
<b>3)</b>	<b><i>Methodik</i></b> .....	<b>27</b>
3.1)	Genehmigung durch die Ethikkommissionen .....	27
3.2)	Datenerfassung .....	27
3.2.1)	Übernahme der vorhandenen Datamart-Datenbank .....	27
3.2.2)	Ein- und Ausschlusskriterien der Datenbank.....	29
3.2.3)	Erfassung der Echodaten .....	29
3.2.4)	Erstellung und Durchführung des Follow-Up.....	29
3.3)	Statistische Analyse.....	32
3.4)	Vollständigkeit des Follow-Up.....	33
3.5)	Charakterisierung der Studienpopulation der Dialysepatienten.....	34
<b>4)</b>	<b><i>Ergebnisse</i></b> .....	<b>35</b>
4.1)	Demographische Daten.....	36
4.1.1)	Vorerkrankungen .....	37
4.1.2)	kardiale Vorschädigung .....	38
4.1.3)	kardiale Befunde .....	38
4.2)	perioperative Daten .....	43
4.2.1)	Aortenklappenersatz .....	44
4.2.2)	Art der Operation.....	46
4.2.3)	Operationsablauf.....	48
4.3)	postoperative Daten .....	49
4.3.1)	Hospitales Management .....	50
4.3.2)	Komplikationen .....	52
4.3.3)	Blutverlust und -ersatz.....	56
4.3.4)	Letalität .....	59
4.4)	Langzeitergebnisse .....	62
4.4.1)	Befunde im Langzeitverlauf.....	65
4.4.2)	Überleben .....	67

<b>5)</b>	<b><i>Diskussion</i></b> .....	<b>71</b>
5.1)	Letalität / Überlebenszeit .....	71
5.2)	Komplikationen.....	75
5.3)	Operatives Vorgehen und Verweildauer .....	77
5.4)	Risikofaktoren.....	78
5.5)	Schlussfolgerung .....	79
<b>6)</b>	<b><i>Limitierungen</i></b> .....	<b>80</b>
<b>7)</b>	<b><i>Zusammenfassung</i></b> .....	<b>81</b>
<b>8)</b>	<b><i>Summary</i></b> .....	<b>82</b>
<b>9)</b>	<b><i>Verzeichnisse</i></b> .....	<b>83</b>
9.1)	Literatur .....	83
9.2)	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis .....	90
<b>10)</b>	<b><i>Anhang</i></b> .....	<b>92</b>
10.1)	Fragebogen Herzzentrum Lahr/Baden 2008 .....	92
10.1	Anschreiben an die Einwohnermeldeämter .....	94
10.2	Anschreiben an die Gesundheitsämter .....	95
<b>11)</b>	<b><i>Anlage</i></b> .....	<b>96</b>
11.1)	Eidesstattliche Erklärung .....	96
11.2)	Dankeserklärung .....	96

# 1 ) Einführung in die Thematik

## 1.1) *Geschichte des Aortenklappenersatzes*

Der erste Aortenklappenersatz wurde 1960 von Harken durchgeführt und 1962 publiziert.

Es wurde eine Kugelklappenprothese verwendet. [1]

1964 verwendete Ross bei einer Aortenklappenersatzoperation ein Homograft-Implantat und entwickelte 1967 schließlich die Rossoperation, bei der eine Transposition der

Pulmonalklappe an Aortenposition durchgeführt wird und die Pulmonalklappe durch einen Homograft ersetzt wird. [2]

Der erste Heterograft in Form einer formalinfixierten Schweineklappe wurde 1965 von Binet implantiert. [3]

Das auch heute noch bei biologischen Klappen durchgeführte Verfahren zur Fixierung des biologischen Gewebes mit Glutaraldehyd wird 1968 von Carpentier erstmals angewendet. [4]

1971 wird das Angebot an verschiedenen Heterografts durch die Verwendung von Rinderperikard durch Ionescu erweitert. [5]

Auch die mechanischen Klappen wurden in dieser Zeit weiterentwickelt: 1969 wurden die Kippscheibenprothese und 1977 die Doppelflügelklappe durch Bjork und Nicoloff eingeführt. [6, 7]

Die nächste große Neuerung wurde 1990 durch David veröffentlicht: Er berichtete über eine nicht gestentete Schweineklappe und deren klinische Verwendung. [8]

Der momentan neueste Ansatz beim Ersatz der Aortenklappe sind in Gefäßstents integrierte Klappen, die per Katheter vor Ort gebracht werden und sich selbst entfalten oder durch Ballonaufdehnung platziert werden. Man hat die Hoffnung so auch inoperablen Hochrisikopatienten helfen zu können. [9-11]

### 1.1.1) Prothesenwahl bei Aortenklappenersatz

Momentan sind 5 verschiedene Arten von Prothesen beim Ersatz von Aortenklappen gängig. Nachfolgend werden die Merkmale, die Vor- und die Nachteile der verschiedenen Klappenarten vorgestellt.

#### *mechanische Aortenklappenprothese*

Man unterscheidet Kugel-Käfig-Prothesen, Kippscheibenprothesen und Zweiflügelprothesen. Erstere bestehen aus Metall und Kunststoff und werden kaum noch eingesetzt. Die letzteren Beiden bestehen aus pyrolytischem Kohlenstoff und sind die heute gängigen Modelle.

*Abbildung 1.1.1a) mechanische Aortenklappen*



Vorteile der mechanischen Prothese sind:

- Die Prothese selbst ist nahezu unbegrenzt haltbar (Reoperationen nur bei Infektion, paravalvulärem Leck und Funktionseinschränkung durch Thrombus oder Narbengewebe).
- Es kommt zu keinem Verschleiß oder struktureller Degeneration.

Nachteile der mechanischen Prothese sind:

- Die künstliche Oberfläche hat eine hohe Thrombogenität in deren Folge eine lebenslange orale Antikoagulation einzuhalten ist.
- Dies führt zu einer erheblichen Erhöhung des Risikos von Blutungsereignissen.
- Die funktionellen Blutströmungseigenschaften sind etwas schlechter als bei biologischen Klappen oder Homografts.

[12-14]

***biologische Aortenklappenprothese mit Gerüst (Stented)***

Diese Art von Aortenklappenprothesen besteht aus einem Grundgerüst aus Metall oder Kunststoff, das mit Rinder- und Schweineperikard überzogen ist. Die Prothesen werden weiterhin speziellen Verfahren unterzogen, in denen das Material konserviert und widerstandsfähiger gegen Degeneration und Kalzifizierung gemacht wird. [15]

***Abbildung 1.1.1b******Stented Bioprothese***

Vorteile der Stented - Bioprothese sind:

- Sie sind in hohem Maße bioverträglich: Dies führt dazu, dass eine orale Antikoagulation nur in den ersten Wochen nach der Operation nötig ist.
- Wie bei der mechanischen Klappe ist auch hier die Implantationstechnik ausgereift einfach und standardisiert.
- Folglich sind auch eine eventuelle Reoperation und deren Risiko standardisiert.

Nachteile der Stented - Bioprothesen sind:

- Trotz Gegenmaßnahmen (s.o.) kommt es zu einer zeitabhängigen Degeneration und Kalzifizierung der Klappensegel: In der Hammermeisterstudie von 1993 liegt der Anteil der Patienten mit biologischem Aortenklappenersatz, bei denen es zu einer strukturellen Klappendysfunktion gekommen ist, bei 15,8 % [14].
- Es ist ein niedriges aber dennoch vorhandenes Risiko eines thrombotischen Ereignisses ohne orale Antikoagulation gegeben (ca. 0,7 % pro Jahr) [12, 13].

## ***gerüstlose biologische Aortenklappenprothese (Stentless)***

***Abbildung 1.1.1c)***

***Stentless Bioprothese***



Die Stentless – Bioprothese hat in ihren Eigenschaften viel Ähnlichkeit mit der gestenteten Version. Es sind in der Regel porcine Prothesen, die kein zusätzliches Gerüst haben.

Gegenüber den gestenteten Klappen haben sie folgende Vorteile:

- Die Hämodynamik ist etwas besser als bei gestenteten Bioklappen.
- Bei enger Aortenwurzel und kleinem Aortenannulus lassen sich meist signifikante postoperative Druckgradienten vermeiden.
- Sollte ein Ersatz des proximalen Anteils der Aorta ascendens notwendig sein, kann das direkt unter Anwendung der Full-root-Technik erfolgen.

Nachteilig wirkt sich die Gerüstlosigkeit bei der Implantation aus:

- Da diese Prothesen kein eigenes Gerüst mitbringen gilt die Implantation als aufwendiger und schwieriger. Langzeitergebnisse nach Implantation von gerüstlosen Klappen gibt bisher noch nicht. Es besteht die Erwartung, dass das überlegene hämodynamische Prinzip sich positiv auswirkt, aber momentan sind noch keine genauen Daten bekannt. Folglich ist dieser Mangel an Information noch als nachteilig zu werten. [12, 16]

## ***Aortenklappenersatz mit einem Homograft***

Bereits seit 1960 werden als Homograft bezeichnete menschliche Aortenklappen als Prothese benutzt. Die Organspenden stammen von nicht transplantierbaren Herzen toter Spender oder von explantierten Herzen bei Herztransplantationen. Die Transplantate können wie Stentless – Bioprothesen in subkoronärer Technik oder Fullroot - implantiert werden.

*Abbildung 1.1.1d)**Homograft*

Vorteile des Homografts sind:

- Er wird zur Vermeidung von früher Klappenendokarditis nach Operation eingesetzt, auch bei Operationsindikation Klappenendokarditis.
- Thromboembolische Ereignisse sind noch seltener als bei Bioklappen.

Nachteile des Homografts sind:

- begrenzte Verfügbarkeit der Transplantate (2 % aller Aortenklappenersatzoperationen in den USA) [12]
- komplexe Implantationstechnik
- Eine Reoperation ist schwierig, weil der komplette Homograft in der Regel zu diesem Zeitpunkt verkalkt und verändert ist.

Die eindeutigen Empfehlungen nach den Leitlinien des American College of Cardiology und der American Heart Association zur Klappenwahl bei Aortenklappenersatz sind folgende:

- Eine mechanische Klappe sollte bei bereits implantierten anderen mechanischen Herzklappen oder Einnahmepflicht von Antikoagulantien implantiert werden.
- Eine Bioprothese sollte bei Patienten verwendet werden, die Kontraindikationen gegen eine Antikoagulationstherapie haben oder die Einnahme nicht sicherstellen können.

Widersprüchliche Daten und Meinungen mit der Tendenz eher zur jeweiligen Klappenart gibt es zu folgenden Sachlagen:

- Eine mechanische Klappe ist für Patienten < 65 Jahre wegen der längeren Haltbarkeit günstig.
- Eine biologische Klappe ist für Patienten < 65 Jahre günstig, wenn diese die Klappe aus Lebensqualitätsgründen bevorzugen (keine dauerhafte Antikoagulation) und über

die Risiken der Thromboemboliegefahr und der wahrscheinlichen Reoperation aufgeklärt sind.

- Eine biologische Klappe ist bei Patienten > 65 Jahre günstig, wenn keine Risikofaktoren für thrombo-embolische Ereignisse bestehen.
- Bei einem Ersatz einer Aortenklappenprothese bei Endokarditis sollte ein Homograft verwendet werden.
- Bei einer Frau im gebärfähigen Alter mit Kinderwunsch sollte über die Verwendung einer biologischen Klappe nachgedacht werden, unter Aufklärung über die Risiken der sehr wahrscheinlichen Reoperation und Thromboemboliegefahr [12].

Die Untergruppe der Stentless-Bioprothesen oder Homografts sind eine gute Wahl bei Patienten mit kleiner Aortenwurzel mit dem Risiko des Patienten-Prothesen-Mismatches. Insgesamt geht der Trend auch wegen des eher höheren Alters der Patienten hin zu biologischen Prothesen. Für jeden einzelnen Patienten sollten das Alter, Gerinnungsrisikofaktoren, Begleiterkrankungen und Lebensqualitätsentscheidungen des Patienten gegeneinander abgewogen werden [12, 16-19].

## **1.2) Aortenklappenpathologie**

Die Herzklappe mit der höchsten Erkrankungshäufigkeit ist die Aortenklappe. Bei etwa der Hälfte aller Herzklappenpatienten findet sich eine Erkrankung der Aortenklappe. [20, 21]

Von den bereits seit Geburt bestehenden Aortenklappenfehlern ist die bikuspidale Aortenklappe mit einer Prävalenz von 1 - 2 % in der Bevölkerung am häufigsten. Sie prädisponiert für eine Endokarditis und durch Verkalkung und Dilatation der Aortenwurzel für ein kombiniertes Aortenklappenvitium. Dieses besteht nicht von Geburt an, sondern entwickelt sich langsam. Weiterhin macht die angeborene Aortenklappenstenose 6 % aller angeborenen Herzfehler aus.

Durch einen entzündlichen Vorgang, meist bakteriell bedingt, kann eine akute Aortenklappeninsuffizienz hervorgerufen werden. Aber auch eine subakute Endokarditis lenta kann eine langsam fortschreitende Aortenklappeninsuffizienz hervorrufen.

Die zweite Möglichkeit ein Aortenklappenitium zu erwerben resultiert aus dem rheumatischen Formenkreis: Es kann dabei zu einer Fusion der Taschen im Bereich der Kommissuren kommen, die zu einer sekundären bikuspiden Konfiguration führt. Eine andere Möglichkeit ist die durch Deformation der Klappentaschen verursachte Insuffizienz.

Vor allem in höherem Lebensalter bildet sich die idiopathische kalzifizierende Aortenklappenstenose aus. Es resultiert ein kombiniertes Aortenklappenitium durch den unvollständigen Schluss und die Verhärtung der Klappe (Fibrose und Fusion der Klappentaschen).

Auch Vorgänge, die nicht direkt an der Klappe stattfinden, sondern nur in der Nähe, an der Aorta ascendens ablaufen, können die Aortenklappe schädigen: Zum Beispiel kommt eine schwere akute Aortenklappeninsuffizienz häufig bei der akuten Dissektion der Aorta ascendens vor. Der Aortenbulbus und -anulus wird aufgedehnt und die Kommissuren der Taschenklappen weichen auseinander. Durch die entstehenden Spalten kann das Blut in der Diastole zurückströmen. Dergleichen kann auch chronisch bei einem chronischen Aorta ascendens - Aneurysma auftreten. Die angesprochenen dilatativen Vorgänge treten idiopathisch oder bei angeborenen Bindegewebsdefekten wie dem Marfan – Syndrom auf.

Auf das Alter des Patienten und die Häufigkeit des Vorkommens bezogen kann man die Ätiologie der Aortenklappenitien folgendermaßen zusammenfassen:

Die häufigste Manifestation ist die angeborene Stenose beim Kleinkind, die erworbene Insuffizienz beim jungen Erwachsenen und die degenerative verkalkte Aortenklappenstenose teilweise mit Klappeninsuffizienz im höheren Alter.

Grundsätzlich gibt es wie oben erwähnt drei verschiedene Indikationen für den Ersatz der Aortenklappe:

- Die Aortenklappeninsuffizienz,
- die Aortenklappenstenose und
- von der Klappe ausgehende Embolisationen. [20, 22-24]

### 1.2.1) Aortenklappeninsuffizienz

Bei der Aorteninsuffizienz entsteht auf dem Boden einer mangelnden Schlussfähigkeit der Klappe ein diastolischer Blutreflux, in dessen Folge es zu einer Volumenbelastung des linken Ventrikels kommt. Es schließt sich eine exzentrische Linksherzhypertrophie und Gefügedilatation mit Herzvergrößerung bis hin zum Cor bovinum an. [20]

Physiologisch folgt dem Anstieg des Druckes im linken Vorhof, in der Pulmonalarterie und im rechten Ventrikel, die Abnahme der Auswurfraction und des Schlagvolumens, ein vermindertes Herzzeitvolumen in Ruhe, sowie eine Myocardischämie. Ursächlich hierfür ist eine Zunahme des myokardialen Sauerstoffbedarfs, eine Gefügedilatation und auch eine erhöhte systolische Wandspannung. [22]

Ätiologisch ist eine angeborene Insuffizienz (zum Beispiel kongenital bikuspid angelegte Aortenklappe) selten. Meist liegt als Ursache eine rheumatische oder bakterielle Endokarditis vor. Andere mögliche Auslöser sind die Mesaortitis luica, ein Trauma, im Rahmen eines dissezierenden Aneurysmas der Aorta ascendens oder bei Bindegeweserkrankungen (zum Beispiel beim Marfansyndrom). [20, 24]

Es vergehen meist einige Jahre bevor eine Aortenklappeninsuffizienz erste **Symptome** hervorruft. Die häufigsten klinischen Befunde sind:

- Herzklopfen als Frühsymptom
- Belastungsdyspnoe
- pektanginöse Beschwerden, häufig im späteren Verlauf mit (beginnenden) klinischen Stauungszeichen
- hochfrequentes Decrescendo – Diastolikum, teilweise mit einem dritten Herzton

Im **EKG** sieht man bei schwerer chronischer Aortenklappeninsuffizienz

Linksherzhypertrophiezeichen, ST-Senkungen und T – Negativierungen in den Ableitungen I, aVL, V5, V6.

Die **Röntgenthoraxaufnahme** zeigt meist einen großen linksausladenden Ventrikel in charakteristischer Schuhform mit gleichzeitiger Dilatation und Elongation der Aorta.

In der **Echokardiographie** sieht man die schon im Röntgen angesprochenen Zeichen genauer. Zusätzlich fallen feine Oszillationen bzw. Flatterbewegungen des vorderen Mitralsegels auf, teilweise mit Ausbuchtung des Mitralsegels in den Vorhof (Reversed

Doming) und vorzeitigem Mitralklappenschluß. Deutlicher wird der Befund bei der CW-Dopplermessung in der linken Ausflussbahn und über die Ansicht des Farbdopplers.

Auch mit der **Herzkatheteruntersuchung** kann man den hämodynamischen Schweregrad der Insuffizienz feststellen. Dies geschieht durch Bestimmung der enddiastolischen – und endsystolischen Volumina und der daraus berechneten Regurgitationsfraktion oder der semiquantitativen Beurteilung der Regurgitationsfraktion durch Ausmaß und Schnelligkeit der Anfärbung des linken Ventrikels bei der Kontrastmittelinjektion. [25]

Als ergänzende Untersuchungen werden bei der Herzkatheteruntersuchung die Aorta und die Koronararterien dargestellt und bei einem Aortendurchmesser >4,5 cm ein CT durchgeführt, um ein Aneurysma der Aorta ascendens auszuschließen. [20, 22, 24]

**Tabelle 1.2.1) Schweregrade der Aortenklappeninsuffizienz** [20, 24]

Schweregrad	Regurgitationsfraktion	Refluxlänge	Refluxbreite / dLVOT	v. contracta
	(Herzkatheter)		(Echokardiographie)	
I	< 20 %	< 2 cm	< 25 %	< 3 mm
II	20 - 39 %	< ½ LV	25 - 45 %	3 - 8 mm
III	40 - 60 %	> ½ LV	46 - 65 %	8 - 10 mm
IV	> 60 %	bis apical	> 65 %	> 10 mm

v. contracta = Breite des Farbdopplersignals am Ursprung, dLVOT = Durchmesser linksventrikulärer Ausflusstrakt

Eine Rekonstruktion der Aortenklappe kann bei idealen Voraussetzungen mit intakten Klappensegeln in Form einer Operation nach David oder Jacoub durchgeführt werden. [26, 27]

Akut kann die Indikation zum Klappenersatz zum Beispiel nach Segelaus- bzw. –abriss bei Endokarditis gegeben sein. Bei der chronischen Insuffizienz ist die Indikation zur Operation spätestens bei klinischer Symptomatik und beginnender Herzvergrößerung (Bestimmung des LVDD) gegeben. Der ideale Operationszeitpunkt liegt allerdings vor dem Auftreten einer Linksherzinsuffizienz. [20, 23-25]

Die Indikation zum Aortenklappenersatz bei Aortenklappeninsuffizienz ist nach den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie und den Guidelines des American College of Cardiology und der American Heart Association gegeben bei:

- Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz > II°, klinischen Symptomen entsprechend NYHA 3 oder 4 und einer Ejektionsfraktion > 50 %

- Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz  $> II^\circ$ , klinischen Symptomen entsprechend NYHA 2, einer Ejektionsfraktion  $> 50\%$  und fortschreitender linksventrikulärer Dilatation oder abnehmender Ejektionsfraktion.
- Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz  $> II^\circ$ , mit oder ohne klinische Symptome und einer Ejektionsfraktion von  $25 - 50\%$ .
- Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz  $> II^\circ$ , die an Koronarien, Aorta ascendens oder anderer Herzklappe operiert werden.

Widersprüchliche Daten und Meinungen mit der Tendenz eher mit Nutzen für den Patienten durch die Operation gibt es zu folgenden OP-Indikationen:

- Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz  $> II^\circ$ , klinischen Symptomen entsprechend NYHA 2 mit einer Ejektionsfraktion  $> 50\%$  und ohne Verschlechterungstendenz der linksventrikulären Herzfunktion
- Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz  $> II^\circ$ , ohne klinische Symptome, mit einer Ejektionsfraktion  $> 50\%$ , aber mit einer starken linksventrikulären Dilatation (enddiastolisch  $> 75\text{ mm}$  oder endsystolisch  $> 55\text{ mm}$ ) [12, 23]

Bei einer Infektion der Aortenklappe, die trotz adäquater Antibiotika-Therapie zu einer Insuffizienz oder Stenose geführt hat, sollte ein prothetischer Ersatz oder eine Rekonstruktion durchgeführt werden.

Relative Kontraindikationen bei allen Aortenklappenoperationen sind:

- chronische oder maligne Erkrankungen, die einen Gewinn für den Patienten aus dem Aortenklappenersatz unwahrscheinlich erscheinen lassen
- Ein höheres Operationsrisiko als der zu erwartende Nutzen

Akut aufgetretene zerebrale Insulte ohne Hirnödem sind bei weiter bestehender Operationsindikation keine absolute Kontraindikation zur Operation (sondern nur eine relative Kontraindikation). [23]

## 1.2.2) Aortenklappenstenose

Durch eine Einengung der linksventrikulären Ausflussbahn im Bereich der Aortenklappe wird das systolische Ausstoßen des Blutes beeinträchtigt, folglich kommt es zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels. Anschließend resultiert eine konzentrische Hypertrophie. Die Kombination aus Hypertrophie und intrakavitärer Druckerhöhung führt zu einer relativen Koronarinsuffizienz und schließlich resultiert eine zunehmende Herzinsuffizienz [20].

Ätiologisch kommt eine Stenose angeboren und erworben vor. Bei einem Aortenklappenvitium im Alter > 65 Jahren liegt häufig eine arteriosklerotische degenerative Aortenklappenstenose vor. Im Erwachsenenalter findet sich meist eine rheumatische Endokarditis als Basis, seltener eine bakterielle Endokarditis. [20].

Bei einer leichten Aortenklappenstenose werden selten Symptome bemerkt. Hämodynamische Einschränkungen ergeben sich ab einer Verkleinerung der Aortenöffnungsfläche unter  $\frac{1}{3}$  der normalen 2,5 cm<sup>2</sup>. Symptomatisch werden die Patienten meist erst bei einer Aortenöffnungsfläche von kleiner 1 cm<sup>2</sup>. Dann besteht meist schon eine operationswürdige Stenose.

Häufige klinische Befunde sind:

- Tachykardie mit niedriger Blutdruckamplitude
- Schwindel
- Synkopen
- Belastungsdyspnoe
- Angina pectoris bei relativer Koronarinsuffizienz
- Herzrhythmusstörungen
- Linksherzinsuffizienz
- Systolische Austreibungsgeräusche mit Punktum Maximum im 2. Interkostalraum rechts parasternal mit Fortleitung in die Karotiden. [22, 24]

Im **EKG** finden sich Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie (positiver Sokolow – Lyon – Index) und T – Strecken – Negativierungen linkspräkordial (V4 – V6).

Im **Röntgen-Thorax** zeigt sich im kompensierten Stadium ein noch normal großes Herz, erst bei Dekompensation sieht man dann ein linksventrikulär vergrößertes Herz und oft eine poststenotische Dilatation und Elongation der Aorta.

Die **Echokardiographie** stellt die am wenigsten invasive Untersuchung dar mit der man die Aortenklappenstenose quantifizieren kann. Es wird die Sklerose der Klappe, die Separation der Taschen, die Dilatation der Aorta und die Hypertrophie des Ventrikels beurteilt. Die Aortenklappenöffnungsfläche und der mittlere- und maximale Druckgradient werden gemessen.

Auch mittels des invasiven **Linksherzkatheters** kann die Aortenklappenstenose quantifiziert werden. Es wird der Peak-to-Peak-Gradient (Druckdifferenz zwischen maximalem systolischen linksventrikulärem Druck und maximalem systolischen Aortendruck) gemessen. Die Messergebnisse aus Doppler und Linksherzkatheter stimmen gut überein, sodass der Linksherzkatheter vor allem bei Patienten > 40 Jahren indiziert ist, um eine koronare Herzkrankheit auszuschließen. [20, 22, 24, 25]

Die Einteilung der Aortenklappenstenose erfolgt in drei Schweregrade. Klassifiziert wird anhand der Ergebnisse aus Echokardiographie und Linksherzkatheter, wobei sich die Aortenöffnungsfläche auf eine Körperoberfläche von 1,73 cm<sup>2</sup> bezieht:

**Tabelle 1.2.2) Schweregrade der Aortenklappenstenose** [12, 20, 24]

Schweregrad	Peak-to-peak-Gradient (Herzkatheter)	dp max	dp mean	AÖF
		(Echokardiographie)		
leicht	< 50 mmHg	< 40 mmHg	< 25 mmHg	1,2 - 2,0 cm <sup>2</sup>
mittel	50 - 75 mmHg	40 - 80 mmHg	25 - 50 mmHg	0,75 - 1,2 cm <sup>2</sup>
schwer	> 75 mmHg	> 80 mmHg	> 50 mmHg	< 0,75 cm <sup>2</sup>

Peak-to-peak-Gradient = Druckdifferenz zwischen maximalem systolischen linksventrikulärem Druck und maximalem systolischen Aortendruck, dp max = maximaler Druckgradient, dp mean = mittlerer Druckgradient, AÖF = funktionelle Aortenklappenöffnungsfläche

Die Indikation zur Operation bei einer Aortenklappenstenose wird gestellt bei:

- symptomatischen Patienten mit einer mittelschweren Aortenklappenstenose
- asymptomatische Patienten mit einer schweren Aortenklappenstenose, die an den Koronarien, der Aorta oder anderen Herzklappen operiert werden
- Asymptomatische Patienten mit einer schweren Aortenklappenstenose, mit Ejektionsfraktion < 50 % oder anormaler Belastungsreaktion

Widersprüchliche Daten und Meinungen mit der Tendenz eher für den Nutzen des Patienten durch die Operation gibt es zu folgender OP Indikationen bei:

- Patienten mit einer mittelgradigen Aortenklappenstenose, die an den Koronarien, der Aorta oder anderen Herzklappen operiert werden [12, 23]

Wenn eine operationspflichtige Aortenklappenstenose vorliegt und gleichzeitig eine manifeste Herzinsuffizienz besteht, sollte die Aortenklappe sofort notfallmäßig ersetzt werden, weil diese Patienten im Falle von Herzrhythmusstörungen oder einem Kreislaufstillstand nicht suffizient reanimiert werden können.

### **1.2.3) Von der Aortenklappe ausgehende Embolisationen**

Von der Aortenklappe ausgehende systemische Embolisationen kommen bei zwei verschiedenen krankhaften Veränderungen der natürlichen Klappe vor:

bei einer verkalkten Aortenklappe im Rahmen einer Degeneration oder bei Vegetationen auf der Klappe.

Eine Operationsindikation ist gegeben, wenn die Embolien rezidivierend sind oder bei infektiöser Genese trotz einer adäquaten antibiotischen Therapie weiterhin auftreten. [23]

### **1.2.4) Möglichkeiten der operativen Behandlung**

Die etablierten Aortenklappenprothesenimplantationen werden unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine in Kreislaufstillstand durchgeführt. Die Implantation einer mechanischen oder einer gestenteten biologischen Klappe erfolgt nach folgenden grundsätzlichen Schritten am *Mediclin Herzzentrum Lahr / Baden*:

- 1) Anschluss des Patienten an die Herz-Lungen-Maschine, Einlage des Retroplegiekatheters über den rechten Vorhof und eines Katheters über die linke obere Lungenvene zum „Ventr“ des linken Ventrikels, anschließend Gabe der Kardioplegie
- 2) Operation unter Normothermie
- 3) Zum Zeitpunkt des Auftretens von Kammerflimmern Abklemmen und Eröffnen der Aorta ascendens
- 4) Exzision der Aortenklappentaschen samt Entfernung aller Verkalkungen aus dem Klappenring

- 5) Vorlegen von J - förmigen, einzelnen, filzarmierten Klappennähten und Einstecken der Naht in den Ring an der Prothese
- 6) Herunterfahren und Einknoten der Prothese
- 7) Verschluss der Aortotomie und Entlüftung des Herzens
- 8) Nach Herstellung eines suffizienten Herzrhythmus Abgehen von der extrakorporären Zirkulation

Bei anderen Prothesenarten wird von diesem Vorgehen abgewichen:

Bei Ersatz durch *stentless Bioprothesen* und *Homograft* in subkoronärer Technik bleibt die Technik bis einschließlich Schritt 4 gleich.

Anstelle von J – förmigen Einzelnähten werden zur ersten ventrikelwärts gelegenen Nahtreihe je nach Operateur noch 1 bis 3 fortlaufende Nähte verwendet, um die Klappe in eine durch die Nadire der Taschen gebildete Ebene zu implantieren. Dann wird, wieder je nach Operateur, mit 1- 3 fortlaufenden Nahtreihen die aortawärts gelegene Seite der Prothese befestigt. Die Naht verläuft unterhalb der Kommissuren durch die Sinus aortae unterhalb der Koronarostien.

In *Fullroot - Technik* wird die gesamte Aortenwurzel inklusive der Aortenklappe und des proximalen Anteils der Aorta ascendens ersetzt und die Koronarien reimplantiert.

[16, 20, 28]

### **1.2.5) Ergebnisse beim Aortenklappenersatz**

#### ***frühe Letalität***

Beim Aortenklappenersatz liegt die operative (30 Tages-) Letalität bei etwa 3,5 %.

Nach 3 Monaten beträgt die Letalität etwa 6 %. Es wurden Begleitumstände identifiziert, die mit einer höheren Letalität einhergehen, wie:

- vorherige koronare Bypassanlage,
- Notfalloperation,
- Vorhofflimmern schon vor der Operation,
- BMI > 29 kg/m<sup>2</sup>,
- Ejektionsfraktion < 35 %
- gleichzeitiger Mitralklappenersatz,
- Niereninsuffizienz,

- Alter > 80 Jahre,
- kleine Körpergröße (< 1,57cm) bei Patienten > 71 Jahre. [16, 29]

### ***Langzeitergebnisse***

Im Durchschnitt wird nach operativem Aortenklappenersatz eine Überlebensrate nach 10 Jahren von ca. 70 % angegeben. Die Ergebnisse verschlechtern sich mit zunehmender Co-morbidität und zunehmendem Alter. [16]

### ***Risikofaktoren und deren Einfluss***

Die Sterblichkeit nach Aortenklappenersatz wird durch verschiedene Risikofaktoren beeinflusst:

Starke Hinweise deuten darauf hin, dass die frühe Sterblichkeit innerhalb der ersten 30 Tage vor allem durch Notfallchirurgie begünstigt wird [29]. Bei der späten Sterblichkeit spielt ein höheres Patientenalter und bereits vor der Operation bestehendes Vorhofflimmern eine negative Rolle [29].

Es bestehen moderate Hinweise für den Einfluss von höherem Patientenalter (>70 Jahre), Aortenklappeninsuffizienz, koronare Herzerkrankung, längerer extrakorporärer Kreislauf, geringe linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Endokarditis, Hypertonie, mechanischer Klappenersatz, Herzschrittmacher und Dialyseabhängigkeit Risikofaktoren für den gleichen Sachverhalt [29].

Die Hinweislage für einen Einfluss auf die späte Sterblichkeit ist ebenfalls moderat für: Notfalloperationen und große Dringlichkeit der Operationen [29].

Ein Risikokollektiv beim Aortenklappenersatz sind ältere Patienten (> 80 Jahre). Das Langzeitergebnis in dieser Untergruppe beschreibt die deVincentiis – Studie von 2008 mit 61 % Überlebenden nach 5 Jahren und 21 % nach 10 Jahren.

In 96 % der Patienten wurde eine Besserung des NYHA –Status auf I oder II ausgehend von  $\geq$  NYHA III erreicht. Lebensqualitätsmessungen ergaben, wenn das Lebensalter miteinbezogen wurde, ein sehr gutes Ergebnis im Vergleich zur gesunden Allgemeinbevölkerung [30].

Aber auch der Aortenklappenersatz mit biologischen Klappen bei jungen Patienten (unter dem 16. Lebensjahr) bringt Probleme mit sich: So kommt es durch den jugendlichen Stoffwechsel öfter als in anderen Subpopulationen, teilweise viel schneller zu Verkalkungen an der Klappenprothese. Dies kann zur Notwendigkeit eines erneuten Austauschs oder sogar zum Tod führen [31].

Auffällig ist ein geschlechtsspezifischer Unterschied im Langzeitergebnis nach Aortenklappenersatz beschrieben durch die Kulik-Studie von 2008:

Nach Bioklappenimplantation haben Frauen signifikant weniger Reoperationen und im Gegensatz dazu haben Frauen bei Implantation von mechanischen Klappen eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein spätes Schlaganfallereignis. Bei Bioprothesen haben Frauen nach Anpassung an Alter und Komorbidität ein signifikant besseres Langzeitüberleben als Männer mit Bioprothesen. Ein solcher Unterschied hat sich bei mechanischen Klappen nicht gezeigt [32].

Nach einer vorherigen Operation ist zwar durch den invasiven Zugangsweg bei der Erstoperation und den Ersatz der Klappe das Operationsgebiet verändert, aber es wurde in Studien nachgewiesen, dass die Reoperation an sich kein Risikofaktor für eine erhöhte perioperative Letalität ist. Vielmehr wird die höhere operative Letalität bei Reoperationen durch Prothesenendokarditis und einen höheren Anteil an nicht elektiven Notfalloperationen erklärt.

Hinzu kommt, dass die Patienten bei Reoperationen zwangsläufig älter sind und meist auch einen schlechteren Herz- Kreislauf- Status haben. [33, 34]

Vergleicht man das Langzeitergebnis der Überlebensquote der verschiedenen Arten von Prothesen kann jeweils kein Unterschied zwischen der Verwendung der verschiedenen Typen festgestellt werden. In den Studien von Kulik (2006), , Silberman (2008), Ennker (2007), Auriemma (2006) wurden Überlebensraten von 75,1 % gegenüber 73,2 %, 69 % gegenüber 71 % , 34 % gegenüber 33 % und 34 % nach 10 Jahren ermittelt: In den Studien hat die Art der Prothese keinen signifikanten Einfluss auf die Langzeitüberlebensquote. Die unterschiedlichen Größenordnungen ergeben sich durch die Charakteristik des jeweils untersuchten Patientenkollektivs. [13, 16, 35]

Auch bei der Überlebensrate bei Ersatz der gesamten Aortenwurzel mit Aortenklappe durch Homograft oder Bioprothese in Full-root-Technik findet sich kein signifikanter Unterschied: Die Überlebensraten werden bei Grocott-Mason (2000) und Pacini (2003) mit jeweils 62 % bzw. 63 % nach 10 Jahren angegeben. [28, 36]

### **1.3)        *Dialysepatienten***

#### **1.3.1)     *Geschichte der Dialyse***

Der erste Einsatz eines Haemodialysesystems am Menschen wurde 1925 von Georg Haas in Gießen gewagt. Obwohl keiner der Patienten längere Zeit überlebte, kann man die durchgeführte Dialyse als Erfolg bezeichnen, weil unter anderem Harnstoff effektiv aus dem Blut beseitigt werden konnte. [37]

Die erste klinische effektive Haemodialyse in Deutschland wird von Curd Moeller 1950 in Hamburg durchgeführt.

Die Travenol-Standard-Niere ist das erste Komplettsystem zur Haemodialyse und wurde 1956 in den USA eingeführt. Ein Kompaktgerät kostete 1200 Dollar und ermöglichte einen deutlichen Anstieg von Dialyseplätzen in den USA und Europa. [38]

1966 wurde von Cimino der arterio-venöse Shunt als Zugangsweg bei der Haemodialyse eingeführt. [39]

1923 wird von Georg Ganter die erste Peritonealdialyse in Würzburg durchgeführt. Zu dieser Entwicklung kam es, weil ein Dialyseverfahren ohne Antikoagulanz gesucht wurde. Am General Hospital Wisconsin wird durch Wear, Sisk und Tinkle 1936 die erste kontinuierliche Behandlung mit peritonealer Dialyse begonnen. Es konnte ein Patient über einen gewissen Zeitraum sicher mit dieser Methode behandelt werden. In der weiteren Entwicklung wurden die Kathetersysteme und die Durchführungsmethoden, bis hin zur intermittierenden und kontinuierlichen ambulanten peritonealen Dialyse, verfeinert. [38]

### 1.3.2) Dialysebehandlung in Deutschland

In Deutschland waren am 31.12.2006: 66.508 Personen chronisch dialysepflichtig bei terminaler Niereninsuffizienz. Dies entspricht einem Anteil von 0,08 % der Gesamtbevölkerung.

Die Inzidenz pro Jahr betrug 2006: 17.419 in Deutschland.

In der Altersklasse der Über -75- Jährigen ist die Inzidenz der Dialyse mit circa 900 Patienten pro einer Million Einwohner und die Prävalenz mit über 3000 pro einer Million Einwohner im Vergleich zu den anderen Altersklassen am höchsten.

Die Anzahl der Dialysepatienten in Deutschland ist im Steigen begriffen, dies ist für diese Arbeit insofern interessant, als das somit auch die Anzahl der Aortenklappenersatzoperationen bei dialysepflichtigen Patienten ansteigen wird.

Der Altersmedian der Dialysepatienten liegt im Jahr 2006 bei 70 Lebensjahren. 95,2 % der Dialysepatienten werden mit den verschiedenen Verfahren der Hämodialyse versorgt, 4,8 % führen eine Peritonealdialyse durch. Der Peritonealdialyseanteil liegt im internationalen Vergleich eher am unteren Ende.

Im Median verstarben die Dialysepatienten im Alter von 73,2 Jahren, Die Hälfte war zu diesem Zeitpunkt 74 Jahre oder älter. Die 2006 verstorbenen Dialysepatienten in Deutschland waren im Schnitt für 4,6 Jahre (Median 3 Jahre) dialysepflichtig niereninsuffizient.

Prozentual dargestellt waren die Ursachen des Todes:

-	Kardial	39,7 %
-	Infektion	17,8 %
-	Vaskulär	11,8 %
-	Malignom	10,8 %
-	Unbekannt	9,5 %
-	Verschiedene	7,8 %
-	Dialyseabbruch	3,1 %

Kardiale und vaskuläre Ursachen stellen zusammen über 50 % der Todesursachen. Daran erkennt man, dass das Herzkreislaufsystem bei Dialysepatienten besonderer Beachtung bedarf [40].

### 1.3.3) Einfluss der Dialyse auf das Herz-Kreislaufsystem

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz liegt bei Dialysepatienten bei etwa 40 %.

Dialysepatienten müssen häufig stationär behandelt werden. Etwa ein Drittel dieser Krankenhausaufenthalte rühren von einer kardiovaskulären Erkrankung her.

Es besteht eine arteriosklerotische Belastung des gesamten Gefäßsystems bei Dialysepatienten. Dies zeigt sich in einer Verdickung der Intima und Media sämtlicher Gefäße, zum Beispiel auch der Arteria carotis communis. Die Inzidenz der klassischen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wie: Hypertonie, Hyperlipidämie, aber auch Diabetes Mellitus sind unter den Dialysepatienten gesteigert, auch weil diese Faktoren ursächlich zur Niereninsuffizienz beitragen können [41, 42].

Über folgende pathophysiologischen beziehungsweise kausal-molekularbiologischen Mechanismen führt eine eingeschränkte Nierenfunktion zu einem Auftreten oder Fortschreiten einer kardiovaskulären Erkrankung:

Durch die terminale Niereninsuffizienz mit Dialysebehandlung kommen noch weitere, das Herz-Kreislauf-System schädigende, Faktoren hinzu:

- *Renin-Angiotensin-System*: Es entsteht Hypertonie und Arteriosklerose durch Entzündung und oxydativen Stress.
- *Volumenbelastung* mit Steigerung des Herzzeitvolumens: Entsteht aufgrund von Kompensation der renalen Anämie, der arteriovenösen Fisteln und der Volumenschwankung zwischen den Dialysetagen.
- *Druckbelastung*: Verursacht durch renale Hypertonie.
- *inflammatorische Faktoren* (CRP-, Fibrinogenerhöhung): Dies begünstigt Arteriosklerose.
- *Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel*: Verkalkungen (zum Beispiel an Klappenstrukturen) und Plaquebildung, unter anderem auch bei Arteriosklerose.
- *Homocystein-Stoffwechsel*: Hyperhomocysteinämie
- *Leptin*: Der Leptinabbau in der Niere ist vermindert. Dies könnte Anorexie und Gewichtsverlust im Stadium der Urämie erklären.

zusätzliche werden *Insulinresistenz*, Störungen des *Säure-Base-Haushalts* als pathogenetische Faktoren diskutiert [41-46].

Die Arteriosklerose bei chronisch Nierenkranken kann man als anormal oder beschleunigt bezeichnen. In Studien wird ein dreistufiger Mechanismus diskutiert:

- Dedifferenzierung von glatten Muskelzellen unter Urämie,
- Produktion von einer Kollagenmatrix,
- Einlagerung von Mineralsalzen unter Abhängigkeit der Kalzium- und Phosphatkonzentration [44].

In vielen Studien wird eine Niereninsuffizienz oder Erhöhung der Nierenretentionswerte als Risikofaktor für die Herz- (Klappen-) Chirurgie insbesondere hinsichtlich perioperativer Letalität und Morbidität angesehen [16, 29, 36].

Beispielsweise im Europäischen System für Risikoabschätzung bei Herzoperationen (*Euro SCORE*) erhalten Patienten, die präoperativ einen Kreatininwert  $> 2,3$  mg/dl aufweisen zwei Punkte [47].

Erschwerend kommt hinzu, dass nach der Studie von Bories (2002) der *Euro SCORE* die perioperative Letalität von terminal niereninsuffizienten Patienten in der Herzchirurgie unterschätzt [48].

Diese Patientenuntergruppe stellt in der Herzchirurgie eine besondere Risikogruppe dar. Dies betrifft einmal den intraoperativen Verlauf bei oft schlechtem Koronarstatus mit diffuser Koronarsklerose, Kalzifizierung der Aorta und der Herzklappen als auch die unmittelbar postoperative Behandlung mit Problemen beim Volumen- und Elektrolytausgleich. Auch die Anwendung von Bildgebung mit Kontrastmittel und die Herz-Lungenmaschine mit ihrer großen künstlichen Oberfläche verursachen Nierenschädigungen und bedingen besondere Probleme bei Patienten mit Dialysepflichtigkeit. Im weiteren Verlauf treten in dieser Patientengruppe gehäuft Infektionen und Wundheilungsstörungen auf [41, 49-54].

### **1.3.4) kardiale Erkrankungen unter dialysepflichtiger Niereninsuffizienz**

Bei Patienten mit terminal dialysepflichtiger Niereninsuffizienz treten folgende kardialen Erkrankungen gehäuft auf:

#### ***Koronare Herzkrankheit***

Mit 30-60 % wird die Prävalenz der koronaren Herzkrankheit in dieser speziellen Patientengruppe angegeben. Bei 60 % der Dialysepatienten mit koronarer Herzerkrankung ist Angina pectoris das wegweisende Symptom. Diabetiker, die wegen diabetischer Nephropathie unter den Dialysepatienten gehäuft vorkommen, nehmen die Symptome bei diabetischer Neuropathie weniger oder gar nicht wahr. Auf der anderen Seite findet sich bei 20 % der Patienten mit Angina pectoris – Symptomatik kein makroangiopathischer Befund. In diesem Zusammenhang kommen dann die Schmerzen meist von einer Mikroangiopathie und funktionaler Koronarinsuffizienz bei linksventrikulärer Hypertrophie (s.u.).

Das gehäufte Vorliegen von operativ versorgungsbedürftiger koronarer Herzkrankheit ist auch für den Aortenklappenersatz wesentlich, weil es vor allem das postoperative Ergebnis erheblich negativ beeinflusst [41, 42, 55, 56].

#### ***Herzklappenvitien***

Bei terminal niereninsuffizienten Patienten liegt die Prävalenz von Verkalkungen an den Klappen oder am Halteapparat der Klappen zwischen 50 % und 70 %. Urämie bedingte Veränderungen des Kalzium-Phosphat-Haushalts werden für die hohe Inzidenz von Klappenverkalkungen verantwortlich gemacht. Weitere Faktoren, die für die hohe Rate der Klappenkalzifizierung in dieser Patientengruppe mitverantwortlich sind Merkmale des Dialysekollektives: erhöhtes Alter und langjährige Hypertonie. Aber nur ein kleiner Anteil von 10-20 % entwickelt ein hämodynamisch bedeutsames Herzklappenvitium. Durch die häufigere Anlage von peripheren Zugängen mit möglicher folgender Bakteriämie sind die Hämodialysepatienten stärker gefährdet für eine Endokarditis [41, 57].

#### ***Linksventrikuläre Hypertrophie***

Mit 60-80 % wird echokardiographisch bei terminaler Niereninsuffizienz eine hohe Prävalenz an linksventrikulärer Hypertrophie nachgewiesen. Diese Hypertrophie der linksventrikulären Muskulatur führt abhängig vom Ausprägungsgrad zu einer erhöhten Letalität.

Pathophysiologisch ist sie gekennzeichnet durch eine relative Koronarinsuffizienz und eine

diastolische Insuffizienz im Sinne einer gestörten diastolischen Relaxation mit einer Erhöhung des enddiastolischen Füllungsdrucks [41, 42].

### ***Ventrikuläre Arrhythmien***

Der plötzliche Herztod hat mit 10 % eine hohe Prävalenz unter den terminal Niereninsuffizienten. Die häufigste Ursache dieser Arrhythmien sind Elektrolytentgleisungen (Kalium) und die koronare Herzerkrankung. In etwa 80 % gehen die malignen Rhythmusstörungen auf eine ventrikuläre Tachyarrhythmie (Kammerflattern, -flimmern) zurück, außerdem kommen noch AV-Blockierungen und Sick-Sinus-Syndrom hinzu [41].

### ***Urämische Perikarditis***

Die urämische Perikarditis stellt eine eher seltene Komplikation dar. Sie wird in drei Typen unterteilt: Typ I ist als klassische Perikarditis als Folge einer urämischen Stoffwechselentgleisung in der Prädialyse gekennzeichnet. Typ II und III werden als Frühdialyse- und Spätdialyse - Perikarditis bezeichnet. Bei der letzteren der Beiden ist die Ursache bislang nicht bekannt. Therapeutisch ist gelegentlich eine Perikardpunktion oder Perikardfensterung bei persistierendem hämodynamisch - relevantem Erguss notwendig [41].

## **1.3.5) Extrakorporaler Kreislauf bei Dialysepatienten**

Die Herz-Lungen-Maschine ist bei den gängigen Operationstechniken zum Aortenklappenersatz ein unverzichtbarer Teil der technischen Ausstattung. Der erste Ersatz einer Herzklappe wurde erst nach der Einführung der Herz-Lungen-Maschine im Jahre 1954 möglich.

Bei ca. 2,5 % der herzchirurgisch operierten Patienten treten postoperativ Nierenfunktionsstörungen auf. Unter anderen Faktoren wird auch die Herzlungenmaschine als Auslöser vermutet. Der extrakorporale Kreislauf verändert das Blutströmungsprofil von einem pulsatilen in einen nonpulsatilen Fluss. Außerdem kommt es zu einer Minderung der Durchblutung, da das Pumpenminutenvolumen unter dem Herzminutenvolumen liegt. Auch wird maschinell ein weniger hoher arterieller Blutdruck aufgebaut. Die etwaig eingesetzten Katecholamine haben einen weiteren negativen Effekt auf die Nierenfunktion. Die Herzlungenmaschine ist intern mit Heparin beschichtet und beeinflusst so das durchströmende

Blut. Die Nierentubuli können durch entstandene Zelltrümmer verstopfen und auch eine Invasion von aktivierten Leukozyten in das Nierenparenchym wird diskutiert.

Zusammenfassend führen all diese Faktoren zu einer (mikro-) zirkulatorisch verursachten Ischämie der Niere.

In der Arbeit von M. Hilker (2007) wird deshalb eine aggressive Hämofiltration während der extrakorporären Zirkulation bei vorbekannt niereninsuffizienten Patienten gefordert [58].

Bei den dialyseabhängigen Patienten stellt sich das Problem, dass im Operationsmanagement auf einige spezielle Aspekte zu achten ist:

Kaliumzufuhr durch die Kardioplegie, Flüssigkeitszufuhr, Bluttransfusionen.

Durch die Einschränkung der Nierenfunktion ist in diesen Bereichen die Autoregulation durch die Niere eingeschränkt, bzw. nicht mehr vorhanden.

Kamohara zeigt in 2006, dass Dialysepatienten, die intraoperativ mit Hämodialyse und direkt postoperativ mit kontinuierlichen Hämodiafiltration versorgt wurden, sich im Flüssigkeitsmanagement in den ersten 24 Stunden und den Wund- und Blutungskomplikationen nicht von den nicht-dialysepflichtigen Patienten unterschieden. Sogar die Kaliumkonzentration blieb prä- zu postoperativ konstant, im Gegensatz zu der Kontrollgruppe. [54]

Aber auch im Umfeld der Operation sind Risikofaktoren für eine (weitere) Schädigung der Niere gefunden worden: Herzkatheteruntersuchung in den letzten 5 Tagen vor der Operation und einer verlängerte kardiopulmonale Bypasszeit. Die Tatsache, dass eine Verlängerung der Bypasszeit zu einer Schädigung der Niere beiträgt, stützt die obige Aussage der Nierenfunktionsstörung durch die Herzlungenmaschine [59].

Die wichtigsten Maßnahmen zur Vermeidung einer Hypoperfusion der Nieren mit folgendem hypoxischen Nierenschaden sind die Herstellung einer ausreichenden Hydratation und Oxygenierung.

Bei chronischem Nierenversagen wird vor/nach einer herzchirurgischen Operation / Angiographie empfohlen:

- Präinterventionem:
- Bikarbonatdialyse zum Azidoseausgleich, Elektrolytkontrolle und Erreichen des Sollgewichts unter Ausschluss einer Dehydrierung
  - Anämieausgleich auf Hämatokrit > 30 %
  - bei Patienten mit Nierenrestfunktion: ACC 2 mal 600 mg per os
  - ASS präinterventionem nicht absetzen

Postinterventionem: - rascher Start einer erneuten Bikarbonatdialyse oder Hämofiltration, eventuell bereits perioperativ per kontinuierlichem Verfahren [60, 61].

### **1.3.6) Ergebnisse in der Herzchirurgie bei terminaler Niereninsuffizienz**

1968 wurde zum ersten Mal erfolgreich eine Herzklappe bei einem dialysepflichtig niereninsuffizienten Patienten implantiert [62].

Terminale niereninsuffiziente Patienten stellen ein Hochrisikokollektiv dar, was Herzoperationen angeht. Es wird von einer 30 Tages Sterblichkeit im Bereich von circa 13% berichtet [51, 56, 63, 64].

Wenn kombinierte Eingriffe wie Koronar – und Klappenchirurgie oder multiple Klappen operiert werden, steigt die 30 Tages Sterblichkeit auf bis zu 39,1 % [56].

Auch Notfalloperationen erhöhen die Sterblichkeit dieser Risikogruppe auf über 50 %.

Insgesamt kann man sagen, dass die Letalität um das vier- bis fünffache höher ist als bei nicht dialysepflichtigen Patienten [17, 65].

Auch die Komplikationsrate innerhalb dieses Kollektives ist gesteigert: Luciani berichtet 2002 über eine Rate von 75 % der Patienten, bei denen größere postoperative Komplikationen aufgetreten sind. Unter anderem treten immer wieder Blutungskomplikationen auf, die auch oftmals zur nochmaligen operativen Versorgung führen [17, 64, 66].

Die 5 Jahres Überlebensrate wird im Bereich von 50 % angegeben [52, 63].

Doch die Dialysepatienten stellen eine inhomogene Risikogruppe dar, in der Morbidität und Letalität teilweise noch erheblich gesteigert sind: So ist die 5 Jahres - Überlebenszeit in der Subpopulation mit einem NYHA Stadium von IV nur 23 % [67].

Bei der Untergruppe mit Diabetes Mellitus oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit beträgt die Sterberate 23 % pro Jahr [52, 65].

Ins Auge fällt, dass die perioperativ verstorbenen Patienten mehrheitlich eine Herzinsuffizienz der NYHA Klassen III und IV haben [68].

Trotz all der angeführten negativen Fakten macht eine Herzoperation bei dialysepflichtigen Patienten doch Sinn: So entspricht die Lebenserwartung nach einem Eingriff wieder der normaler Dialysepatienten ohne ein Herzleiden [17].

Nach der Operation verbessert sich bei den Langzeitüberlebenden die NYHA Klasse und die Lebensqualität [69, 70].

Insbesondere durch eine frühe Diagnose und Operation, möglichst im NYHA Stadium II lässt sich die perioperative Letalität in der Population der dialysepflichtig Niereninsuffizienten senken [69]. Auch ist ein positiver Trend durch verbesserte Technik und Verfahrensweisen festzustellen, der zu einer deutlichen Reduktion der 30 Tages Sterblichkeit von 28% 1983 auf 7 % 2003 an 9 Herzzentren in Deutschland geführt hat [63].

In der Frage, welche Klappenart bei Dialysepatienten verwendet werden sollte ist ein neuer Ansatz aufgekommen: Es war die Lehrmeinung, dass, aufgrund der Gefahr für Degeneration und Kalzifizierung bei biologischem Klappenersatz, mechanische Prothesen verwendet werden sollten. Nun ist in der Diskussion, dass man biologische Klappen einsetzen sollte, da die Lebenserwartung der Dialysepatienten vermindert ist und es ohne Antikoagulationstherapie zu signifikant weniger Blutungskomplikationen kommt, was einen Vorteil für dialysepflichtige Patienten darstellt [52].

## 2) Fragestellung

Einleitend wurde dargestellt, dass niereninsuffiziente Patienten mit Dialysepflichtigkeit ein Hochrisikokollektiv bei Herzoperationen darstellen. Momentan ist die Studienlage zum Prothesenmaterial bei Herzklappenoperationen bei dialysepflichtigen Patienten unübersichtlich: Meist werden mechanische Herzklappenprothesen empfohlen, da der Verdacht auf eine erheblich schnellere Klappendegeneration biologischer Klappen bei einem gestörten Kalziumstoffwechsel besteht. Dieser Verdacht stützt sich aber auf wenige Daten aus zumeist kleinen Patientenkollektiven. Ziel dieser Studie soll es sein, die perioperative Letalität und Morbidität von Dialysepatienten nach Aortenklappenoperationen zu erfassen und im Rahmen des Langzeit-Follow-Up eine mittlere Überlebensdauer für diese Patienten zu beschreiben. Daher stellen sich folgende Fragen:

- *Ist bei dialysepflichtigen Patienten nach Herzoperation die perioperative Morbidität und Letalität erhöht?*
- *Wie ist die postoperative Klappenfunktion im Langzeitvergleich zum Normalkollektiv zu bewerten?*
- *Wie ist die postoperative Überlebensdauer im Langzeitvergleich zum Normalkollektiv zu bewerten?*
- *Ist der biologische Aortenklappenersatz in der Gruppe der dialysepflichtigen Patienten dem mechanischen Ersatz unterlegen?*

### **3) Methodik**

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Studie.

Es wurden alle Patienten rekrutiert, die zwischen Januar 1996 und Dezember 2006 am Mediclin Herzzentrum in Lahr / Baden einen operativen Ersatz der Aortenklappe erhalten haben (n = 3787).

#### **3.1) Genehmigung durch die Ethikkommissionen**

Die retrospektive Studie wurden von der Ethikkommission des Landes Baden-Württemberg, sowie der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen positiv beurteilt.

Dies betrifft die Nutzung der Daten in pseudonymisierter Form durch Doktoranden der Universität Gießen unter Beibehaltung der Geburtsdaten.

#### **3.2) Datenerfassung**

Die Erfassung der Daten erfolgte in mehreren Schritten, die in einem Zeitraum von März 2008 bis Dezember 2008 stattfand.

Da die entstehende Datenbank als Grundlage für zwei weitere Dissertationen dient, wurde die Datenerfassung als Gemeinschaftsarbeit durchgeführt. Die drei Doktoranden waren an allen Schritten gleichermaßen in Planung und Durchführung beteiligt.

##### **3.2.1) Übernahme der vorhandenen Datamart-Datenbank**

Die Patientendaten für die Zeit prä-, peri- und postoperativ wurden aus der, im Herzzentrum Lahr vorhandenen, Datamart-Datenbank in eine eigens erstellte Microsoft Access© Datenbank übernommen. Die Datamart-Datenbank ist eine wissenschaftliche Zusammenführung von Daten aus dem Herzzentrum Lahr aus den chirurgischen Krankenakten, den anästhesistischen Aufzeichnungen, den Laborberichten und eines 30-Tages-Follow-up.

Die Identifikation der Patienten in der Access© Datenbank erfolgt mittels der individuellen Patienten-Fall-ID. Es besteht in dieser Form keine Möglichkeit ausschließlich durch die Datenbank auf die Identität eines Patienten zu schließen.

Diese Datenbank umfasst Daten zu den Bereichen:

- Daten zur Person ( Geschlecht, Alter, BMI)
- Vorerkrankungen (Diabetes Mellitus, arterielle - und pulmonale Hypertonie, Niereninsuffizienz, Dialysepflichtigkeit, Dauer der Dialysepflichtigkeit, koronare Herzerkrankung, Angina pectoris, Vorhofflimmern, Apoplex, COPD, periphere arterielle Verschlusskrankheit, kardiologische Voroperation,)
- Risikofaktoren (Endokarditis, Notfalloperation, Nikotinabusus, präoperative Reanimation)
- Laborwerte prä-, postoperativ und im Verlauf (Kreatinin, Hämoglobin)
- Einordnung in Kategorien zur Einschätzung verschiedener Krankheitsausprägungen (prä- und postoperativer NYHA, EURO Score)
- kardiologische Daten ( Vorhofflimmern, Schrittmacher, AV-Block, Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz, Ejektionsfraktion, Dyspnoe)
- intraoperativ gewonnene Daten (Reanimation, Koronarchirurgie, Operateur, Klemmzeit, Bypasszeit, Operationsdauer, Koronarchirurgie, Anzahl der Bypässe, Mitralklappenchirurgie, Trikuspidalklappenchirurgie, Aortenchirurgie)
- Art des Aortenklappenersatzes ( Art -, Typ -, Größe der eingesetzten Klappe)
- Daten aus der Zeit der postoperativen Nachbehandlungszeit (Intubationstage, Intensivtage, Blutersatzmittel, postoperative Hämofiltration)
- Medikation ( Aspirin, Beta Blocker, Marcumar)
- aufgetretene Komplikationen (Schlaganfall, Infarkt, instabiles Sternum, Kurzatmigkeit, Herzschmerzen, Herzrhythmusstörungen, Wundheilungsstörungen, paravalvuläre Leckage und deren Schweregrad, Arrhythmie, Reintubation, Blutverlust, Myokardinfarkt, Low-Output-Syndrom, Rethorakotomie, postoperative Reanimation)
- Rahmendaten (Entlassdatum, Operationsdatum, Letalität)

Innerklinische Daten, die nach diesem Verfahren noch nicht ermittelt waren, wurden nach Patientenakteneinsicht ergänzt.

### **3.2.2) Ein- und Ausschlusskriterien der Datenbank**

Anhand der Datenbank wurden die für die Studie relevanten Patienten ausgewählt. Alleiniges Einschlusskriterium war ein erfolgter Aortenklappenersatz. Eine parallel dazu durchgeführte Operation einer anderen Klappe oder eine Bypassoperation führten nicht zum Ausschluss. Auf diese Weise wurden sämtliche Aortenklappenersatzoperationen des Herzzentrums Lahr im Zeitraum von 01.01.1996 bis einschließlich 31.12.2006 erfasst.

### **3.2.3) Erfassung der Echodaten**

Zur genaueren Beurteilung des Operationserfolges wurden die archivierten prä-, peri- und postoperativ transthorakalen sowie transösophagealen Echokardiographiebefunde in die Access© Datenbank übernommen.

Hierbei wurden, soweit verfügbar, die mittleren und maximalen transvalvulären Druckgradienten, die Klappenöffnungsfläche, das Vorhandensein einer Insuffizienz, Hinweise auf ein paravalvuläres Leck (im positiven Fall auch Lokalisation und Schweregrad), sowie die Größe der Ersatzklappe erfasst.

### **3.2.4) Erstellung und Durchführung des Follow-Up**

#### ***Ermittlung der anzuschreibenden Patienten***

Für die Auswahl der anzuschreibenden Patienten wurde die Datenbank nach mehreren Kriterien gefiltert.

Nicht angeschrieben wurden verstorbene Patienten, Patienten mit aus vorhergehenden Befragungen bekannter Ablehnung eines weiteren schriftlichen Kontaktes, sowie im Ausland lebende Patienten.

#### ***Zusammenstellung und Versendung der Follow-Up-Briefe***

Die am 12.6.08 versandten Briefe enthielten ein personalisiertes Anschreiben mit zu unterschreibender Einverständniserklärung auf der Rückseite, einen vierseitigen Fragebogen auf doppelseitig bedrucktem Papier und einen vorfrankierten Rückumschlag.

Das personalisierte Anschreiben wurde als Microsoft Word© Serienbrief erstellt. Die

zu Grunde liegende Excel© Tabelle entstand aus einer Access© Abfrage der ermittelten Patienten, die über die Fall-ID mit der Namens- und Adresdatenbank des Herzzentrums verknüpft wurde.

Die so erzeugte Tabelle wurde nach Excel exportiert und nach der Postleitzahl geordnet. Zur Pseudonymisierung der Fragebögen wurde jetzt eine fortlaufende Fragebogen-Nummer nach dem Schema: dg1 – dg3008 vergeben.

(dg kodiert Doktoranden Gießen und dient zur Unterscheidung der parallel dazu verschickten Fragebögen eines weiteren Follow-Up)

Bei der Zusammenstellung der Briefe wurde die zu einem Patienten gehörige Fragebogen-Nummer einer Tabelle entnommen und auf einem der Fragebögen handschriftlich notiert.

### ***Fragebogen des Herzzentrum Lahr***

Dieser eigens im Herzzentrum Lahr entwickelte Fragebogen dient zur Erfassung wichtiger Verlaufsparemeter nach einem herzchirurgischen Eingriff.

Er setzt sich zusammen aus einem allgemeinen Teil über Familienstand, Beruf und momentane Lebenssituation, einem Block zur Abfrage der ärztlichen Behandlung seit der Operation, spezifischen Fragen zu Komplikationen seit der OP, einem NYHA Screening, Abschnitten zu Rauchverhalten und Gewichtskontrolle sowie einem abschließenden Depressionsscreening.

### ***Auswertung der Rückschriften***

Die Auswertung der zurückgesendeten Fragebögen begann am 14.7.08. Die Erfassung erfolgte mittels eines dem Fragebogen entsprechenden Microsoft Access© Formulars. Zusätzlich wurde zu jedem Fragebogen das Vorhandensein der Einverständniserklärung und das Datum der Unterschrift als Follow-Up-Datum erfasst. Die Zuordnung eines Fragebogens zu einem Patienten erfolgte mittels der auf dem Fragebogen notierten Fragebogen-Nummer.

Nach Erfassung wurden die Fragebögen nach Fragebogen-Nummer und die Einverständniserklärungen nach Alphabet sortiert voneinander getrennt in Ordnern abgeheftet und archiviert.

### ***Telefonische Befragung***

Zur Vervollständigung des Follow-Up wurden die Patienten, die keinen Fragebogen zurückgeschickt hatten sowie die aussortierten Patienten ohne Wunsch auf schriftlichen Kontakt, telefonisch nachkontaktiert.

Verwendet wurden hierzu die im Herzzentrum gespeicherten Telefonnummern des Patienten sowie bei defekten Nummern oder fehlender Erreichbarkeit, die Nummern der Angehörigen, soweit möglich. Als dritte Möglichkeit stand die Internetrecherche auf [www.dasoertliche.de](http://www.dasoertliche.de) zur Verfügung.

Erfragt wurden folgende Parameter: Vitalstatus, Follow-Up-Datum (bei lebenden Patienten Tag des Anrufes, bei verstorbenen Todesdatum), Reoperation, Endokarditis, antikoagulationsassoziierte Blutungen, Schlaganfall seit OP, Marcumar, Herzrhythmusstörungen, das jeweilige Datum, falls ein Ereignis eingetreten sein sollte, und Kommentare (Todesursache, Todesort, sonstige relevant erscheinende Informationen).

### ***Anschreiben der Einwohnermeldeämter (EMÄ)***

Um das nach den Fragebögen und der telefonischen Kontaktierung erhaltene Follow-Up weiter zu komplettieren, wurde zur Klärung des Vitalstatus der noch ausstehenden Patienten ein Anschreiben an die zuständigen Einwohnermeldeämter vorbereitet.

Angeschrieben wurden die Einwohnermeldeämter folgender Patientengruppen:

- Patienten mit unbekanntem Vitalstatus
- verstorbene Patienten mit unbekanntem Todesdatum
- verstorbene Patienten ohne Todesursache und fehlendem Todesort, um in einem nächsten Schritt bei den Gesundheitsämtern die Todesursache erfragen zu können.

### ***Auswertung der Antworten der Einwohnermeldeämter (EMÄ)***

Die bis Anfang September eingegangenen Antworten der Einwohnermeldeämter wurden ab dem 01.09. in die Datenbank übernommen. Anschließend erfolgte die erneute Kontaktierung der noch nicht geantworteten EMÄ zuerst telefonisch und per Fax.

Bei verzögerten Patienten wurden die für die neuen Anschriften zuständigen EMÄ kontaktiert. Nach Abschluss dieser Phase konnte ein Vitalstatus Follow-Up von 98,8% erreicht werden.

### ***Anschreiben der Gesundheitsämter***

Am 10.9.2008 wurden 73 verschiedene Gesundheitsämter in Deutschland wegen 540 verstorbener Patienten mit unbekannter Todesursache angeschrieben. Es wurde gebeten zum Zwecke der wissenschaftlichen Bearbeitung Auskunft über die Todesursache zu erteilen. Den Gesundheitsämtern wurde zur Ermittlung der Todesursache des einzelnen Patienten jeweils der Name, Geburtsdatum, letzte Adresse, Sterbeort und Sterbedatum mitgeteilt.

### ***Auswertung der Antworten der Gesundheitsämter***

Am 4. Und 5. Dezember 2008 wurden die Antworten der Gesundheitsämter ausgewertet und per Microsoft Access© Formular in die vorhandene Datenbank integriert. Von 18 der 73 Gesundheitsämter mit 55 der 540 ohne bekannte Todesursache verstorbenen Patienten war keine Auskunft zu bekommen. Ein Gesundheitsamt antwortete nur mit der Einteilung in kardialer- / nichtkardialer Tod. Von den übrigen Patienten wurde die im Totenschein angegebene Todesursache in die Datenbank aufgenommen.

## **3.3) Statistische Analyse**

Die statistische Analyse wurde von Herrn Dr. Bödecker und Herrn Dr. Pons von der AG Statistik des Instituts für medizinische Informatik der Justus Liebig Universität Gießen durchgeführt. Die Datenbank wurde erstmals am 3. Februar 2009 passend zur Analyse formatiert und bei der AG Statistik eingereicht.

Es wurde unter Benutzung des SAS statistical system version 9.2© (SAS Institute, Cary, NC, USA) zuerst eine deskriptive statistische Analyse erstellt.

Nachdem mit dem Kolmogrow-Smirnoff-Test auf Normalverteilung der Variablen getestet wurde, sind Gruppenunterschiede mit dem Fisher's Exakt – Test für diskrete Variablen und dem Wilcoxon- und Median – Test für ordinale Verteilungen untersucht worden.

Es wurde der Fischer's Exakt - Test für den Vergleich diskreter Variablen bzw. der Wilcoxon-Mann-Whitney -Test für zwei Gruppen verwendet. Um Homogenität bezüglich der möglichen Störfaktoren zu testen wurde der Mann-Whitney-Kennwert und das zugehörige 90% Konfidenzintervall berechnet. Ein Kennwert von 0,5 bedeutet, dass die Variable in beiden Gruppen gleich verteilt ist. Kleine Unterschiede werden ab einer Verteilung 0,56 zu 0,44; mittlere ab 0,64 zu 0,36 und große Unterschiede ab 0,71 zu 0,29 angenommen. Unterschiede zwischen den Gruppen Dialysepatienten und nicht dialysepflichtiger Patienten bezüglich der

Störfaktoren (koronare Herzerkrankung, präoperatives Hämoglobin unter 11 mg/dl, Diabetes mellitus, Euroscore, Bypasszeit) wurden mit einer univariaten Analyse ausgewertet.

Präoperative Faktoren, wie Alter, Geschlecht und linksventrikuläre Funktion wurden nicht analysiert, weil sie bereits im Euroscore enthalten sind.

Um mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen der Dialyse- und Nichtdialysepatienten, beziehungsweise dem mechanischen - und biologischen Klappenersatz herauszufinden wurde multivariat getestet: mittels logistischer Regression für die dichotomen Variablen (30 Tages-Letalität, MACCE) und mittels Cox Regression für die Überlebenszeit mit terminalem Nierenversagen und Klappenersatzart als unabhängigen und Euroscore, koronare Herzerkrankung, präoperatives Hämoglobin, Diabetes Mellitus, Art der Aortenklappenprothese und Bypasszeit als möglichen Störfaktoren. Diese Analyse wurde explorativ durchgeführt.

Alle Signifikanzprüfungen wurden auf dem 5 % Niveau durchgeführt (das heißt Ablehnung der Nullhypothese bei  $P\text{-Wert} \leq 0,05$ ).

### **3.4) Vollständigkeit des Follow-Up**

Ein Vitalstatus konnte für 3743 der 3787 Patienten aus der Studienpopulation ermittelt werden (98,9 %). Die 42 Patienten, für die kein Vitalstatus mehr ermittelt werden konnte, waren zum überwiegenden Teil Patienten aus dem Ausland.

Von den 3743 Patienten waren 1261 Personen verstorben (33,7 %), sodass noch 2482 Patienten (66,3 %) am Leben waren.

Von diesen 2482 lebenden und erreichbaren Personen wurden 1542 (62,1 %) mit einem Fragebogen erfasst, 777 (31,3 %) wurden telefonisch befragt und lediglich bei 163 (6,6 %) konnte nur der Vitalstatus erfasst werden, weil entweder die Angaben verweigert wurden oder die Patienten unter der amtlich gemeldeten Adresse nicht erreichbar waren.

Bei 1117 der 1261 verstorbenen Patienten (88,6 %) konnte die Todesursache über Verwandte, Arztbriefe oder Gesundheitsämter ermittelt werden.

### 3.5) **Charakterisierung der Studienpopulation der Dialysepatienten**

Von den in der Studie erfassten 3787 Patienten waren 45 vor der Operation chronisch terminal niereninsuffizient und dialysepflichtig. Die bei der Studie untersuchten Dialysepatienten wurden alle schon über mindestens zwei Monate chronisch dialysiert, in den meisten Fällen waren die Patienten aber schon über Jahre hin dialysepflichtig: Im Mittel seit 7,1 Jahren. 33,8 Jahre war die längste präoperative dialyse-pflichtige Zeit.

Die Ursache der Dialysepflichtigkeit der Patienten lässt sich analog zu dem „Bericht über Nierenersatztherapie“ in Deutschland in 9 große Gruppen einteilen. In der folgenden Tabelle wird die Häufigkeit der Ursache in der Studienpopulation der Häufigkeit unter allen dialysepflichtigen Personen in Deutschland 2006 gegenübergestellt:

**Tabelle 3.5) Ursache der Dialysepflichtigkeit von Dialysepatienten**

	Studienkollektiv	Deutschland 2006
Diabetes	24,5 %	28 %
Zystennieren	11,1%	7 %
Vaskuläre Nephropathie	6,7 %	17 %
Systemerkrankungen	11,1%	3 %
Kongenital / hereditär	4,4 %	1 %
Interstitielle Nephritis	6,7 %	12 %
Glomerulonephritis	17,8 %	19 %
Verschiedenes	8,9 %	4 %
Unbekannt	8,9 %	10 %

[40]

Unter Verschiedenes sind im Studienkollektiv 2 Patienten (4,4 %) mit Analgetika-Nephropathie, ein Patient (2,2 %) mit Stauungs-Nephropathie und ein Patient (2,2 %) mit Zustand nach beidseitiger Tumornephrektomie enthalten.

## 4) Ergebnisse

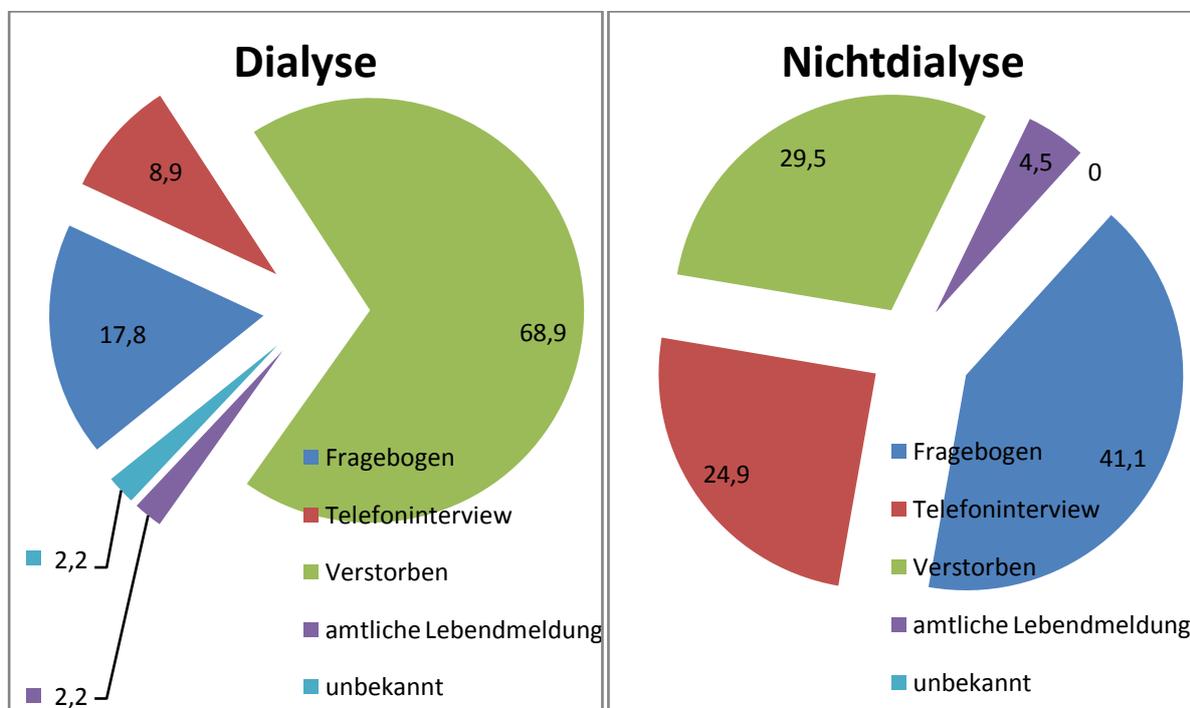
### *Vollständigkeit des Follow - Ups*

Von 44 der 45 Patienten (97,8 %) liegt ein Langzeit-Follow-Up nach im Mittel 2,5 Jahren vor. Die Zeitspanne, nach der ein Patient nach der Operation verstarb oder nach der das Follow-Up erhoben wurde, betrug zwischen 2 Tagen und 8,9 Jahren.

Das Kollektiv der nicht dialysepflichtigen Patienten hatte ein zu 98,9 (3700 von 3742 Patienten) vollständiges Vitalstatus-Follow-Up. Die Zeitspanne nach der ein Patient nach der Operation verstarb oder nach der hier das Follow-Up erhoben wurde betrug zwischen 2 Tagen und 8,9 Jahren.

Das folgende Diagramm zeigt den Anteil der Klassen des Follow-Ups des Dialyse- und Nicht-Dialysepatienten nach Fragebogen, Telefoninterview, Tod, amtlicher Lebendmeldung.

**Abbildung 4) Follow-Up Zusammensetzung der Gruppen**



#### 4.1) *Demographische Daten*

##### *Geschlecht*

Im Kollektiv der dialysepflichtigen Patienten waren

14 (31,8 %) der Patienten weiblich und 30 (68,2 %) männlich.

Im Gesamtkollektiv war die Geschlechterverteilung 56,5 % männlich und 43,5 % weiblich.

##### *Alter*

Das Alter der Dialysepatienten betrug im Mittel 66,0 Jahre mit einer Spanne von 39,7 Jahren bis 81,1 Jahre. In der Kontrollgruppe betrug das Durchschnittsalter 71,8 bei einem Minimalalter von 13,3 Jahren bis zu einem Alter von 93,3 Jahren.

##### *Bodymassindex*

Der Bodymaßindex wurde aus der bei der Aufnahme gemessenen Größe und dem Gewicht der Patienten bestimmt. Er dient als Maß für die Körperrelationen des Patienten und gegebenenfalls für das Anzeigen eines Über- oder Untergewichts. Bei den Dialysepatienten betrug der BMI im Mittel 23,5 kg/m<sup>2</sup> (+/- 5,11).

Im Vergleich dazu lag der BMI der Nicht-Dialysepatienten mit 26,6 kg/m<sup>2</sup> (+/- 4,53) höher.

**Tabelle 4.1) *Bodymaßindex in den Gruppen***

	<b>Dialysepatienten</b>	<b>Nicht-Dialysepatienten</b>	<b>p</b>
<b>Geschlecht (m/w)</b>	68,2% / 31,8 %	56,5 % / 43,5 %	0,128
<b>Alter (Median, 1. -3. Quartil)</b>	66,0 (57,2 – 71,7)	71,7 (64,3 – 77,5)	0,0008
<b>BMI (Median, 1. -3. Quartil)</b>	23,5 (20,9 – 27,3)	26,6 (24,1 – 29,5)	0,0152

### 4.1.1) Vorerkrankungen

Die nachfolgende Tabelle zeigt das Vorliegen von Vorerkrankungen vor der Herzklappenoperation. Das Kollektiv ist aufgeteilt in dialyse- und nicht-dialyse-pflichtige Patienten.

*Tabelle 4.1.1) Vorerkrankungen in den Gruppen*

	Dialysepatienten	Nicht-Dialysepatienten	p
<b>Hypertonie</b>	81,8 %	68,1 %	
<b>Diabetes mellitus</b>	34,1 %	26,3 %	0,3005
<b>Niereninsuffizienz</b>	100 %	16,2 %	
<b>Zustand nach Apoplex</b>	15,9 %	8,1 %	
<b>COPD</b>	27,3 %	26,9 %	
<b>pAVK</b>	27,3 %	6,7 %	0,00003
<b>Pulmonale Hypertonie</b>	25,0 %	16,5 %	
<b>Infektion</b>	6,8 %	3,3 %	

Die Vorerkrankungen: Hypertonie, Diabetes Mellitus, Zustand nach Apoplex, periphere arterielle Verschlusskrankheit, pulmonale Hypertonie und dem Vorliegen einer Infektion sind in einem höheren Prozentsatz bei den dialyseabhängigen Patienten vorgefunden worden. Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen lagen im Kontrollkollektiv mit 27 % in der gleichen Größenordnung vor. Kompensierte und akut dekompenzierte Niereninsuffizienz lag in der Kontrollgruppe in 16,0 % und 0,2 % der Fälle vor.

#### 4.1.2) kardiale Vorschädigung

An vor der Operation vorliegenden Herzschädigungen wurden Endokarditis, koronare Herzerkrankung, Vorhofflimmern und eine Voroperation am Herzen erfasst. Die nachfolgende Tabelle zeigt diese Variablen aufgliedert nach Dialyse- und Nichtdialysepatienten:

*Tabelle 4.1.2) kardiale Vorschädigung in den Gruppen*

	Dialysepatienten	Nichtdialysepatienten	p
<b>Endokarditis</b>	2,3 %	1,0 %	0,3685
<b>KHK</b>	56,8 %	48,7 %	0,2929
<b>Vorhofflimmern</b>	11,4 %	13,8 %	0,8261
<b>Kardiale Voroperation</b>	4,6 %	5,1 %	

#### 4.1.3) kardiale Befunde

Aus den präoperativen Echokardiographiebefunden konnten folgende Daten für Dialyse und Nichtdialysepatienten gewonnen werden:

##### *Ejektionsfraktion*

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion beschreibt die Pumpfunktion des linken Herzens. Bestimmt wurde sie per Echokardiographie oder Lävokardiographie. Die Ejektionsfraktion lag in der Gruppe der dialyseabhängigen terminal Niereninsuffizienten mit 48,8 % ( $\pm 17,3$ ) etwas niedriger als in der Kontrollgruppe: 56,0 % ( $\pm 15,4$ ).

Man teilt sie in die 3 Gruppen ein: > 50 % gute Pumpfunktion, 30 – 50 % eingeschränkte Pumpfunktion und < 30 % stark eingeschränkte Pumpfunktion.

Die Verteilung innerhalb der untersuchten Gruppen stellt sich wie folgt dar:

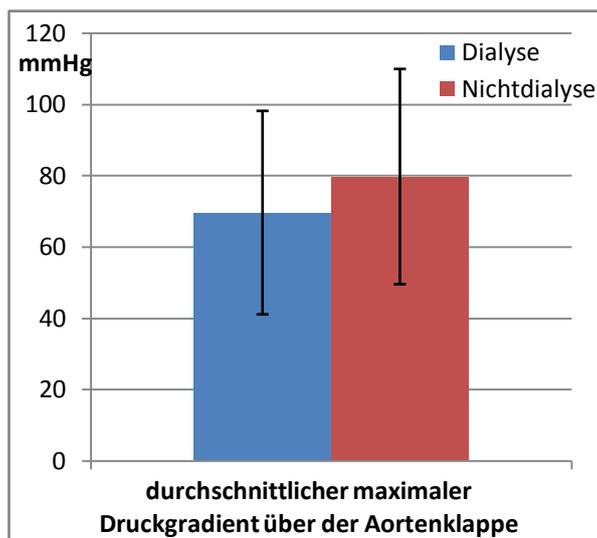
*Tabelle 4.1.3a) Ejektionsfraktion in den Gruppen*

Ejektionsfraktion	Dialysepatienten	Nichtdialysepatienten	p
> 50 %	45,4 %	64,1 %	0,0406
30 – 50 %	43,2 %	32,1 %	
< 30 %	11,4 %	3,8 %	

### ***Maximaler Druckgradient über der Aortenklappe***

Der maximale Druck über der Aortenklappe als ein Indikator für den Schweregrad der Aortenklappenstenose lag in der Gruppe der Nichtdialysepatienten mit 79,5 mmHg ( $\pm 30,22$ ) etwas höher als bei den Dialysepatienten mit 69,6 mmHg ( $\pm 28,56$ ).

**Abbildung 4.1.3b) Maximaler Druckgradient über der Aortenklappe in den Gruppen**



### ***Aortenklappenöffnungsfläche***

Die durchschnittliche Aortenklappenöffnungsfläche auch als Hinweis für eine Aortenklappenstenose war in den beiden Gruppen fast identisch:

Bei den Dialysepatienten lag sie bei  $0,78 \text{ cm}^2$  ( $\pm 0,25$ ) und in der Kontrollgruppe bei  $0,7 \text{ cm}^2$  ( $\pm 1,9$ ).

Der präoperative Druckgradient über der Aortenklappe kann ein falsches Bild über den Zustand der Klappe vorgaukeln, weil außer der Klappe auch noch der Fluss durch die Klappe in diesem Wert mit erfasst wird. So wird zum Beispiel durch eine Stenose der Druckgradient erhöht, hat der Patient aber gleichzeitig eine schlechte Auswurf Funktion des Herzens wird der Druckgradient über der Aortenklappe dadurch verringert.

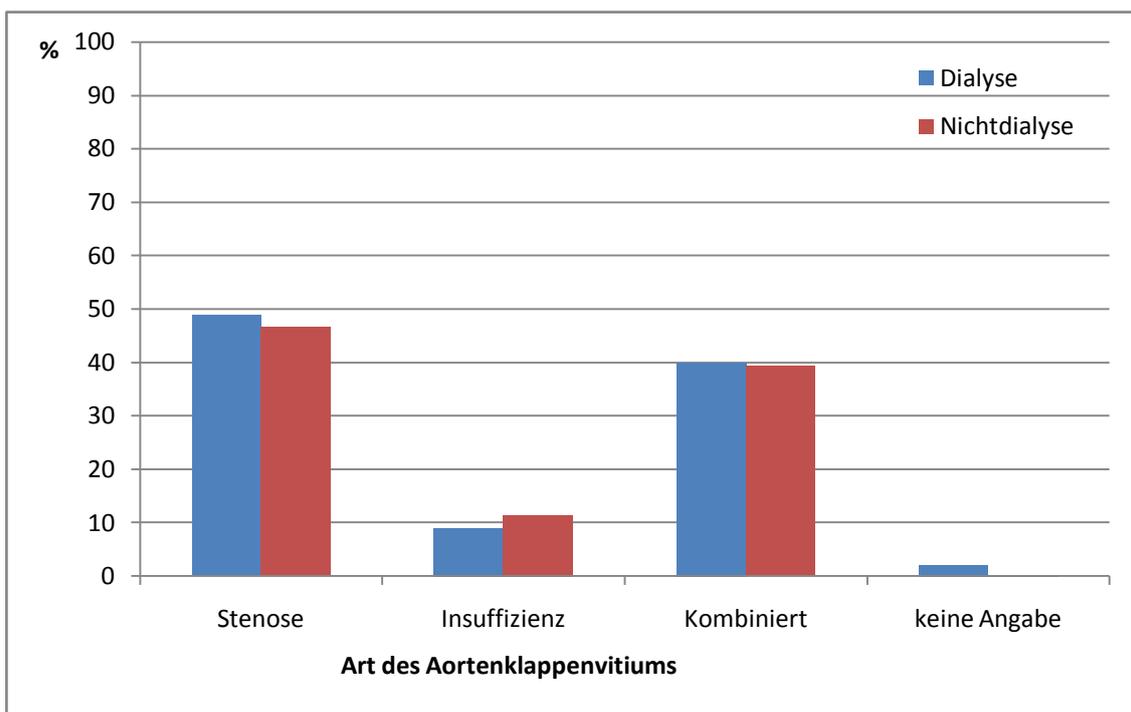
In diesem Zusammenhang muss man auch die Aortenklappenöffnungsfläche mit betrachten, die auch den Zustand der Klappe beschreibt, sowie die Ejektionsfraktion, die eine Aussage über die Herzleistung zulässt:

Der im Vergleich zu den nichtdialysepflichtigen Patienten erniedrigte präoperative Druckgradient über der Aortenklappe in der Gruppe der Dialysepatienten ist zu einem guten Teil durch die niedrigere Ejektionsfraktion zu erklären.

### ***Aortenklappenvitium***

Eine isolierte Aortenklappenstenose liegt bei 48,9 % der Dialysepatienten und 46,6 % der Nichtdialysepatienten vor. Eine isolierte Aortenklappeninsuffizienz in 8,9 % und 11,5 % der beiden Gruppen. Ein kombiniertes Vitium kommt in der Kontrollgruppe in 39,3 % und in der Studiengruppe in 40,0% vor. Keine Angabe gibt es zu einem Dialysepatient (2,2%) und 0,2 % der Nichtdialysepatienten (n=69)

**Abbildung 4.1.3c) Aortenklappenvitien in den Gruppen**

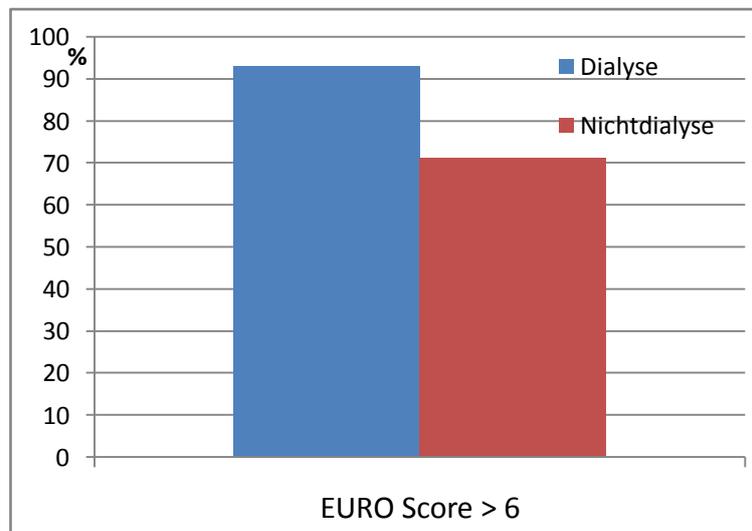


### ***EURO - Score***

Der Euroscore ist ein Instrument, um anhand von objektiven Risikofaktoren die frühe Letalität (30 Tage) von Patienten in der Herzchirurgie (in Europa) abzuschätzen. [47] Er lag bei den Dialysepatienten zu 93,2 % über 6 Punkten. Dies entspricht der High-Risk-Gruppe für die 30-TagesLetalität [47]. In der Kontrollgruppe liegen lediglich 71,4 % bei über 6 Punkten ( $p=0,0006$ ).

***Abbildung 4.1.3d)***

### ***EURO Score >6***



Die aus dem Euroscore berechnete Wahrscheinlichkeit der Letalität innerhalb von 30 Tagen stellt sich wie folgt dar:

Bei der durch den Euroscore geschätzten perioperativen Letalität stehen die Dialysepatienten mit einem Median von 11,6 % und einem Maximum von 73,5 % deutlich schlechter da als die Nichtdialysepatienten mit 3,7 % im Median und maximal 67,5 %.

In diesem Zusammenhang muss man aber auch berücksichtigen, dass der Euroscore dazu neigt die perioperativen Risiken bei terminal niereninsuffizienten Patienten zu unterschätzen. [48]

**NYHA Stadium**

Der Schweregrad der Herzerkrankung wurde entsprechend der NYHA Klassifikation der New York Heart Association, erstmals 1928 publiziert, eingeteilt:

**Tabelle 4.1.3e) NYHA – Klassifikation**

<b>Leistungseinschränkung</b>	<b>Stadium</b>	<b>Definition</b>
<b>Keine</b>	NYHA I	Keine Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, Erschöpfung oder Atemnot bei alltäglichen Aktivitäten
<b>Leicht</b>	NYHA II	Keine Beschwerden in Ruhe; Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, Erschöpfung oder Atemnot bei alltäglichen Aktivitäten
<b>Mittel</b>	NYHA III	Keine Beschwerden in Ruhe; Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, Erschöpfung oder Atemnot bei leichten und alltäglichen Aktivitäten
<b>Schwer</b>	NYHA IV	Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, Erschöpfung oder Atemnot bei kleinsten Aktivitäten und auch in Ruhe [71]

Das präoperativ erfasste NYHA Stadium der Dialysepatienten lag etwas höher das in der Kontrollgruppe:

**Tabelle 4.1.3f) präoperatives NYHA Stadium in den Gruppen**

	<b>Dialysepatienten</b>	<b>Nichtdialysepatienten</b>
<b>NYHA I</b>	9,1 %	9,4 %
<b>NYHA II</b>	11,4 %	21,9 %
<b>NYHA III</b>	70,5 %	61,9 %
<b>NYHA IV</b>	9,1 %	6,8 %

**Dyspnoe**

Auch bei der präoperativen Atemnot gleichen sich die Gruppen. Die Dialysepatienten hatten in 28,6 % Atemnot, in der Kontrollgruppe lag in 27,8 % Dyspnoe vor.

Die Variablen der Dyspnoe und der NYHA – Klassifikation gleichen sich. Beim NYHA Stadium sind die Dialysepatienten deutlich sichtbar eher höher eingestuft, wohingegen der Unterschied bei der Dyspnoe eher marginal ist. Dies kann darauf hindeuten, dass die Beschwerden bei den Dialysepatienten eher in die Richtung allgemeine Erschöpfung gehen, die ja bei der NYHA Klassifikation außer der Dyspnoe eine Rolle spielt.

### ***Reanimationspflichtigkeit vor der Operation***

Einer der Dialysepatienten kam reanimationspflichtig in den OP (2,3 %). Bei den nicht-terminal-dialysepflichtigen Patienten lagen präoperativ keine reanimationsbedürftigen Notfälle vor.

### ***Angina pectoris***

In der Kontrollgruppe lag die Rate von Patienten mit präoperativ vorliegender Angina pectoris mit 7,4 % etwas höher als bei den Dialysepatienten: Dort lag in 6,8 % der Fälle eine Angina pectoris vor.

### ***Herzschrittmacher***

Ein Herzschrittmacher lag in der Dialysegruppe in 4,6 % der Fälle vor. Bei den nichtdialyseabhängigen Patienten lag der Prozentsatz bei 4,3 %.

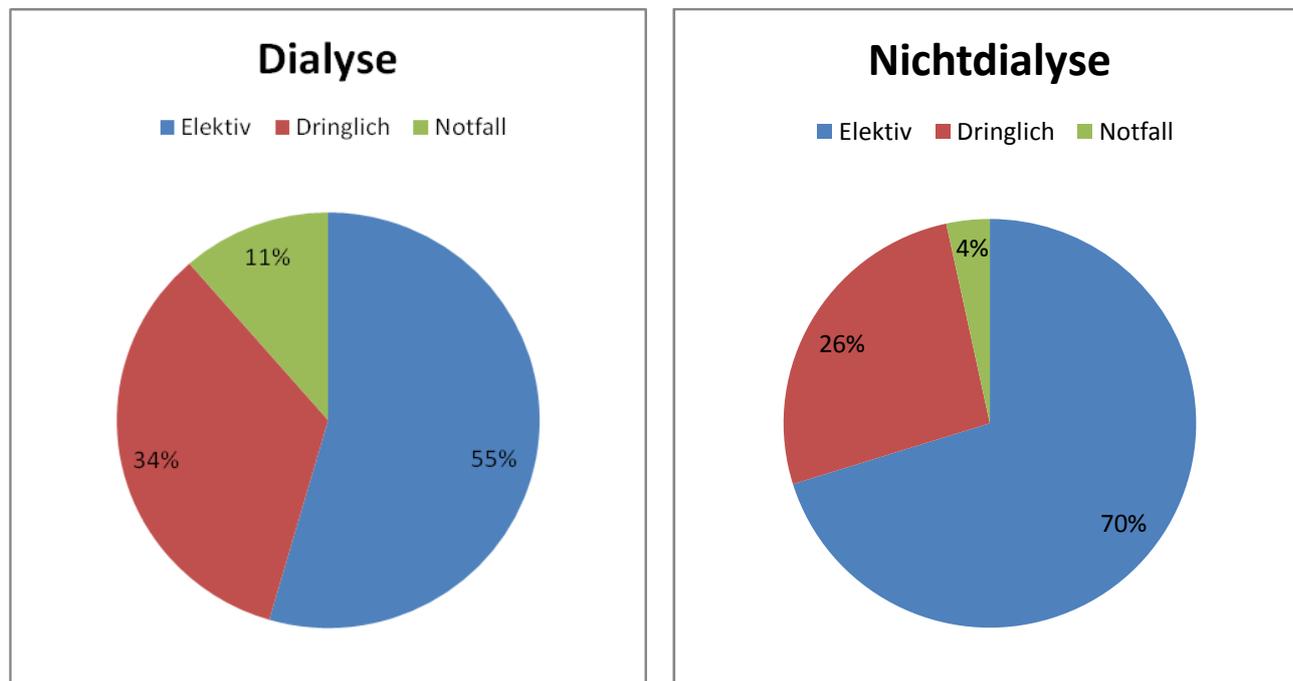
**Tabelle 4.1.3g)                      kardiale Vorbefunde in den Gruppen**

	<b>Dialysepatienten</b>	<b>Nichtdialysepatienten</b>
<b>Dyspnoe</b>	28,6 %	27,8 %
<b>Reanimation</b>	2,3 %	0 %
<b>Angina pectoris</b>	6,8 %	7,4 %
<b>Herzschrittmacher</b>	4,6 %	4,3 %

## **4.2)                      perioperative Daten**

### ***Dringlichkeit***

Die Dringlichkeit der Operation wurde in 3 Kategorien erfasst: Elektivoperation, dringliche Operation, und Notfalloperation. Die Einteilung in die Kategorien wurde von den Ärzten der herzchirurgischen Abteilung vorgenommen. In beiden Gruppen waren die meisten Operationen elektiver Art, aber der Anteil an dringlichen oder notfallmäßigen Operationen war bei den Dialysepatienten höher. Bei den Dialysepatienten wurden 54,6 % elektiv, 34,1 % dringlich und 11,5 % notfallmäßig operiert. In der Kontrollgruppe lag der Anteil der Elektivoperationen bei 70,2 %. Dringlich wurden 26,4 % und notfallmäßig 3,4 % eingestuft.

Abbildung 4.2) *Dringlichkeit der Operation in den Gruppen*

#### 4.2.1) Aortenklappenersatz

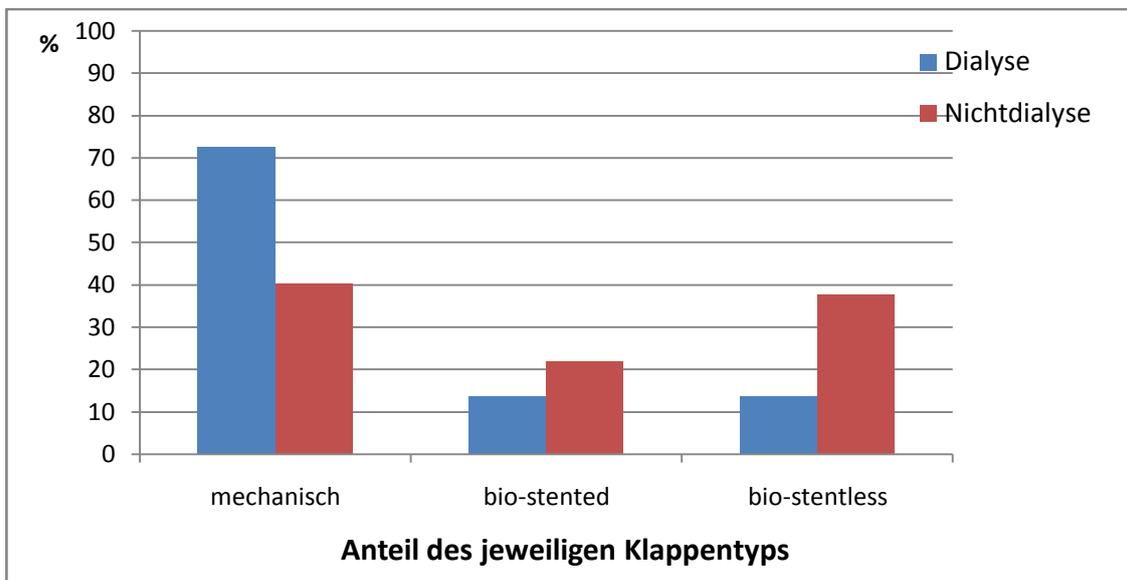
##### *Ersatzklappentyp*

6 der dialyseabhängigen Patienten (13,6 %) erhielten einen biologischen stentless Klappenersatz, ebenso viele erhielten eine gestentete Bioklappe (n=6; 13,6%) und 32 einen mechanischen Klappenersatz (72,7 %). Wenn man die Kontrollgruppe betrachtet, sieht man dass dort deutlich mehr Patienten einen biologischen Aortenklappenersatz (59,7 %) als einen mechanischen (40,3 %) Klappenersatz erhielten. Die 59,6 % der biologisch ersetzten Klappen in der Gruppe der Nichtdialysepatienten teilen sich auf 22,2 % bio stented Klappen und 37,5 % stentless Bioklappen auf.

Deshalb ist es auch verständlich, dass die Anzahl der Patienten mit Marcumar-Medikation in der Dialysegruppe mit 72,7 % höher ist als in der Nichtdialysegruppe (57,4 %) (*siehe 5.4 Langzeitergebnisse – Marcumareinnahme*).

Der Anteil der gerüstlosen biologischen Klappen an allen Operationen betrug 13,6 % bei den Dialysepatienten und 37,5 % bei der Kontrollgruppe.

Die Klappenwahl in den beiden Gruppen ist mit  $p < 0,001$  signifikant unterschiedlich.

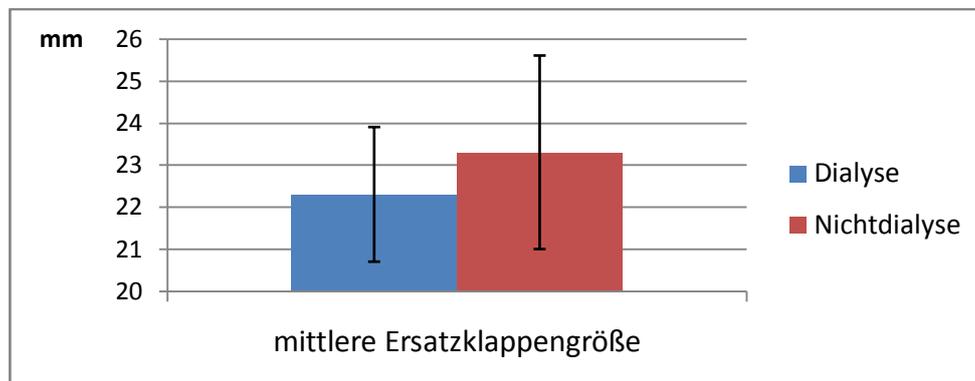
**Abbildung 4.2.1a) Ersatzklappentypen in den Gruppen**

Die Klappenwahl wurde entsprechend der üblichen kliniksinternen Verfahrensweise getroffen, beschrieben von Ennker, 2009 [72] : Patienten, jünger als 65 Jahre und Antikoagulationspatienten erhalten einen mechanischen Klappenersatz. Patienten, älter als 65 Jahre und Patienten die einen biologischen Klappenersatz wünschten, wurde eine biologische Klappe, vorzugsweise eine gerüstfreie biologische Klappe implantiert. [16] Entsprechend den früher geltenden Richtlinien wurde den Dialysepatienten als erste Wahl ein mechanischer Klappenersatz angeboten.

### ***Ersatzklappengröße***

Die Größe der jeweilig implantierten Ersatzklappe wurde intraoperativ per Schablone bestimmt.

Die Ersatzklappengröße der Dialysepatienten und der Kontrollgruppe lagen in etwa im gleichen Bereich: Bei den Dialysepatienten lag die mittlere Größe des Implantats bei 22,3 mm ( $\pm 1,6$ ), in der Kontrollgruppe betrug die mittlere Ersatzklappengröße 23,3 mm ( $\pm 2,3$ ).

**Abbildung 4.2.1b) Ersatzklappengröße in den Gruppen**

#### 4.2.2) Art der Operation

##### *Koronarchirurgie*

Bei 47,7 % der Dialysepatienten wurde neben dem Aortenklappenersatz auch eine koronarchirurgische Versorgung durchgeführt. In der Kontrollgruppe lag der Anteil der Bypassoperationen mit 39,4 % niedriger ( $p=0,2795$ ).

Auch die Anzahl der Bypässe lag in der Gruppe der Dialysepatienten etwas höher: Einen Bypass erhielten 15,9 % der Dialysepatienten und 15,6 % der Nichtdialysepatienten. Zwei, drei, vier und fünf Bypässe erhielten jeweils 18,1 %; 9,1 %; 2,3 % und 2,3 % der Dialysepatienten und 12,5 %; 8,9 %; 2,2 % und 0,2% der Nichtdialysepatienten neben dem Aortenklappenersatz.

##### *Weitere Klappenchirurgie*

In der Gruppe der Dialysepatienten wurde bei zwei Patienten (4,5 %) zusätzlich zur Aortenklappe auch die Mitralklappe ersetzt, bei zwei weiteren (4,5 %) wurde eine Rekonstruktion der Mitralklappe vorgenommen. Insgesamt wurde also bei 9,1 % der Dialysepatienten auch ein Eingriff an der Mitralklappe vorgenommen. Dieser Anteil liegt etwas höher als in der Kontrollgruppe. Trikuspidalklappenchirurgie wurde bei den Dialysepatienten nicht durchgeführt.

In der Kontrollgruppe lag der Anteil an zusätzlicher Mitralklappenchirurgie bei 6,4 %. Ein Eingriff an der Trikuspidalklappe erfolgte hier in 0,4 % der Fälle.

### ***Aortenbogenchirurgie***

In der Kontrollgruppe wurde bei einem Ersatz der Aortenklappe in 6,5 % der Fälle auch ein Eingriff am Aortenbogen durchgeführt, zum Beispiel bei einem Aneurysma der Aorta ascendens. In der Gruppe der Dialysepatienten wurde kein Patient mit einer solchen Operation am Aortenbogen versorgt.

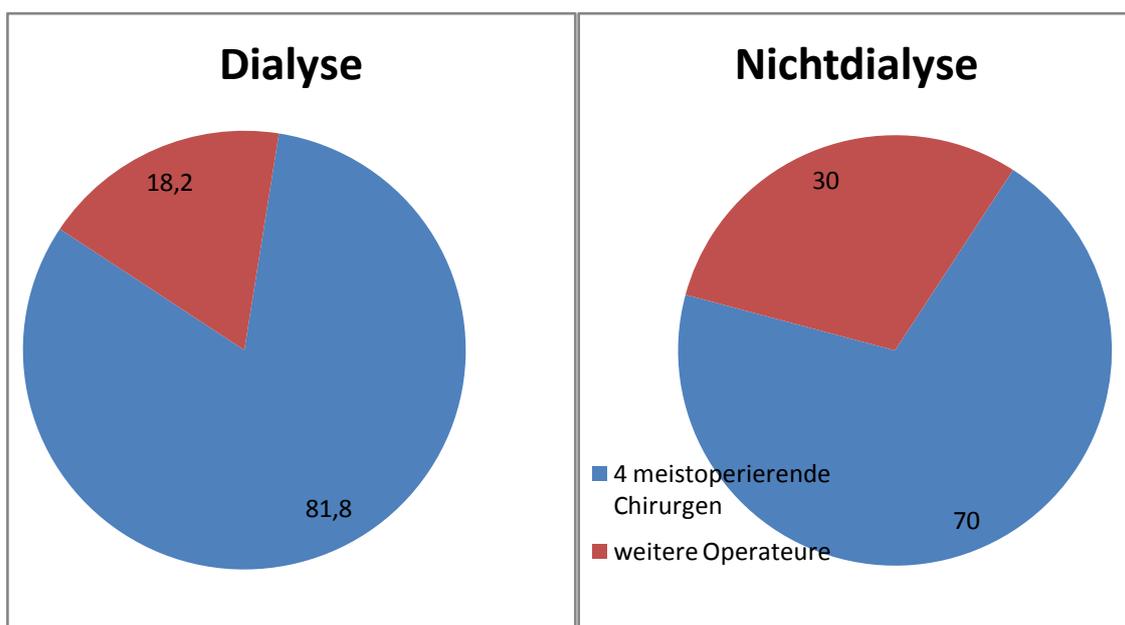
**Tabelle 4.2.2a) begleitende chirurgische Eingriffe in den Gruppen**

	Dialysepatienten	Nichtdialysepatienten
<b>Mitralklappe</b>	9,1 %	6,4 %
<b>Trikuspidalklappe</b>	0 %	0,4 %
<b>Aortenbogen</b>	0 %	6,5 %
<b>Koronarchirurgie</b>	47,7 %	39,4 %

### ***Operateur***

Der Großteil der Dialysepatienten wurde über den ganzen Zeitraum von 4 Chirurgen operiert 81,1% (n=36). Auch in der Kontrollgruppe der Nichtdialysepatienten wurden (n=2400) 70,0 % von 4 Chirurgen operiert. Wenn man die Anzahl der meistoperierenden Chirurgen auf 8 ausdehnt wurden 95,5 % der Dialysepatienten und 90,6 % der restlichen Patienten von diesen operiert.

**Abbildung 4.2.2b) Anteil der meistoperierenden Chirurgen an den Operationen**



### 4.2.3) Operationsablauf

Weitere erfasste Variablen, die die Operation betreffen sind spezielle Zeiten der Abläufe der Operation und die Anzahl der intraoperativ verabreichten Erythrozytenkonzentrate.

#### *Bypasszeit*

Die Bypasszeit lag in beiden Gruppen etwa im gleichen Bereich: Bei den Dialysepatienten betrug die mittlere Bypasszeit 112 min ( $\pm 33,4$ ). In der Kontrollgruppe lag sie mit 108 min ( $\pm 38,8$ ) etwas niedriger. ( $p=0,627$ )

#### *Klemmzeit*

Bei der Klemmzeit waren die Zeiten ähnlich: Mit durchschnittlich 72 min ( $\pm 25,4$ ) bei den Dialysepatienten und 73 min ( $\pm 25,2$ ) lag die Kontrollgruppe etwas höher, aber im gleichen Bereich. ( $p=0,573$ )

#### *Operationsdauer*

Auch bei der Operationsdauer lagen die Zeiten der Dialysepatienten mit 203 min ( $\pm 47,8$ ) nur marginal über denen der Kontrollgruppe. Dort wurden Zeiten von durchschnittlich 191 min ( $\pm 62$ ) beobachtet. ( $p=0,318$ )

*Tabelle 4.2.3) Operationsdauer in den Gruppen*

	Dialysepatienten	Nichtdialysepatienten	p
<b>Bypasszeit (min)</b>	112 ( $\pm 33,4$ )	108 ( $\pm 38,8$ )	0,627
<b>Klemmzeit (min)</b>	72 ( $\pm 25,4$ )	73 ( $\pm 25,2$ )	0,573
<b>Operationsdauer (min)</b>	203 ( $\pm 47,8$ )	191 ( $\pm 62$ )	0,318

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Zeitdauern.

#### *Kreislaufstillstand*

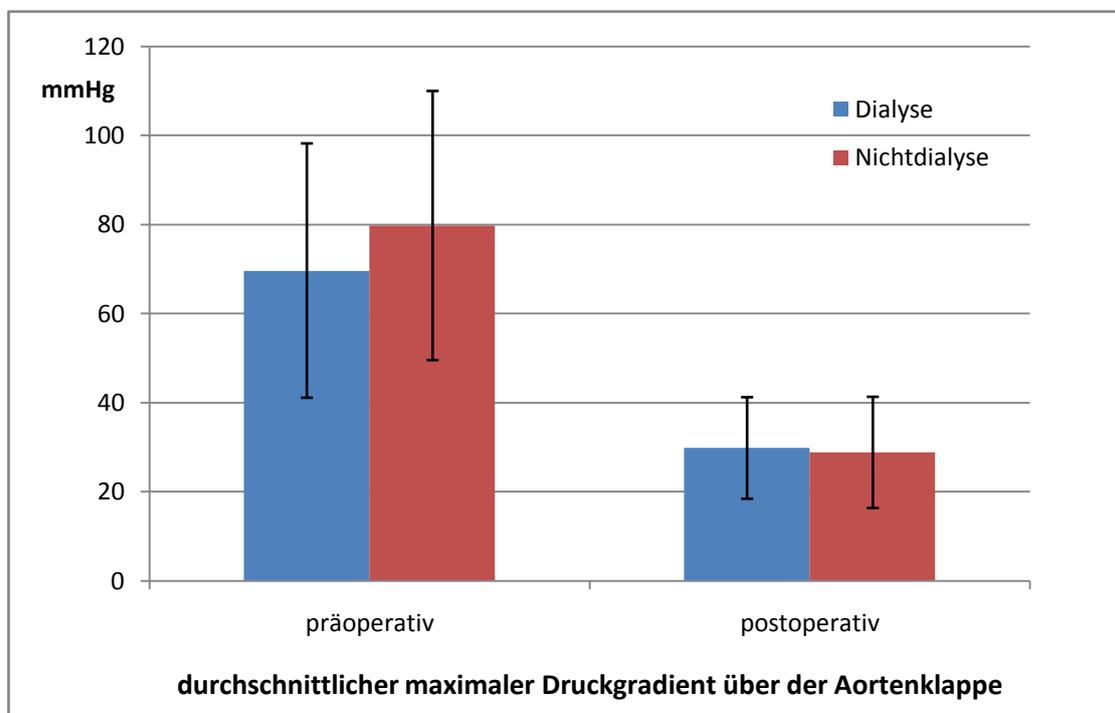
Ein Kreislaufstillstand wird im Mediclin Herzzentrum Lahr nur sehr selten angewandt. Bei den dialyseabhängigen Patienten wurde kein Kreislaufstillstand bei den Operationen herbeigeführt. In der Kontrollgruppe wurde in 0,3% der Fälle ( $n= 10$ ) dieses Mittel angewandt.

### 4.3) *postoperative Daten*

#### *Maximaler Gradient über dem Aortenklappenersatz*

Auch postoperativ wurde mit einer echokardiologischen Untersuchung der maximale Gradient über der Aortenklappe bestimmt, um das Operationsergebnis zu kontrollieren. Die Mittelwerte der Ergebnisse in den beiden Gruppen lagen mit 29,8 mmHg ( $\pm 11,4$ ) bei den Dialysepatienten und 28,8 mmHg ( $\pm 12,5$ ) in der Kontrollgruppe recht nah bei einander.

*Abbildung 4.3) postoperativer durchschnittlicher maximaler Gradient über dem Aortenklappenersatz in den Gruppen*



### 4.3.1) Hospitales Management

In der postoperativen Phase ist der Patient zunächst intubiert und beatmet. Er verbringt die erste Zeit auf der Intensivstation. Danach auf der Intermediate-Care- und Normalstation. Der jeweilige Verlauf stellt sich in den vorliegenden Gruppen wie folgt dar.

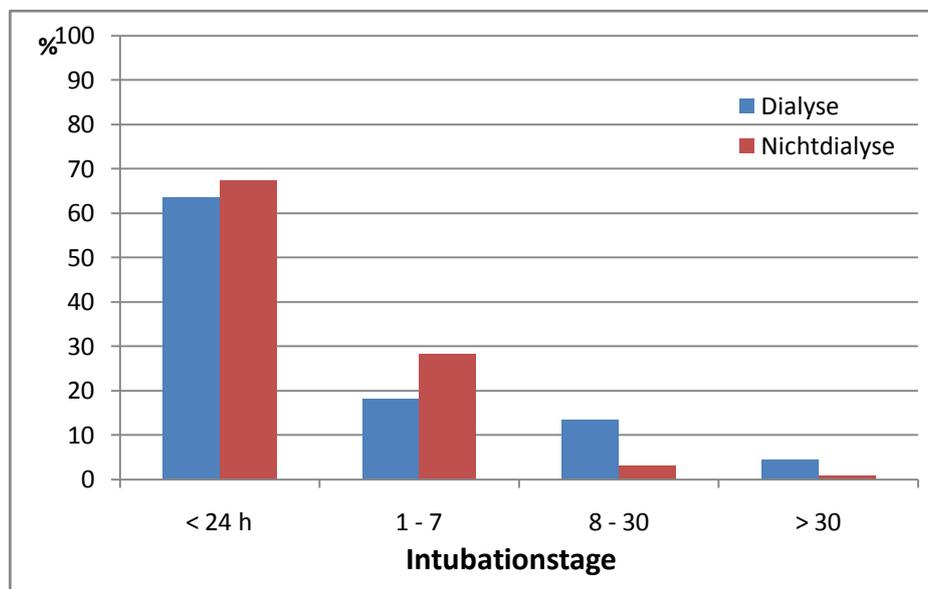
#### *Intubationstage*

Die postoperative Intubation dauert bei den Dialysepatienten im Schnitt 4,7 Tage an. In der Kontrollgruppe liegt die durchschnittliche Intubationsdauer bei 1,4 Tagen. Allerdings liegt der Median in beiden Gruppen bei 0 Tagen, weil doch die absolute Mehrzahl weniger als einen Tag intubiert war. Um die Verteilung zu verdeutlichen wurden 4 Gruppen gebildet: Intubation < 24 Stunden, 1 bis 7 Tage, 8 bis 30 Tage und mehr als 30 Tage.

Die Mehrzahl der Patienten war weniger als einen Tag intubiert beatmet: 63,7 % der Dialysepatienten und 67,6 % der Kontrollgruppe ( $p=0,629$ ).

In Gruppe zwei, drei und vier waren 18,2 %, 13,6 % und 4,5 % der Dialysepatienten und 28,4 %; 3,0 % und 0,9 % der Nichtdialysepatienten.

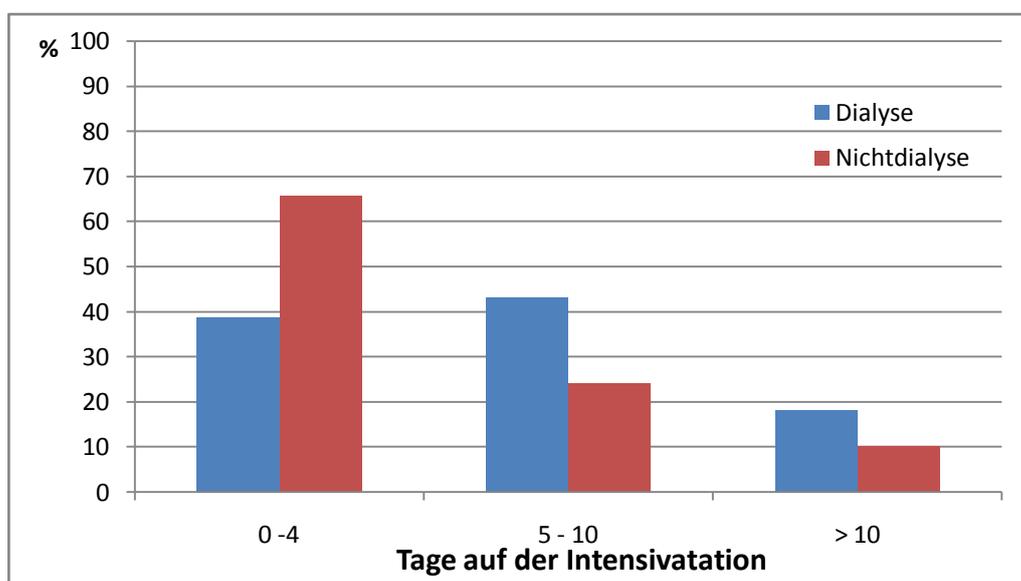
**Abbildung 4.3.1a) Intubationstage in den Gruppen**



### ***Intensivtage***

Die Verweildauer der Dialysepatienten auf der Intensivstation betrug im Median fünf Tage und lag zwischen einem und neunundvierzig Tagen. In der Kontrollgruppe lag der Median mit vier Tagen etwas niedriger, hier bewegte sich das Spektrum zwischen einem Tag und 127 Tagen. Um die Verteilung zu verdeutlichen wurden 3 Gruppen gebildet: bis zu vier Tage, fünf bis zehn Tage und mehr als zehn Tage.

**Abbildung 4.3.1b) Intensivtage in den Gruppen**



### ***Liegezeit***

Die gesamte postoperative Liegezeit inklusive des Aufenthalts auf Intermediate-Care- und Normalstation, bevor die Patienten das Haus in Richtung von (Reha-) Kliniken verlassen, ist in beiden Gruppen ähnlich. Der Median lag in beiden Gruppen bei 8 Tagen.

Im Mittel beträgt die Liegezeit bei den Dialysepatienten 8,2 Tage, in der Kontrollgruppe 5,4 Tage.

Insgesamt ist die Verweildauer der Dialysepatienten in den einzelnen Stationen etwas länger als die der Nichtdialysepatienten. In der Gruppe der Dialysepatienten gibt es prozentual mehr „Ausreißer“ mit deutlich längeren Liege- bzw. Beatmungsdauern, die die durchschnittlichen Zeiten der Studiengruppe anheben.

### ***Kontinuierliche Hämofiltration***

Postoperativ wurde bei kreislaufinstabilen Patienten eine kontinuierliche Hämofiltration durchgeführt. Dies stellt eine schonendere Methode der Dialyse dar, weil die Filtrationsleistung über einen deutlich längeren Zeitraum erbracht wird und somit die Volumenverschiebungen geringer gehalten werden können [41, 73]. Diese Maßnahme wurde bei 70,5 % der Dialysepatienten und 6,6 % der Kontrollgruppe angewendet. Die restlichen 29,5 % der Dialysepatienten wurden entsprechend des bestehenden Dialyseschemas weiterbehandelt.

### **4.3.2) Komplikationen**

#### ***Reanimation***

Die Komplikation der postoperativen Reanimation trat in der Gruppe der Dialysepatienten deutlich häufiger auf als bei den nicht - dialyseabhängigen Patienten. In der Kontrollgruppe lag die Rate bei 2,8 % im Vergleich zu 15,9 % bei den Dialysepatienten.

Abgesehen von einem Patienten handelt es sich bei den reanimierten Patienten der Dialysegruppe um die intrahospital verstorbenen Patienten, deren Kasuistiken unter 4.3.4) dargestellt werden. Ein weiterer reanimierter Patient wurde auf dem Boden eines Morbus Wegener mit Linksherzinsuffizienz bei einer akuten Pseudomonasinfektion reanimationspflichtig.

#### ***Low Output Syndrom***

Ein Low-Output-Syndrom ist das Resultat eines Pumpversagens des linken Herzens. Im Verlauf nach einer herzchirurgischen Operation, wird es auch als Post-Kardiopulmonalem-Bypass (CPB)- oder Post-Kardiotomie-Syndrom bezeichnet. [74]

In der Studienpopulation der dialyseabhängig niereninsuffizienten Patienten lag die Rate bei 9,1 % und damit deutlich höher als 2 % in der Kontrollgruppe. (p=0,013)

#### ***Vorhofflimmern***

Postoperativ kann es durch eine bisher ungeklärte Ursache zu Vorhofflimmern kommen. Solches postoperatives Vorhofflimmern wurde bei 61,4% der Dialysepatienten und bei 58,7 % der Nichtdialysepatienten beobachtet. (p=0,761)

Die oben genannten kardialen Komplikationen der postoperativen Reanimation, des postoperativen Low Outputs und der Arrhythmie sind insgesamt in der Dialysegruppe häufiger aufgetreten als in der Kontrollgruppe.

### ***Rethorakotomie***

Die Rethorakotomie als Second-look-Operation bei Komplikationen wie zum Beispiel einer nicht sistierenden Blutung wurde bei den Dialysepatienten in 9,1 % der Fälle durchgeführt. In der Kontrollgruppe lag die Rate an Rethorakotomien mit 4,2 % niedriger. (p=0,110)

### ***Reintubation***

Beim Entwöhnen der Beatmung postoperativ kam es nach Entfernung der Tubus bei 11,4 % der Dialysepatienten zu einer Ateminsuffizienz, so dass der Patient reintubiert werden musste.

Bei den Nichtdialysepatienten lag die Rate der Notwendigkeit zur Reintubation mit 6,0 % niedriger.

### ***Paravalvuläres Leck***

Ein paravalvuläres Leck stellt eine Komplikation dar, bei der Blut an der Klappenprothese vorbei fließt, etwa durch eine Nahtinsuffizienz. Ein solches Leck wurde postoperativ in einem Fall (2,3 %) bei den Dialysepatienten beobachtet. Die Rate lag mit 3,8 % bei den Nichtdialysepatienten höher. (p=1,000)

### ***Herzinfarkt***

Herzinfarkte wurden bei 4,6 % der Dialysepatienten festgestellt. In der Kontrollgruppe lag die Rate an Herzinfarkten postoperativ mit 1,1 % niedriger. (p=0,087)

### ***Schlaganfall***

Auch bei der zweiten postoperativ beobachteten thrombo-embolischen Komplikation liegt die Rate bei den Dialysepatienten mit 4,6 % höher als in der Kontrollgruppe. Dort traten Schlaganfälle postoperativ in 1,0 % der Fälle auf. (p=0,071)

### ***Sternuminstabilität***

Bei Sternotomie als Operationszugang kann postoperativ als Komplikation die Instabilität der verdrahteten Sternumhälften auftreten. Bei den Dialysepatienten trat in einem Fall auf (2,3 %). In der Kontrollgruppe lag die Rate bei 0,5 %. ( $p=0,205$ )

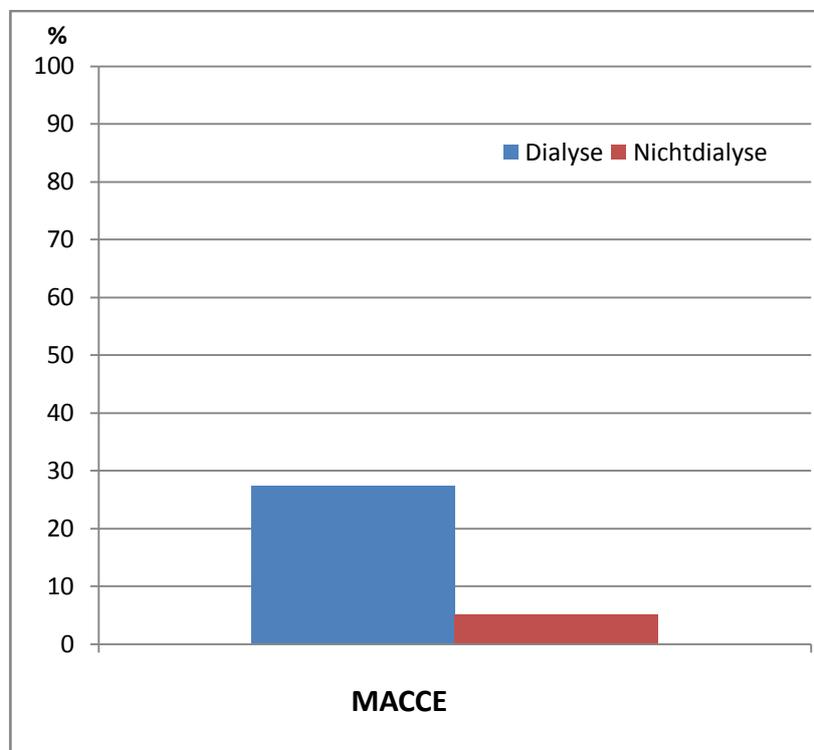
### ***MACCE***

MACCE steht für „Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events“.

Es beinhaltet Tod, cerebrovaskuläres- (TIA, Schlaganfall), oder cardiales Ereignis (Herzinfarkt) während des Krankenhausaufenthaltes. Diese Variable ist als Zusammenfassung der relevantesten schweren Komplikationen zu sehen.

Bei 27,3 % der Dialysepatienten wurde mindestens ein Endpunkt eines MACCE beobachtet. In der Kontrollgruppe der Nichtdialysepatienten kam es bei lediglich 5,1% der Patienten zu einem kardialen und/oder cerebrovaskulären Ereignis. ( $p<0,001$ )

***Tabelle 4.3.2a) Vorkommen kardialer und cerebrovaskulärer Ereignisse***



**Tabelle 4.3.2b) postoperative Komplikationen in den Gruppen**

	Dialysepatienten	Nicht-Dialysepatienten	p
Paravalvuläres Leck	2,3 %	3,8 %	1,000
Low - Output	9,1 %	2 %	0,013
Rethorakotomie	9,1 %	4,1 %	0,110
Sternuminstabilität	2,3 %	0,5 %	0,205
Schlaganfall	4,6 %	1,2 %	0,071
Herzinfarkt	4,6 %	1,1 %	0,087
Vorhofflimmern	61,4 %	58,8 %	0,761
MACCE	27,3 %	5,1 %	< 0,001

Insgesamt gesehen ist das paravalvuläre Leck die einzige Komplikation, die in der Dialysegruppe nicht häufiger auftrat als in der Kontrollgruppe. Eine Signifikanz konnte bei MACCE und dem Low Output Syndrom gezeigt werden.

**Tabelle 4.3.2c) Einflussfaktoren auf MACCE in der kompletten Studienpopulation (univariate Analyse)**

Variable	P – Wert
koronare Herzkrankheit	<0.001
Aortenklappenart (biologisch / mechanisch)	1.00
Präoperativer Hämoglobinspiegel <11	0.899
Chronische präoperative Dialysepflichtigkeit	< 0.001
Diabetes Mellitus	0.010
Euroscore	< 0.001
Bypasszeit	< 0.001

**Tabelle 4.3.2d) Einflussfaktoren für auf MACCE (multivariate Analyse)**

Variable	P >Chi <sup>2</sup>	Odds ratio	95% Konfidenzintervall
koronare Herzkrankheit	0.761	1.054	(0.752 ; 1.475)
Aortenklappenart (biologisch / mechanisch)	0.257	0.825	(0.591 ; 1.151)
Präoperativer Hämoglobinspiegel <11mg/dl	0.821	1.06	(0.639 ; 1.76)
Chronische präoperative Dialysepflichtigkeit	<0.001	5.542	(2.675 ; 11.484)
Diabetes Mellitus	0.147	1.282	(0.916 ; 1.793)
Euroscore	< 0.001	1.191	(1.127 ; 1.258)
Bypasszeit	< 0.001	1.013	(1.01 ; 1.017)

Somit stellen eine chronische präoperative Dialysepflichtigkeit, ein höherer Euroscore und eine größere Bypasszeit wie vermutet (negative) Einflussfaktoren bezüglich MACCE dar. Für die koronare Herzkrankheit, eine bestimmte Art des Aortenklappenersatzes, einen präoperativen Hämoglobinspiegel unter 11 g/dl und einen präoperativen Diabetes Mellitus konnte dies nicht nachgewiesen werden.

### **4.3.3) Blutverlust und -ersatz**

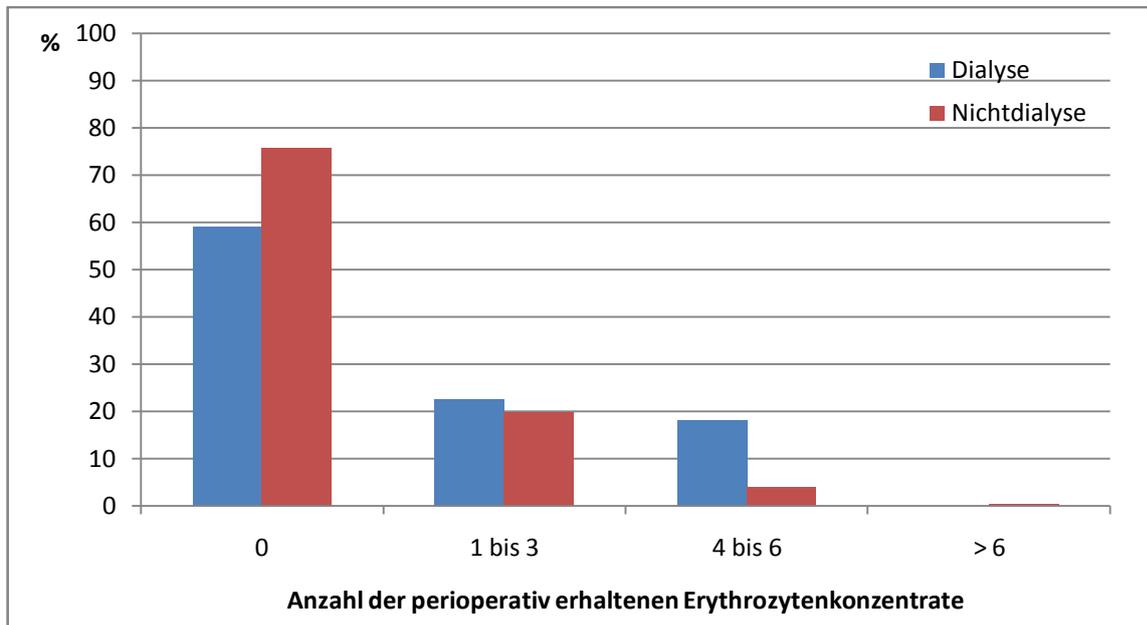
#### ***Drainagenblutverlust***

Der Drainagenblutverlust ist der Parameter, der fast den gleichen Sachverhalt wie die infundierten Erythrozytenkonzentrate beschreibt, weil er zumeist die Ursache für den zu ersetzenden Blutverlust darstellt.

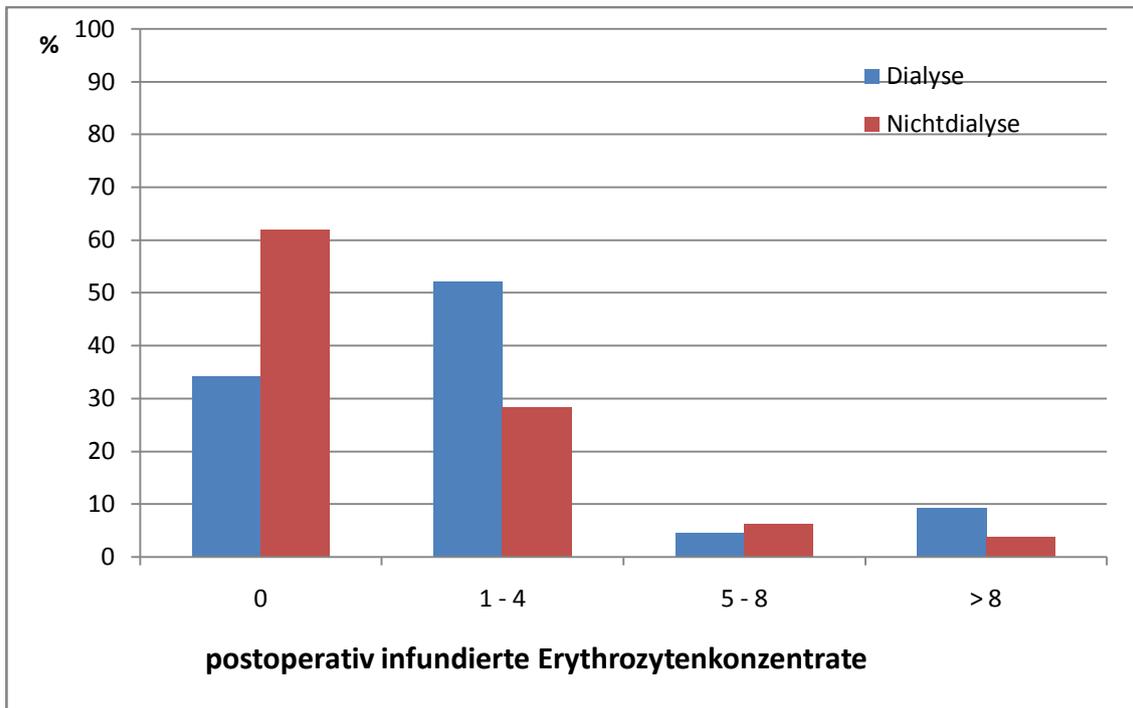
Im Mittel betrug der perioperative Blutverlust (innerhalb der ersten 24 Stunden) bei den Dialysepatienten 1283,2 ml und bei den Nichtdialysepatienten 885,9 ml. Der Median lag mit 612 ml bei Dialysepatienten und 600 ml in der Kontrollgruppe nah beisammen. Die maximale Blutungsmenge betrug bei den Dialysepatienten 14.400 ml und in der Kontrollgruppe 18.697 ml. Wie die Relationen zwischen den Medianen und Mittelwerten zeigen, gibt es in der Gruppe der Dialysepatienten anteilig mehr Patienten, die deutlich mehr als der Median geblutet haben.

#### ***Erythrozytenkonzentratinfusion perioperativ***

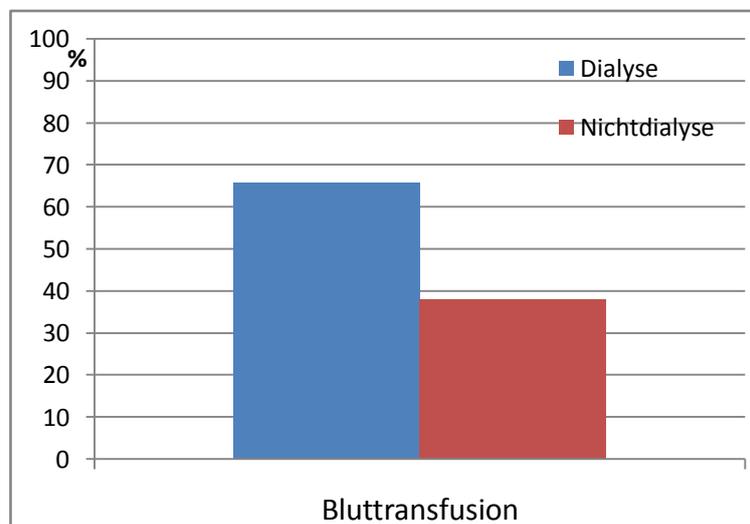
In der Gruppe der Dialysepatienten erhielten intraoperativ 40,9 % Erythrozytenkonzentrate infundiert. In der Kontrollgruppe waren es mit 24,2 % deutlich weniger. Bei 4-6 Konzentraten waren es 18,2 % und 4,0 % der Kontrollgruppe. Keiner der Dialysepatienten erhielt intraoperativ mehr als 6 Erythrozytenkonzentrate, bei der Kontrollgruppe waren es 0,3 %.

**Abbildung 4.3.3a) perioperativ erhaltene Erythrozytenkonzentrate in den Gruppen*****Postoperativ verabreichte Erythrozytenkonzentrate (EK)***

Bei weitergehenden Blutungen wurden auch postoperativ Blutersatzprodukte verabreicht. Zur Verdeutlichung wurden vier Gruppen gebildet: keine EK –Infusion, ein bis vier -, fünf bis acht- und mehr als acht infundierte Erythrozytenkonzentrate. Bei den Dialysepatienten waren in den Gruppen eins bis vier 34,1 %, 52,2 %, 4,5 % und 9,1 %. In der Kontrollgruppe 61,9 %, 28,3 %, 6,0 % und 3,8 %. Die Maximal postoperativ transfundierte Anzahl von Erythrozytenkonzentraten betrug in der Dialysegruppe 25, in der Nichtdialysegruppe 60 Erythrozytenkonzentrate.

**Abbildung 4.3.3b) postoperativ verabreichte Erythrozytenkonzentrate in den Gruppen**

Sieht man die prä- und postoperative Infusion von Erythrozytenkonzentraten zusammen, ist ersichtlich, dass in der Gruppe der Dialysepatienten sowohl intra- als auch insbesondere postoperativ tendenziell mehr Erythrozytenkonzentrate infundiert werden. Insgesamt benötigen 61,9 % der Kontrollgruppe keine Substitution. In der Dialysegruppe sind es nur 34,1%, die ohne eine Transfusion auskommen ( $p=0,0003$ ).

**Abbildung 4.3.3c) Anteil der Patienten mit Bluttransfusion insgesamt peri- und postoperativ**

Es wurde bei 65,9 % der Dialysepatienten eine Bluttransfusion durchgeführt. Bei den Nichtdialysepatienten waren es nur 38,1 %. Dies stellt einen signifikanten Unterschied dar ( $p < 0,001$ ).

#### 4.3.4) Letalität

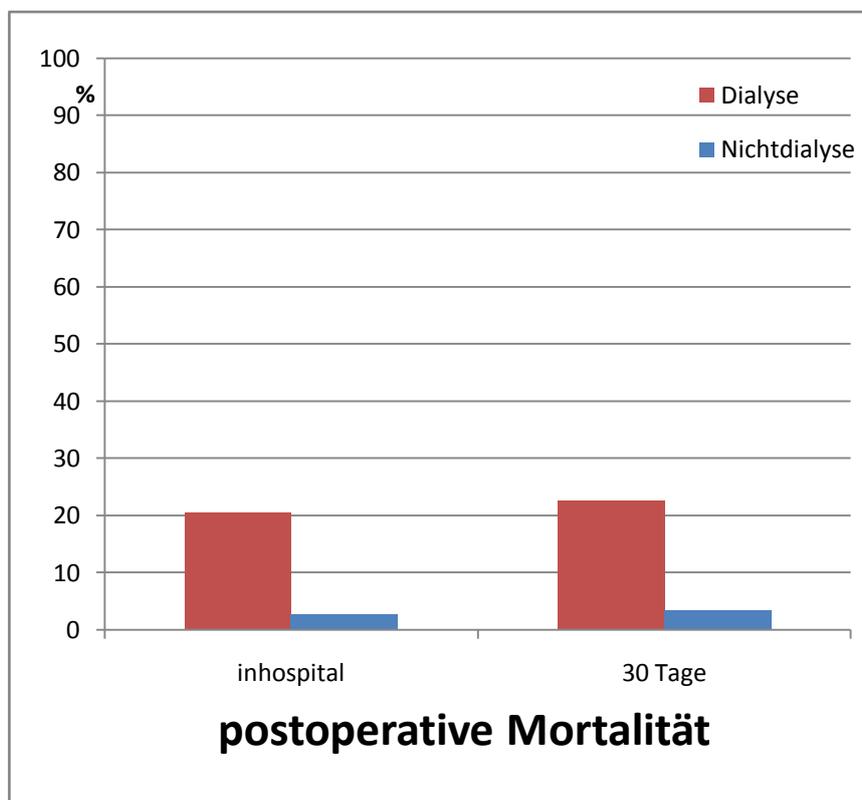
##### *Krankenhaus-Letalität*

Noch im Krankenhaus verstarben neun Dialysepatienten (20,5 %). Von diesen starben acht intraoperativ. Der Anteil der im Krankenhaus verstorbenen Nichtdialysepatienten liegt mit 2,7 % deutlich und signifikant niedriger ( $p = 0,000004$ )

##### *30 Tages - Letalität*

Bei der 30 Tages – Letalität zeigt sich das gleiche Bild: 30 Tage postoperativ waren 22,7 % ( $n = 10$ ) der dialysepflichtigen Patienten verstorben. In der Kontrollgruppe lag der Anteil bei 3,5 %. ( $p < 0,001$ )

*Abbildung 4.3.4a) postoperative Letalität in den Gruppen*



Die Dialysepatienten liegen in ihrer, sowohl inhospitalen, als auch 30-Tages Letalität etwa 5-fach höher als die Kontrollgruppe. Eine solche Differenz wurde durch den präoperativen EURO Score nicht dargestellt. Hier lag die Gruppe der Dialysepatienten in den durch den EURO Score ermittelten Wahrscheinlichkeiten der intraoperativen und intrahospitalen Versterbens lediglich etwas höher als die Kontrollgruppe der Nicht – Dialysepatienten. In den Zusammenhang der deutlich höheren Letalität passt auch die Rate der verschiedenen postoperativen Komplikationen (s.o.), die in der Studiengruppe meist höher, zum Teil auch deutlich höher ist.

Erklärbar ist dies unter anderem durch die Tatsache, dass die Dialysepatienten eine höhere Rate von Vorerkrankungen als die Patienten der Kontrollgruppe aufweisen (Kapitel 5.1.1).

### ***Einflussfaktoren für die 30 Tages - Überlebenszeit***

Als Einflussfaktoren in der kompletten Population auf die 30 Tages – Überlebenszeit wurden folgende Variablen getestet:

***Tabelle 4.3.4b) Einflussfaktoren für die 30 Tages – Überlebenszeit (univariate Analyse)***

<i>Variable</i>	<i>P – Wert</i>
<b>koronare Herzkrankheit</b>	<b>0.017</b>
<b>Aortenklappenart (biologisch / mechanisch)</b>	<b>0.456</b>
<b>Präoperativer Hämoglobinspiegel &lt;11 g/dl</b>	<b>0.548</b>
<b>Chronische präoperative Dialysepflichtigkeit</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Diabetes Mellitus</b>	<b>0.61</b>
<b>Euroscore</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Bypasszeit</b>	<b>&lt; 0.001</b>

***Tabelle 4.3.4c) Einflussfaktoren für die 30 Tages – Überlebenszeit (multivariate Analyse)***

<i>Variable</i>	<i>P &gt; Chi<sup>2</sup></i>	<i>Odds ratio</i>	<i>95% Konfidenzintervall</i>
<b>koronare Herzkrankheit</b>	<b>0.808</b>	<b>0.952</b>	<b>(0.639;1.418)</b>
<b>Aortenklappenart (biologisch / mechanisch)</b>	<b>0.960</b>	<b>1.01</b>	<b>(0.675;1.512)</b>
<b>Präoperativer Hämoglobinspiegel &lt;11mg/dl</b>	<b>0.947</b>	<b>1.22</b>	<b>(0.688;2.161)</b>
<b>Chronische präoperative Dialysepflichtigkeit</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>7.153</b>	<b>(3.254;15.726)</b>
<b>Diabetes Mellitus</b>	<b>0.331</b>	<b>1.219</b>	<b>(0.818;1.818)</b>
<b>Euroscore</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>1.194</b>	<b>(1.119;1.274)</b>
<b>Bypasszeit</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>1.015</b>	<b>(1.011;1.019)</b>

Somit stellen eine chronische präoperative Dialysepflichtigkeit, ein höherer Euroscore und eine längere Bypasszeit (negative) Einflussfaktoren bezüglich der 30 Tages Überlebenszeit dar. Für die koronare Herzkrankheit, eine bestimmte Art des Aortenklappenersatzes, einen präoperativen Hämoglobinspiegel unter 11 g/dl und einen präoperativen Diabetes Mellitus konnte dies nicht nachgewiesen werden.

**Table 4.3.4d) Todesursachen der 9 im Krankenhaus verstorbenen Dialysepatienten**

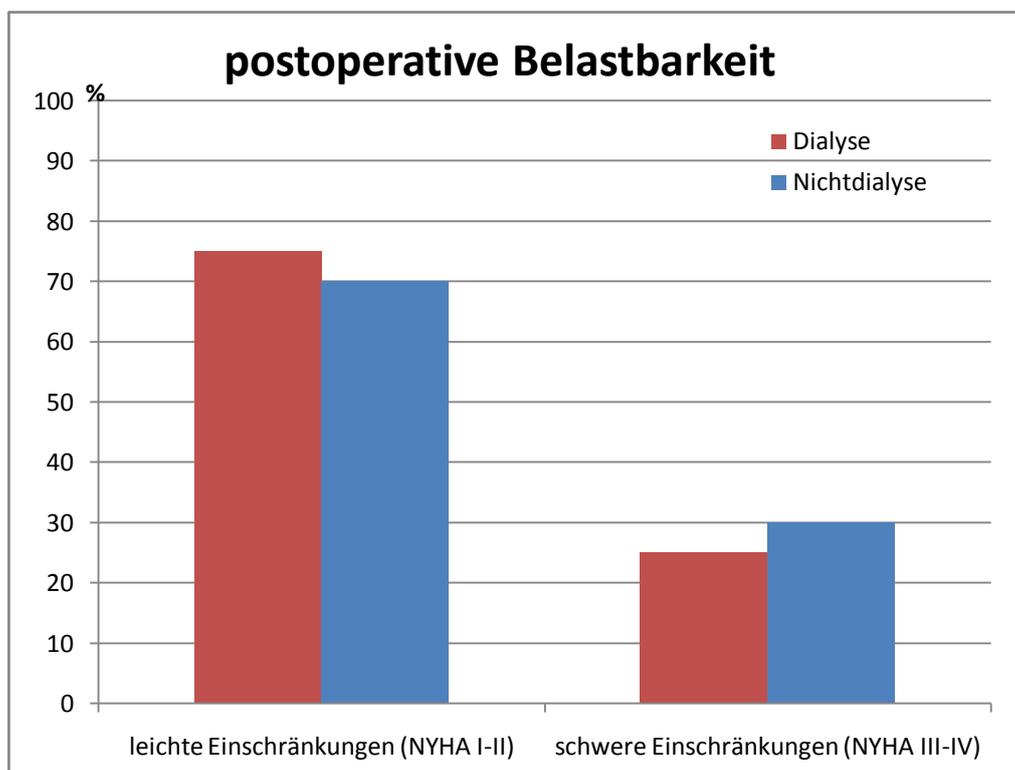
	<b>Alter</b>	<b>Ursache</b>	<b>Postop - Tag</b>
<b>1</b>	70 J	Tod nach Schleimhautblutung bei Morbus Wegener mit Atemwegsverlegung, die zu einem hypoxischen Hirnschaden und einer Totalatektase der Lunge mit folgender Pseudomonasinfektion führte.	18
<b>2</b>	67 J	Tod durch disseminierte intravasale Gerinnungsstörung.	19
<b>3</b>	66 J	Hirntod bei Nulllinien-EEG seit Aortaabklemmung mit Hirnschwellung und hypodensem Herd am Hirnstamm.	24
<b>4</b>	39 J	Tod nach elektromechanischer Entkopplung	2
<b>5</b>	63 J	Tod bei elektromechanischer Entkopplung. Bei der second-look Operation wurde eine Blutung unklarer Lokalisation im Oberbauch festgestellt bei Leukozytose durch eine akute Cholezystitis	24
<b>6</b>	81 J	Tod bei therapierefraktärem Kammerflimmern.	11
<b>7</b>	70 J	Tod bei Sepsis und anschließendem Multiorganversagen.	31
<b>8</b>	75 J	Tod bei HerzKreislaufversagen nach Lungenembolie	15
<b>9</b>	66 J	Tod bei hämodynamischer Dekompensation bei hypovolämischem Schock nach Blutverlust und folgendem Multiorganversagen	3

#### 4.4) *Langzeitergebnisse*

##### *NYHA – Stadium*

Per Fragebogen wurde eine Belastungseinschränkung im Sinne der NYHA – Klassifikation abgefragt. Es konnte eine leichte körperliche Einschränkung (NYHA I-II) von einer schweren Einschränkung im Sinne von NYHA III-IV unterschieden werden. Bei den Dialysepatienten wurde eine leichte Einschränkung in 75 % der Fälle und eine schwere in 25% der Fälle beobachtet. Bei den nichtdialysepflichtigen Patienten betragen die Anteile 70% leichten Belastungseinschränkungen und 30% schweren und somit ähnliche Werte.

*Abbildung 4.4a) postoperative Belastbarkeit in den Gruppen*



Postoperativ im Langzeitverlauf wurde das NYHA Stadium mit per Fragebogen bestimmt. Von den Dialysepatienten antworteten zu dieser Fragestellung leider nur 8 Patienten, auch aufgrund des großen Anteils der schon verstorbenen Patienten. In der Nichtdialysegruppen konnten 1377 Patienten ausgewertet werden. Bei den Dialysepatienten waren 3 Patienten in NYHA Stadium I, 3 in II, 2 in III und keiner in IV. In der Kontrollgruppe waren 45,0 %

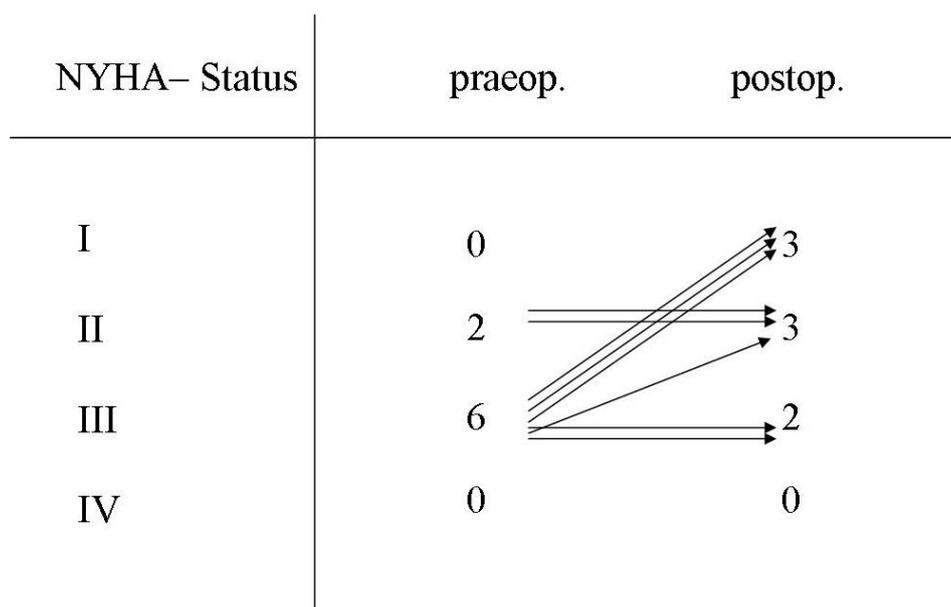
(n=619) in Stadium I, 25,0 % (n= 344) in II, 25,5 % (n= 352) in III und 4,5 % in NYHA Stadium IV.

**Tabelle 4.4b) postoperatives NYHA Stadium in den Gruppen**

	Dialysepatienten	Nichtdialysepatienten
<b>NYHA I</b>	37,5 %	45,0 %
<b>NYHA II</b>	37,5 %	25,0 %
<b>NYHA III</b>	25,0 %	25,5 %
<b>NYHA IV</b>	0,0 %	4,5 %

Die Veränderung des NYHA Stadiums von präoperativ zu postoperativ ist in beiden Gruppen in der Mehrzahl der Fälle in Richtung eines niedrigeren NYHA Stadiums. Dies soll folgende Abbildung für die Dialysepatienten verdeutlichen:

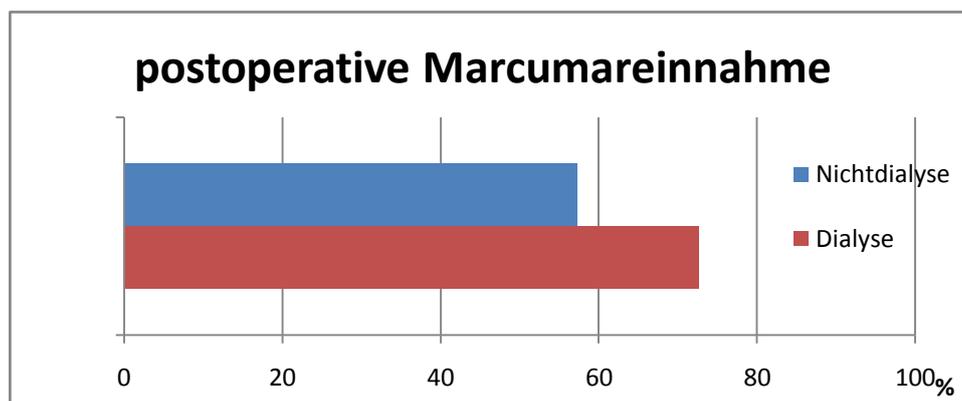
**Abbildung 4.4c) Veränderung des NYHA Stadiums von prä- zu postoperativ**



### ***Marcumareinnahme***

Eine Marcumareinnahme wurde von 72,7 % der Dialysepatienten und 57,4 % der Patienten aus der Kontrollgruppe angegeben.

**Abbildung 4.4d) postoperative Marcumareinnahme in den Gruppen**



Bei den Dialysepatienten liegt der Anteil der Patienten, die Marcumar einnimmt, höher, weil ein erheblich größerer Anteil einen mechanischen Klappenersatz erhalten hat. Ein Patient in der Dialysegruppe mit mechanischem Klappenersatz gibt an, kein Marcumar zu nehmen. Von den Dialysepatienten mit biologischem Klappenersatz nimmt keiner Marcumar ein.

In der Kontrollgruppe wurden 40,4 % mit einem mechanischen Klappenersatz versorgt, die Rate der Marcumareinnahme liegt jedoch mit 57,4 % deutlich höher.

361 Nichtdialysepatienten nehmen trotz biologischem Klappenersatz Marcumar ein. 151 von diesen geben Herzrhythmusstörungen an, die in den allermeisten Fällen Grund für die Marcumareinnahme sein dürfte. 21 der Nichtdialysepatienten mit mechanischem Klappenersatz gaben an, kein Marcumar einzunehmen.

### ***Zeit von der letzten kardiologischen Nachkontrolle bis zur FollowUp Erhebung***

Die letzte Nachkontrolle in der Gruppe der Dialysepatienten lag im Median 3,5 Jahre zurück, bei einer Spanne von minimal 0,9 Jahren bis zu maximal 8,6 Jahren. In der Kontrollgruppe lag der Median bei 4,0 Jahren und die Werte zwischen 2 Monaten und 12,3 Jahren.

#### 4.4.1) Befunde im Langzeitverlauf

##### *Reoperationen*

Eine Reoperation hat bei den Dialysepatienten nicht stattgefunden. In der Nichtdialysegruppe lag der Anteil der Patienten mit einer Reoperation bei 5,3 % (n=100).

Die Ursachen dieser Reoperationen in der Nichtdialysegruppe teilen sich wie folgt auf:

*Tabelle 4.4.1a) Ursachen der Reoperationen in der Nichtdialysegruppe*

<i>Ursache</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil</i>
<b>Endokarditis</b>	<b>19</b>	<b>19 %</b>
<b>Aortenklappeninsuffizienz</b>	<b>17</b>	<b>17 %</b>
<b>Aortenklappenstenose</b>	<b>14</b>	<b>14 %</b>
<b>Paravalvuläre Leckage</b>	<b>8</b>	<b>8 %</b>
<b>Abszess</b>	<b>4</b>	<b>4 %</b>
<b>Klappenthrombose</b>	<b>3</b>	<b>3 %</b>
<b>Klappendefekt</b>	<b>3</b>	<b>3 %</b>
<b>unklar</b>	<b>33</b>	<b>33 %</b>

##### *Endokarditis / Fieber unbekannter Ursache*

Ein Fieber unbekannter Ursache oder eine diagnostizierte Endokarditis wurde beim Erheben des Follow Ups von 18,2 % der Dialysepatienten und 3,5 % der Nichtdialysepatienten angegeben. (p=0,057)

##### *Behandlungsbedürftige Blutung*

Von der Gruppe der Dialysepatienten wurden keine Blutungen angegeben, die ärztlicher Behandlung bedurften. Bei den Nichtdialysepatienten betrug der Anteil an Patienten mit behandlungsbedürftigen Blutungen 8,3 %.

##### *Neue Probleme an der Herzklappe*

In dem verschickten Fragebogen wurde die unspezifische Frage nach neuen Problemen an der Herzklappe gestellt. Diese wurde von 14,3 % der Dialysepatienten und 3,0 % der Nichtdialysepatienten bejaht.

***Kurzatmigkeit***

Eine Neigung zur Kurzatmigkeit gaben 50 % aus der Dialysegruppe und 35,2 % aus der Kontrollgruppe an.

***Herzschmerzen***

Herzschmerzen traten in der Dialysegruppe nicht auf. In der Kontrollgruppe traten Herzschmerzen in 12,8 % der Fälle auf.

***Herzrhythmusstörungen***

Herzrhythmusstörungen waren hingegen bei den Dialysepatienten wieder häufiger: Sie traten in 50 % der Fälle auf. Bei den Nichtdialysepatienten hatten 30,4 % Herzrhythmusstörungen.

***Schwindel***

Bei 25 % der Dialysepatienten trat im weiteren Verlauf Schwindel auf. In der Kontrollgruppe lag der Prozentsatz mit 38,1 % höher.

***Bewusstlosigkeit***

Die Angabe von Fällen von Bewusstlosigkeit lag in der Dialysegruppe mit 14,3 % höher als in der Gruppe der Nichtdialysepatienten. Dort lag die Rate bei 3 %.

***Wundheilungsstörungen***

Bei keinem der dialysepflichtigen Patienten wurden Wundheilungsstörungen im weiteren Verlauf angegeben. In der Kontrollgruppe war der Anteil an Patienten mit Wundheilungsstörungen 4,1 %.

***Neu aufgetretener Schlaganfall***

Ein Schlaganfall im weiteren Verlauf wurde von 9,1 % der Dialysepatienten und 10,4 % der Kontrollgruppe angegeben.

Abbildung 4.4.1b) Befunde im Langzeitverlauf nach Aortenklappenersatz

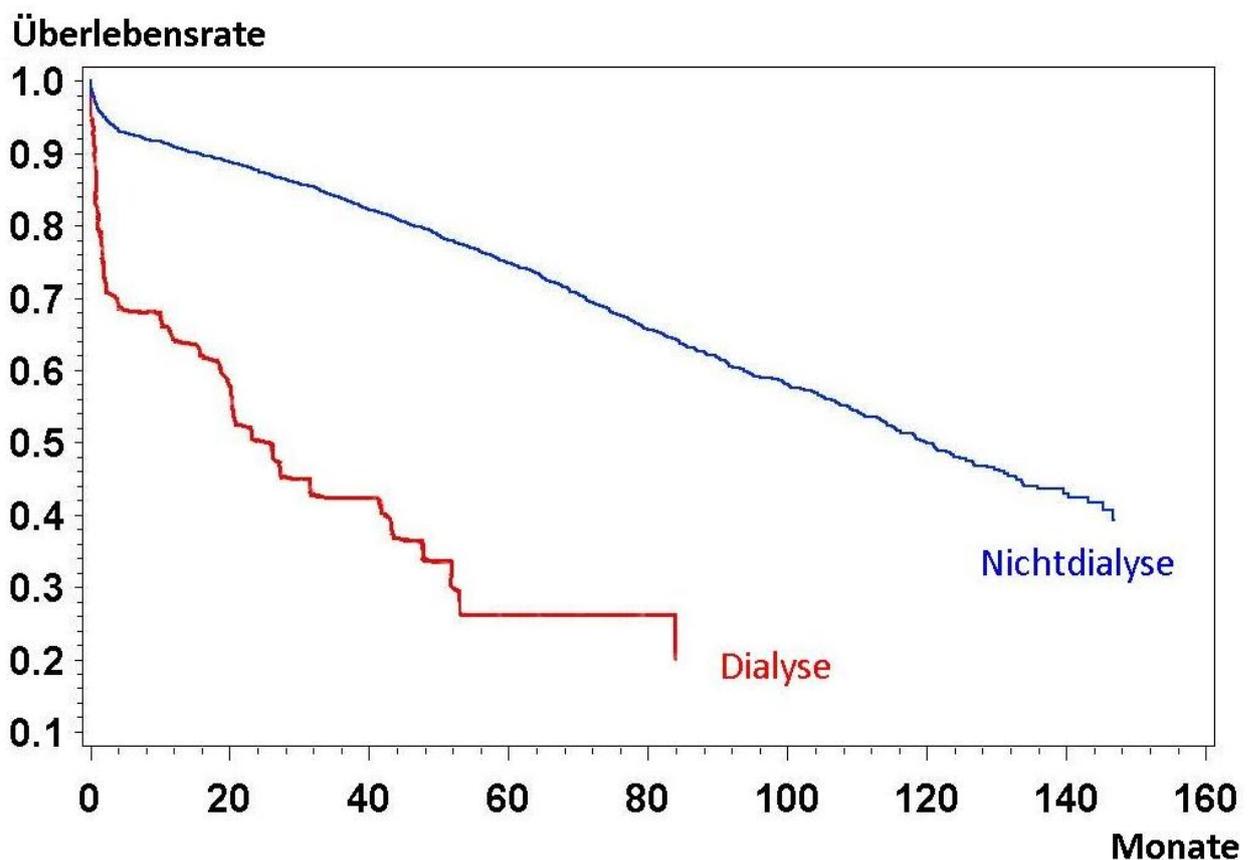
	Dialysepatienten	Nicht-Dialysepatienten	p
Reoperation	0,0 %	5,3 %	1,000
Fieber unklarer Genese / Endokarditis	18,2 %	3,5 %	0,057
Relevante Blutung	0,0 %	8,3 %	1,000
Schlaganfall	9,1 %	10,2 %	1,000

#### 4.4.2) Überleben

##### 5 – Jahres Überleben

Der Anteil der Patienten, die fünf Jahre nach der Operation noch am Leben waren, lag bei den Dialysepatienten bei 13,3%. Das Überleben war unabhängig von der Art des Aortenklappenersatzes: Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen dem 5 Jahres - Überleben bei mechanischem Klappenersatz bei Dialysepatienten (15,6 %) und biologischem Klappenersatz bei Dialysepatienten (7,7 %).

Abbildung 4.4.2a) Überlebenskurven der Gruppen



In der Grafik ist erkennbar, dass der Graph bei 5 Jahren von dem im Text genannten Wert von 13,3 % Überleben abweicht. Der Wert liegt vielmehr bei circa 25 %. Der Grund des höheren Wertes in der Graphik ist darin zu sehen, dass die Follow Up - Zeit bei einem Teil der Patienten unter 5 Jahren lag und diese Patienten, die das 5. Jahr potentiell noch überleben können, den Graphen anheben.

### ***Einflussfaktoren für die Überlebenszeit***

Als Einflussfaktoren in der kompletten Population auf die Überlebenszeit wurden, wie auch bei obigen Analyse für das 30 Tages-Überleben und MACCE, folgende Variablen getestet:

**Table 4.4.2b) Einflussfaktoren für die Überlebenszeit (univariate Analyse)**

<i>Variable</i>	<i>P – Wert</i>	<i>P &gt; Chi<sup>2</sup></i>
<b>koronare Herzkrankheit</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>0.645</b>
<b>Aortenklappenart (biologisch / mechanisch)</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Präoperativer Hämoglobinspiegel &lt;11mg/dl</b>	<b>0.82</b>	<b>0.870</b>
<b>Chronische präoperative Dialysepflichtigkeit</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Diabetes Mellitus</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Euroscore</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Bypasszeit</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>&lt; 0.001</b>

**Table 4.4.2c) Einflussfaktoren für die Überlebenszeit (multivariate Analyse)**

<i>Variable</i>	<i>P &gt; Chi<sup>2</sup></i>	<i>Hazard ratio</i>	<i>95% Konfidenzintervall</i>
<b>koronare Herzkrankheit</b>	<b>0.645</b>	<b>1.03</b>	<b>(0.91 ; 1.17)</b>
<b>Aortenklappenart (biologisch / mechanisch)</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>1.37</b>	<b>(1.2 ; 1.6)</b>
<b>Präoperativer Hämoglobinspiegel &lt;11mg/dl</b>	<b>0.870</b>	<b>0.98</b>	<b>(0.8 ; 1.21)</b>
<b>Chronische präoperative Dialysepflichtigkeit</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>3.47</b>	<b>(2.41 ; 5.01)</b>
<b>Diabetes Mellitus</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>1.50</b>	<b>(1.32 ; 1.7)</b>
<b>Euroscore</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>1.20</b>	<b>(1.17 ; 1.23)</b>
<b>Bypasszeit</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>1.01</b>	<b>(1.00 ; 1.01)</b>

Somit stellen eine chronische präoperative Dialysepflichtigkeit, der Ersatz der Klappe mit einer biologische Prothese, ein höherer Euroscore, ein präoperativen Diabetes Mellitus und eine längere Bypasszeit Einflussfaktoren bezüglich des Langzeitüberlebens dar. Bezüglich der Art des Aortenklappenersatzes leben Patienten mit mechanischem Klappenersatz länger, vor allem weil Bioprothesen eher den älteren Patienten eingesetzt wurden.

Für die koronare Herzkrankheit und einen präoperativen Hämoglobinspiegel unter 11 g/dl konnte kein Einfluss auf das Langzeitüberleben nachgewiesen werden. Auch nur für die Studienpopulation der Dialysepatienten (n=45) wurden die obigen Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit getestet. Die Likelihood Ratio dieser Cox-Regression lag leider nur bei 0.1512, was anzeigt, dass der Stichprobenumfang zu gering ist, um eine verlässliche Aussage zu treffen. Es zeigten sich hier lediglich Hinweise, dass der Euroscore (p=0.0169) Einfluss auf die Überlebenszeit hat.

### ***Verstorbene***

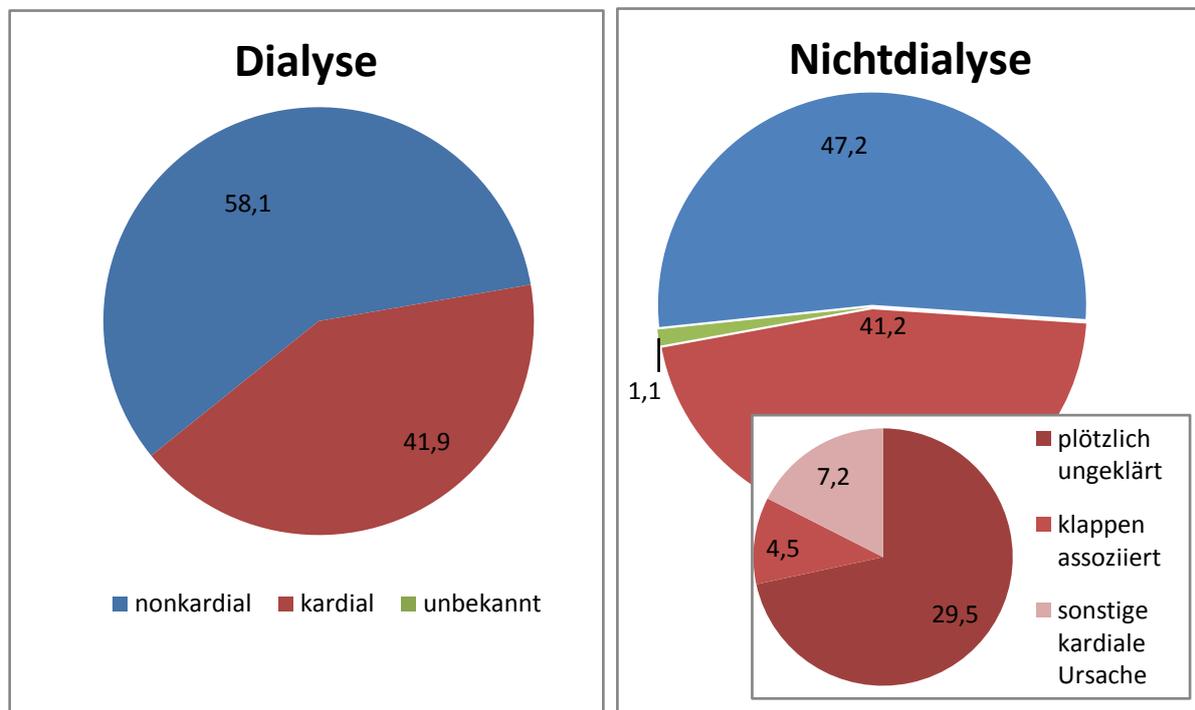
Zum Zeitpunkt des Follow-Ups waren 70,5 % der Dialysepatienten verstorben. In der Kontrollgruppe waren 32,3 % der Patienten verstorben. Im folgenden werden die Todesursachen entsprechend der „Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions“ [75] dargestellt.

### ***Todesursachen***

In der Dialysegruppe sind 41,9 % der Todesfälle dem Herz zuzuordnen und gehörten somit in die Kategorie: „Cardiac death“. Die restlichen 58,1 % waren extrakardial bedingt und fallen in die Kategorie „Non-cardiac death“. Ungeklärte Todesfälle, plötzlich ungeklärte und klappenassoziierte Todesfälle kamen bei den Dialysepatienten nicht vor.

In der Kontrollgruppe gehören 41,2% der Todesfälle zum Herztod, 47,2 % waren nicht Nicht-Herztodesfälle. Die „Cardiac death“ Gruppe enthält die Gruppen Klappenassoziiertes Tod (7,0 %) und plötzlich ungeklärter Tod (2,7 %). Die Todesursache der restlichen 11,6 % in dieser Gruppe ist unbekannt.

Abbildung 4.4.2d) Todesursachenverteilung in den Gruppen



## 5) Diskussion

1968 wurde das erste Mal von Lansing von einem erfolgreichen Klappenersatz bei Dialysepatienten berichtet. Es wurde eine mechanische (Starr Edwards Kugel-) Prothese eingesetzt [62]. Mit dem Aufkommen des biologischen Klappenersatzes resultierte die Frage, ob bei Dialysepatienten eine mechanische Klappe oder ein Xenograft eingesetzt werden sollte. Bis 2006 wurde von Amerikanischen Guidelines aufgrund einer befürchteten beschleunigten Kalzifizierung der biologischen Klappen ein mechanischer Klappenersatz empfohlen (Class 2a – Evidence) [12, 76]. Mittlerweile wird keine spezielle Klappenart für Dialysepatienten mehr empfohlen, weil keine signifikanten Unterschiede zwischen mechanischem und biologischem Klappenersatz bei Dialysepatienten nachgewiesen werden konnten [12].

### 5.1) *Letalität / Überlebenszeit*

Die Letalität im Zuge einer chronischen Dialysetherapie liegt pro Jahr ohnehin schon bei 25 % [77]. Hinzu kommt jetzt noch der operative Ersatz der Aortenklappe.

In dieser Studie lag die Inhospital-Letalität bei den Dialysepatienten bei 20,5 %, bei den nichtdialysepflichtigen Patienten war sie mit 2,7 % signifikant niedriger. Die 30-Tages-Letalität lag bei 22,7 % und 3,5 %. Damit lagen die Letalitätsraten der Dialysepatienten nach Aortenklappenersatz in dem Bereich, der auch anderen Studien ermittelt wurde: Gummert 2007 mit 27,8 %, Chan 2006 mit 29 % und Herzog 2002 mit 20,9 %. [57, 78, 79] Auch die Letalität der nicht dialysepflichtigen Patienten liegt in dem, in der Literatur angegebenen Bereich des Letalitätsrisikos, dass bei circa 1 % für vierzigjährige - und 8 % bei über siebzigjährigen Patienten liegt [80, 81].

Die Langzeitüberlebensrate in der Gruppe der Dialysepatienten lag in dieser Studie bei 13,3 %. Klappenspezifisch lag sie bei 15,6 % für einen mechanischen Klappenersatz (n = 32) und 7,7 % für einen biologischen Klappenersatz (n=12).

Die hierzu publizierten Studien berichten über folgende Überlebensraten bei Dialysepatienten:

Tabelle 5.1) Studien zu Überlebensraten nach Klappenersatz bei Dialysepatienten

Studie	1 Jahres-	3 Jahres-	5 Jahres - Überlebensrate	Patientenzahl
<b>Diese Studie</b>			13,3 % 15,6 % <i>mech</i> 7,7% <i>bio</i>	45 (alle AKE)
<b>Gummert 2007</b>	43 %		20 %	108 (65 AKE)
<b>Brinkmann 2002</b>	60,5 %	28,5 %	15,9 % (6 Jahres -)	88 (55 AKE)
<b>Chan 2006</b>			31,2 % 52,8 % <i>mech</i> 21,9 % <i>bio</i>	69 (40 AKE)
<b>Herzog 2002</b>		39,7 % <i>mech</i> 39,7 % <i>bio</i> (2 Jahres-)	14,9 % <i>mech</i> 13,8 <i>bio</i>	5858 (3415 AKE)
<b>Kaplon 2000</b>		50 % <i>mech</i> 36 % <i>bio</i>	33 % <i>mech</i> 27 % <i>bio</i>	42 (27 AKE)
<b>Lucke 1997</b>	60 %		42 %	19 (12 AKE)

[57, 78, 79, 82, 83]

Insgesamt kann man sagen, dass in keiner Studie die 5 Jahres – Überlebensrate über 40 % liegt. Die größte Studie von Herzog 2002 aus den USA mit den repräsentativsten Ergebnissen berichtet von einer 5 Jahres – Überlebensrate um 14 % [79].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie für die 5-Jahresüberlebensrate liegen im unteren, in der Literatur berichteten Bereich. Man muss berücksichtigen, dass die Kollektive der oben genannten Studien nicht nur Patienten nach Aortenklappensatz enthalten, sondern auch Patienten nach anderweitigem Herzklappenersatz oder zum Teil auch mitunter Patienten nach Rekonstruktion einer Herzklappe.

Auch auf Seiten des Kollektivs dieser Studie gibt es Besonderheiten: Die Dringlichkeit der Operation ist mit 34,1 % dringlichen Fällen und 11,4 % Notfalloperationen deutlich erhöht. Desweiteren ist die Art der Operation vielfach nicht nur ein einfacher Aortenklappenersatz, sondern in 9,1 % der Fälle kommt noch ein Eingriff an der Mitralklappe und in 47,7 % der Fälle ein teils mehrfacher Bypass hinzu.

Für die frühen Letalitätsraten konnte in anderen Studien gezeigt werden, dass das Outcome für kombinierte Klappeneingriffe schlechter ist, als für einfache Klappeneingriffe. Bei Bypassoperationen ist das Outcome für Dialysepatienten im Vergleich dazu besser. Es scheint als hätte eine koronare Herzerkrankung bei chronisch dialysepflichtigen Patienten weniger Einfluss auf die Prognose als eine Klappenerkrankung. Die frühen Letalitätsraten der

Dialysepatienten in der Literatur sind bei Bypassoperationen mit 4 bis 10 % am Niedrigsten , bei Eingriffen an einer Klappe liegt sie bei 7 bis 15 % , am Höchsten ist sie mit 36 bis 50 % bei kombinierten Klappeneingriffen [52, 56, 64].

Das lässt darauf schließen, dass sich diese Reihenfolge in das Langzeitoutcome fortsetzt und erklärt die Letalitätsrate der Dialysepatienten dieser Studie mit einem hohen Anteil an kombinierten Eingriffen.

34,1% der Dialysepatienten in dieser Studie hatten auch gleichzeitig einen Diabetes mellitus. Insbesondere diese Patienten haben auch ohne Herzoperation schon eine eingeschränkte Überlebenszeit gegenüber den Patienten ohne Diabetes mellitus. Die Letalität insgesamt und speziell die kardiovaskuläre Letalität ist bei diesen Patienten erhöht. Dies scheint eher durch die vaskuläre Erkrankung durch den Diabetes, als durch den Fortschritt der Kardiomyopathie bei Dialysetherapie verursacht zu werden [84].

11 der 45 Dialysepatienten hatten eine diabetisch verursachte Nephropathie, bei neun davon wurde auch eine Bypassoperation durchgeführt. Bei Dialysepatienten nach Bypassoperationen wurde in einer Studie von Hosoda 2001 gezeigt, dass die die 5 Jahresüberlebensrate von Dialysepatienten nach Bypassoperation mit diabetisch verursachter Nephropathie mit 22,9% deutlich niedriger ist, als die bei Patienten mit nicht-diabetisch verursachter Nephropathie (83,1 %) [85]. Bei Higashita ist ein 10 - Jahresüberleben von 24,9 % von Dialysepatienten verursacht von Diabetes mellitus gegenüber von 53,3 % bei einer Verursachung von Glomerulonephritis angegeben [86].

Wie in anderen Studien konnte auch in der vorliegenden kein signifikanter Unterschied zwischen der jeweiligen Letalität beziehungsweise den Überlebensraten von Dialysepatienten nach mechanischem und biologischem Klappenersatz nachgewiesen werden [57, 78, 79, 82, 83, 87, 88].

Insbesondere in der Studie von Herzog 2002 mit 3870 -maligem mechanischem Klappenersatz und 675 -maligem biologischem Klappenersatz wird von einem 2 Jahres-Überleben von 41,8 %  $\pm$ 1,7 gegenüber 42,0 %  $\pm$ 4,0 und keinem signifikanten Unterschied berichtet [79].

Die Dialysepatienten, die einen biologischen Klappenersatz erhalten, erleben normalerweise die Degeneration ihrer Prothese nicht, weil fast 80 % von ihnen innerhalb der ersten fünf bis

zehn Jahren nach Operation versterben. Deshalb sollten ältere chronisch dialysepflichtige Patienten mit Diabetes mellitus gute Kandidaten für einen biologischen Klappenersatz sein. Es gibt, zum Beispiel von Hahn, Berichte zu schnell verlaufenden Degenerationen von biologischen Klappenprothesen bei dialysepflichtigen niereninsuffizienten Patienten [89]. Aber das sind immer nur einzelne Fälle und innerhalb von Reihenuntersuchungen, zum Beispiel von Herzog oder Bechtel[63, 79], oder in dieser Studie wurde kein einziger Patient mit der Notwendigkeit zur Reoperation wegen Klappendegeneration beobachtet. Während für das Metabolische Syndrom ein Zusammenhang mit schnellerer Degeneration von biologischen Klappen nachgewiesen ist [90], konnte bislang eine solche Verbindung zu dialysepflichtiger Niereninsuffizienz nicht gezeigt werden. Lediglich ein beschleunigtes Fortschreiten einer bereits bestehenden Aortenklappenstenose bei Dialysepatienten im Vergleich zur normalen Population wurde von Ohara 2005 dokumentiert [91]. Risikofaktoren für eine Degeneration von Herzklappen bei Dialysepatienten sind Störungen im Kalzium – Phosphat - Haushalt und Entzündungsfaktoren [45, 92]. Ob eine physiologische Einstellung des Kalzium – Phosphat – Haushalts, eine striktere antiinflammatorische Medikation oder eine renale Transplantation den Degenerationsprozess verlangsamen kann, ist bisher unbekannt.

Die Langzeitprognose nach Klappenersatz bei chronischen Dialysepatienten bessert sich deutlich, wenn der Patient im postoperativen Verlauf eine Niere transplantiert bekommt und nicht mehr dialysepflichtig ist. Bechtel hat 2008 gezeigt, dass nach herzchirurgischen Eingriffen bei Dialysepatienten die 5-Jahresüberlebensrate bei den postoperativ transplantierten Patienten mit 93,8 % deutlich höher war als die der Nichttransplantierten mit 39,4 % [63].

## 5.2) **Komplikationen**

Im Vergleich zu nichtdialysepflichtigen nierengesunden Patienten treten bei terminal dialysepflichtigen Patienten insbesondere cerebrovaskuläre Komplikationen gehäuft auf.

In der Literatur werden frühe Komplikationen bei 30% bis 50% der operierten dialysepflichtigen Patienten beschrieben:

**Table 5.2) Studien zu frühen Komplikationen bei Klappenersatz bei Dialysepatienten**

Studie	Perioperative Komplikationsrate	Patientenzahl
<b>Diese Studie</b>	27,3 %	45
<b>Suehiro 1999</b>	46 %	28
<b>Christiansen 1997</b>	41 %	17
<b>Gelsomino 2001</b>	31,5 % (nur nicht-letale K.)	28
<b>Lucke 1997</b>	26,3 %	19

[65, 70, 93, 94]

Man muss berücksichtigen dass die aufgeführten Studien nur eine begrenzte Patientenzahl betrachten und die Komplikationsrate bei offener Herzchirurgie, mit einem hohen Anteil von Bypassoperationen, beschreiben.

In der vorliegenden Arbeit entwickelten 27,3 % der Dialysepatienten frühe Komplikationen inklusive letaler Komplikationen im Sinne eines MACCE. Bemerkenswert ist der Vergleich zu den nierengesunden Patienten dieser Studie, die eine MACCE – Rate von 5,1 % aufweisen. Die MACCE – Rate von 27,3 % bei den Dialysepatienten beinhaltet 4,6 % Schlaganfälle und 4,6 % Herzinfarkte. Brinkman und Lucke berichte 2002 und 1997 über eine Rate von 6,8 % und 36,8 % frühen Schlaganfällen. Diese Schlaganfälle und auch Blutungen traten signifikant häufiger nach mechanischem Klappenersatz auf [82, 94]. Einen Herzinfarkt fand Brinkman nur in einem von 74 Fällen (1,4 %) [82].

Zu den Komplikationen im Langzeitverlauf muss man sagen, dass diese Studie den gleichen Einschränkungen wie die übrigen Studien unterliegt: Ein großer Teil der Patienten ist bis zum Follow – Up – Zeitpunkt verstorben und die geringe Zahl der Dialysepatienten nach Herzklappenersatz wird dadurch weiter verringert. In dieser Studie konnten noch von 12 der 13 Patienten, die noch am Leben waren, ein bezüglich der Komplikationen vollständiges Follow-Up erfasst werden. Bei Brinkmann waren es 46 von 72 Patienten. Es wird über 6,5 % sternale Instabilitäten; 8,7 % Endokarditis; 15,2 % späte Schlaganfälle und 30,4 % späte Blutungen berichtet [82]. In der vorliegenden Arbeit wurden 2,3 % sternale Instabilitäten;

9,1 % späte Schlaganfälle, aber keine Blutung bei den Dialysepatienten beobachtet. Im Gegensatz zu dieser Arbeit wird in anderen Studien über eine erhöhte Zahl von Blutungen im Verlauf berichtet: In der Studie von Kaplon 2000 wird eine Rate von 19 % Blutungen im Verlauf festgestellt. Auch hier wurden die Blutungskomplikationen signifikant häufiger in der Gruppe nach mechanischem Klappenersatz beobachtet [83].

Betreffend der Art des Klappenersatzes, mechanisch oder biologisch, wurden verschiedene Arbeiten veröffentlicht, in denen über einen Vorteil einer Klappenart bezüglich postoperativer Komplikationen berichtet wird, aber auch in denen gezeigt wird, dass keine Klappenart Vorteile bietet:

Lucke zeigt 1997, dass bei einem Kollektiv von 19 dialysepflichtigen Klappenpatienten (9 Patienten mit Bioprothese und 10 Patienten mit mechanischer Prothese) zehn von zehn Patienten mit mechanischem Klappenersatz cerebrovaskuläre Komplikationen oder Blutungen bekamen, während dies bei keinem der neun Patienten mit Bioprothese eintrat ( $p < 0,0001$ ) [94].

In die gleiche Richtung geht die Beobachtung von Chan in seiner Studie von 2006: Hier ist die Komplikationsfreiheit bezüglich jeder Art von Blutungen nach 5 Jahren in der Gruppe der Patienten mit biologischem Klappenersatz mit 93% deutlich höher, als bei den Patienten mit einer mechanischen Prothese (76,4%) [78].

Auch die Arbeit von Toole et al. von 2006 berichtet über eine erhöhte Komplikationsrate bei den Patienten mit mechanischem Klappenersatz [95].

Im Gegensatz dazu werden in der Veröffentlichung von Kaplon 2000 nach der Implantation von 17 mechanischen- und 25 biologischen Klappen bei dialysepflichtigen Patienten keine prothesenabhängigen erhöhten Komplikationsraten gefunden [83].

Somit steht nicht endgültig fest, ob die mechanischen Klappen ungünstiger sind, weil sie potenziell mehr Blutungskomplikationen verursachen, die auf die Antikoagulationstherapie zurückzuführen sind.

Zu dem Thema der Klappenwahl gehört auch der Aspekt der Marcumarisierung der Patienten nach mechanischem Klappenersatz. Der Einsatz dieses Medikaments steht im Zusammenhang mit Blutungskomplikationen durch seine Wirkung als Antikoagulanz. Insbesondere ist der Anteil der Patienten, die trotz biologischem Klappenersatz Marcumar einnehmen interessant. In der Gruppe der Dialysepatienten gibt es in dieser Studie keinen solchen Fall. In der Gruppe der Nichtdialysepatienten wurden 40,4 % mit einem mechanischen Klappenersatz versorgt, die Rate der Marcumareinnahme liegt jedoch mit 57,4 % deutlich höher.

361 Nichtdialysepatienten nehmen trotz biologischem Klappenersatz Marcumar ein (17 %). 151 von diesen geben Herzrhythmusstörungen an, die in den allermeisten Fällen Grund für die Marcumareinnahme sein dürfte. 21 der Nichtdialysepatienten mit mechanischem Klappenersatz geben an kein Marcumar einzunehmen.

Ein Patient in der Dialysegruppe mit mechanischem Klappenersatz gibt an kein Marcumar zu nehmen. Von den Dialysepatienten mit biologischem Klappenersatz wurde bei keinem eine Antikoagulation mit Marcumar vorgenommen.

### **5.3) Operatives Vorgehen und Verweildauer**

Die Dialysepatienten haben oft nicht nur eine isolierte Erkrankung, in diesem Fall an der Aortenklappe. Vielmehr sind sie oft multimorbid und es kommt vielfach ein angiopathisches Krankheitsbild vor, in dessen Rahmen auch die Koronarien geschädigt sind.

In dem Kollektiv dieser Studie hatten 56,8 % der Dialysepatienten eine koronare Herzerkrankung, bei 47,7 % wurde eine Bypassoperation zusätzlich zu dem Klappenersatz vorgenommen. Dies ist eine etwas höhere Rate als bei Brinkman 2002. In dem Kollektiv der Dialysepatienten von Brinkman 2002 mit 43 Aorten-, 17 Mitralklappen, 11 kombinierten Aorten- und Mitralklappen und einer kombinierten Aorten- und Trikuspidalersatzoperation wurden bei 31 % der Patienten gleichzeitig auch Bypässe angelegt (n=23) [82].

Zeiten die das operative Vorgehen beim Aortenklappenersatz bei den Dialysepatienten charakterisieren sind die Aortenklammzeit, die Herz-Lungen-Maschinen-Zeit (Bypasszeit) und die Operationsdauer. Bei den Dialysepatienten dieser Studie betragen sie im Median: 73 min, 112 min und 203 min. Im Vergleich dazu berichtet Brinkman 2002 mit im Median 92 min Aortenklammzeit und im Median 144 min Herz-Lungen-Maschinen-Zeit über etwas längere Zeiten [82].

In dieser Studie wurde die Liegezeit der Dialysepatienten mit im Median acht Tagen festgestellt (11,386 Tage  $\pm$  1,519). Bei Brinkman 2002 wurde die Liegezeit der Dialysepatienten nach verschiedenen Eingriffen an einer Herzklappe mit im Median mit neun Tagen angegeben [82]. Dies ist vergleichbar mit der in der Arbeit von Gultekin 2005. In dieser Studie wurden 30 Dialysepatienten nach Aortenklappenersatz (11), Mitralklappenersatz (18) und einem kombinierten Aorten- und Mitralklappenersatz betrachtet. Hier wurde eine Liegezeit von 10,00 Tagen  $\pm$  4,51 und eine Intensivbehandlungsdauer von 4,26 Tagen  $\pm$  4,86

ermittelt [96]. Dies ist etwas weniger als in unserer Studie, in der die Patienten im Median fünf Tage auf der Intensivstation verweilten (8,227 Tage  $\pm$  8,929). Im Vergleich zu den Nichtdialysepatienten dieser Studie, mit im Median vier Intensivtagen, waren die Dialysepatienten aber nur etwas länger intensivtherapiepflichtig.

#### **5.4) Risikofaktoren**

In anderen Studien zu Herzklappenersatz bei Dialysepatienten von Herzog 2002, Chan 2006 werden allen voran das Patientenalter ( $>75$  Jahre) ( $p = 0,003$ ; Chan 2006), dann diabetisch verursachte terminale Nierenerkrankung, Lebererkrankungen und Ersatz von zwei Herzklappen als Risikofaktoren für eine erhöhte Sterblichkeit identifiziert [78, 79]. In dieser Studie konnte alle, auch nichtdialysepflichtige Patienten betreffend, gezeigt werden, dass ein höherer Euroscore, eine höhere Bypasszeit und ein vorliegender Diabetes mellitus mit einer Minderung des Langzeitüberlebens einhergeht. Auch Patienten mit mechanischem Klappenersatz haben eine längere Überlebenszeit. Dies dürfte vordergründig durch die innerklinische Verfahrensweise im Herzzentrum Lahr bedingt sein (siehe 5.2.1). Es wird die Implantation von mechanischen Klappen bei eher jüngeren Patienten und biologischen Klappen bei eher älteren Patienten vorgesehen. Signifikant ist in der vorliegenden Studie, dass terminal dialysepflichtige Patienten eine geringere Lebenszeit gegenüber nicht dialysepflichtigen Patienten haben.

Die Analyse innerhalb der Gruppe der dialysepflichtigen Patienten durch die die geringe Anzahl von 44 Patienten eingeschränkt. Es konnte lediglich ein Hinweis auf geringere Überlebenszeit bei höherem präoperativen Euroscore gefunden werden.

Oftmals wird die Aortenklappenersatzoperation noch durch andere Eingriffe ergänzt. So bekamen im Kollektiv dieser Studie 47,7 % der Patienten zusätzlich koronararterielle Bypässe angelegt und 9 % eine Mitralklappenrekonstruktion oder einen Mitralklappenersatz.

Die gleichzeitige Anlage eines Koronararterienbypasses stellt bei der Aortenklappenersatzoperation einen erheblichen Risikofaktor dar. Chan stellte 2006 fest: Das Auftreten von Komplikationen ist bei gleichzeitigem koronararteriellem Bypass erhöht ( $p=0,036$ ) [78]. Herzog fand 2002 in seiner Studie ein um 8% erhöhtes Sterberisiko für gleichzeitige Bypassanlage. Ebenso stellte er fest, dass bei den 1848 Mitralklappenersatzpatienten das Sterberisiko um 23 % gegenüber den 3415 Aortenklappenersatzpatienten erhöht war. Dies lässt darauf schließen, dass ein kombinierter

Aorten- und Mitralklappenersatz auch ein mindestens um das gleiche Maß erhöhtes Sterberisiko birgt [79].

### **5.5) Schlussfolgerung**

Zur Beantwortung der eingangs in Kapitel 2 aufgeführten 4 Fragen kann man sagen:

- Die Letalität von dialysepflichtigen Patienten im Rahmen einer Aortenklappenersatzoperation im Vergleich zu Nierengesunden ist deutlich erhöht. Die 30 Tagesmortalität liegt bei den Dialysepatienten signifikant höher. Auch die Rate der Komplikationen ist in der Gruppe der Dialysepatienten erhöht. Insbesondere gravierende Komplikationen wie das MACCE treten signifikant häufiger auf.
- Die postoperative Klappenfunktion der Dialysepatienten ist gegenüber der Nichtdialysepatienten unauffällig. Es kam zu keiner Reoperation in der Gruppe der Dialysepatienten. Auch klappenassoziierte Todesfälle kamen in der Dialysegruppe nicht vor.
- Das Langzeitüberleben der chronischen Dialysepatienten nach Aortenklappenersatz ist gering (13,3 % 5 Jahres – Überleben). Die Letalität bis zum Follow Up Zeitpunkt ist in der Dialysegruppe mit 70,5 %, im Vergleich zu 32,2 % in der Nichtdialysegruppe, signifikant höher.
- Die Überlebenszeit wird nicht von der Art der Herzklappe beeinflusst. Es fanden sich auch keine Hinweise auf eine signifikante Mehrung von Komplikationen nach einer bestimmten Art von Klappenersatz. Daraus kann man schlussfolgern, dass der biologische Klappenersatz bei chronischen Dialysepatienten dem mechanischen Klappenersatz nicht unterlegen ist.

## 6) Limitierungen

Die Nachbeobachtung und Behandlung der Patienten nach Aortenklappenersatz liegt meist nicht in den Händen des behandelnden Chirurgen, sondern jeweils in der des ortsnahen Kardiologen. Dies macht es nicht einfach, valide Daten für ein Langzeit-Follow-Up, Jahre nach dem eigentlichen Eingriff, zu sammeln.

Die Studie ist retrospektiv angelegt und nicht prospektiv randomisiert. Die Nachbeobachtung des Follow-Ups wurde per Brief und Telefon durchgeführt.

Es ist schwierig, Aussagen zum Langzeitverlauf des Kollektivs der Dialysepatienten zu machen, weil zum Zeitpunkt der Langzeit - Follow Up - Erhebung schon 70,5 % der Patienten verstorben waren. Somit waren keine Daten außer dem Todeszeitpunkt und der Ursache mehr erhebbar.

Weiterhin ist die Gruppe der chronisch dialyseabhängigen niereninsuffizienten Patienten eine sehr spezielle kleine Gruppe innerhalb der Patienten mit einem Aortenklappenersatz. Folglich wurden auch nur sehr wenige (n=45) Patienten dieser Gruppe in dem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren behandelt. Die statistischen Aussagen mit einer Gruppe dieser Größe sind leider limitiert. Hinzu kommt, dass die Rate der frühen und späten Sterblichkeit innerhalb dieser Gruppe hoch ist, sodass noch weniger Patienten mit ihren Daten zur statistischen Analyse zur Verfügung stehen.

Auch die Tatsache, dass innerhalb der Gruppe der Dialysepatienten nur eine Minderheit (hier 28,8 %) einen biologischen Klappenersatz bekommt, mindert die Aussagekräftigkeit bezüglich einer Unterscheidung der Gruppen mechanischer und biologischer Klappenersatz.

## 7) Zusammenfassung

Terminal niereninsuffiziente Patienten mit Dialysepflichtigkeit stellen bei geplanten Herzoperationen ein Hochrisikokollektiv dar. Nicht nur die perioperative Morbidität und Letalität ist erhöht, sondern auch die Langzeitprognose ist eingeschränkt. Diese Studie erfasst die perioperative Letalität und Morbidität von Dialysepatienten bei Aortenklappenersatz und beschreibt ein Langzeit-Follow-Up.

Von März 2008 bis Dezember 2008 wurden retrospektiv 3787 Patienten (davon 45 chronische Dialysepatienten) in die Studie eingeschlossen, bei denen zwischen Januar 1996 und Dezember 2006 ein Aortenklappenersatz durchgeführt worden war. 13 der Dialysepatienten (28,9 %) erhielten einen biologischen Klappenersatz und 32 (71,1%) eine mechanische Aortenklappe. 44 von 45 Dialysepatienten (97,7 %) hatten ein Follow Up nach im Median 2,5 Jahren.

Die Dialysepatienten hatten eine hohe 30 Tages - Letalität von 22,7 %, während die 30 Tages - Letalität bei den Nichtdialysepatienten bei 3,5 % lag ( $p < 0,001$ ). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen mechanischem und biologischem Klappenersatz bei Dialysepatienten in Bezug auf Sterblichkeit, Überlebenszeit und Komplikationen gezeigt werden. Es kam zu keinen Reoperationen in der Dialysegruppe.

Das Langzeitüberleben der chronischen Dialysepatienten nach Aortenklappenersatz ist gering (13,3 % 5 Jahres – Überleben). Die Überlebenszeit wird nicht von der Art der Herzklappe beeinflusst. Es fanden sich auch keine Hinweise auf eine signifikante Mehrung von Komplikationen nach einer bestimmten Art von Klappenersatz. Daraus kann man schlussfolgern, dass die Wahl eines biologischen Klappenersatzes bei chronischen Dialysepatienten nicht kontraindiziert ist.

## 8) Summary

Patients with end-stage renal disease (ESDR) requiring chronic dialysis are a high risk group for aortic valve replacement:

On the one hand short term mortality and morbidity are increased; on the other hand the long-term survival rate is low. This paper reports about perioperative mortality and morbidity of dialysis dependent patients undergoing aortic valve replacement and shows a long-term follow up.

From March 2008 to December 2008, 3787 patient (45 chronic dialysis dependent) were included in this study in retrospect. These patients received between 01/1996 and 12/2006 an aortic valve replacement. 13 of the ESDR patients (28,9 %) received a biologic and 32 (71,1 %) of these patients a mechanic valve in aortic position. 44 of the 45 (97,7%) ESDR patients had a follow up median after 2,5 years.

After aortic valve replacement, ESDR patients had a relatively high short-term (30 day) mortality rate of 22,7 %. A significant difference between biological and mechanic valve replacement concerning mortality rate, survival time and complications could not be proven. There were no reoperations in the dialysis group. The long-term survival of ESDR patients after aortic valve replacement is poor (13,3 % 5-year survival). The survival time is not influenced by the type of the implanted heartvalve. There were no signs for a significant increase of complications after a specific type of valve replacement. Therefore, biological aortic valve replacement is not contraindicated in patients with end-stage renal failure undergoing chronic dialysis.

## 9) Verzeichnisse

### 9.1) Literatur

1. Harken, D.E., et al., *Aortic valve replacement with a caged ball valve*. Am J Cardiol, 1962. **9**: p. 292-9.
2. Ross, D.N., *Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft*. Lancet, 1967. **2**(7523): p. 956-8.
3. Binet, J.P., et al., *Heterologous aortic valve transplantation*. Lancet, 1965. **2**(7425): p. 1275.
4. Carpentier, A., D. Guilmet, and C. Dubost, *Aortic mitral and tricuspid valve replacement with frame mounted aortic heterografts*. Thoraxchir Vask Chir, 1968. **16**(6): p. 615-8.
5. Ionescu, M.I., et al., *Heart valve replacement with the Ionescu-Shiley pericardial xenograft*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1977. **73**(1): p. 31-42.
6. Bjork, V.O., *Central flow tilting disc valve for aortic valve replacement*. Thorax, 1970. **25**(4): p. 439-44.
7. Nicoloff, D.M., et al., *Clinical and hemodynamic results with the St. Jude Medical cardiac valve prosthesis. A three-year experience*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1981. **82**(5): p. 674-83.
8. David, T.E., C. Pollick, and J. Bos, *Aortic valve replacement with stentless porcine aortic bioprosthesis*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1990. **99**(1): p. 113-8.
9. Grube, E., U. Gerckens, and L. Buellesfeld, *[Percutaneous aortic valve replacement]*. Herz, 2006. **31**(7): p. 694-7.
10. Grube, E., et al., *Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study*. Circulation, 2006. **114**(15): p. 1616-24.
11. Webb, J.G., et al., *Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis*. Circulation, 2007. **116**(7): p. 755-63.
12. Bonow, R.O., et al., *ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the*

- Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. Circulation, 2006. 114(5): p. e84-231.*
13. Kulik, A., et al., *Mechanical versus bioprosthetic valve replacement in middle-aged patients. Eur J Cardiothorac Surg, 2006. 30(3): p. 485-91.*
  14. Hammermeister, K.E., et al., *A comparison of outcomes in men 11 years after heart-valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis. Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. N Engl J Med, 1993. 328(18): p. 1289-96.*
  15. Okoshi, T., et al., *A new bioprosthetic cardiac valve with reduced calcification. ASAIO Trans, 1990. 36(3): p. M411-4.*
  16. Ennker, J.A., et al., *Ten-year experience with stentless aortic valves: full-root versus subcoronary implantation. Ann Thorac Surg, 2008. 85(2): p. 445-52; discussion 452-3.*
  17. Luciani, N., et al., *[Heart surgery interventions in chronic dialysis patients: short- and long-term results]. Ital Heart J Suppl, 2002. 3(7): p. 746-52.*
  18. Birkmeyer, N.J., et al., *Prosthetic valve type for patients undergoing aortic valve replacement: a decision analysis. Ann Thorac Surg, 2000. 70(6): p. 1946-52.*
  19. McGiffin, D.C., et al., *An analysis of risk factors for death and mode-specific death after aortic valve replacement with allograft, xenograft, and mechanical valves. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993. 106(5): p. 895-911.*
  20. Ennker J, B.S., Konertz W, *Herzchirurgie 2002*, Stuttgart [u.a.]: Georg Thieme. X, 277 S.
  21. Braunwald, E., *Aortic valve replacement: an update at the turn of the millennium. Eur Heart J, 2000. 21(13): p. 1032-3.*
  22. Braunwald, *Harrison's principles of internal medicine*. 1994, New York [u.a.]: McGraw-Hill.
  23. *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie: Aortenklappe AWMF – Leitlinien – Register Nr. 011/004, 2001.*
  24. Herold, G., *Innere Medizin 2007*, Köln: Herold. 867 S.
  25. Slater, J., et al., *Comparison of cardiac catheterization and Doppler echocardiography in the decision to operate in aortic and mitral valve disease. J Am Coll Cardiol, 1991. 17(5): p. 1026-36.*
  26. David, T.E., *Reconstructive procedures in heart valve disease. Can J Cardiol, 1988. 4(6): p. 308-10.*
  27. Yacoub M.H., F.A., Stassano P. and Radley-Smith R., *Results of valve conserving operations for aortic regurgitation. Circulation, 1983. 68 (1983): p. 311 - 312.*

28. Grocott-Mason, R.M., et al., *Long-term results after aortic valve replacement in patients with congestive heart failure. Homografts vs prosthetic valves.* Eur Heart J, 2000. **21**(20): p. 1698-707.
29. Tjang, Y.S., et al., *Predictors of mortality after aortic valve replacement.* Eur J Cardiothorac Surg, 2007. **32**(3): p. 469-74.
30. Labrousse, L., et al., *Early and long term results of coronary artery bypass grafts in patients with dialysis dependent renal failure.* Eur J Cardiothorac Surg, 1999. **15**(5): p. 691-6.
31. Curcio, C.A., et al., *Calcification of glutaraldehyde-preserved porcine xenografts in young patients.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1981. **81**(4): p. 621-5.
32. Kulik, A., et al., *Gender Differences in the Long-term Outcomes after Valve Replacement Surgery.* Heart, 2008.
33. Davierwala, P.M., et al., *Reoperation is not an independent predictor of mortality during aortic valve surgery.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **131**(2): p. 329-35.
34. Kumar, P., et al., *Re-do aortic valve replacement: does a previous homograft influence the operative outcome?* J Heart Valve Dis, 2004. **13**(6): p. 904-12; discussion 912-3.
35. Silberman, S., et al., *Aortic valve replacement: choice between mechanical valves and bioprostheses.* J Card Surg, 2008. **23**(4): p. 299-306.
36. Pacini, D., et al., *Aortic root replacement with composite valve graft.* Ann Thorac Surg, 2003. **76**(1): p. 90-8.
37. Benedum, J., *[The early history of the artificial kidney].* Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2003. **38**(11): p. 681-8.
38. Gottschalk, C.W. and S.K. Fellner, *History of the science of dialysis.* Am J Nephrol, 1997. **17**(3-4): p. 289-98.
39. Brescia, M.J., et al., *Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula.* N Engl J Med, 1966. **275**(20): p. 1089-92.
40. Frei U, S.-H.H., *Nierenersatztherapie in Deutschland - Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006 2007.* QuaSi - Niere, 2007: p. 1 - 60.
41. Grabensee, B., *Nephrologie; spezielle Aspekte bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Dialyse.* 2002, Düsseldorf: Thieme. XII, 452 S.
42. Foley, R.N., P.S. Parfrey, and M.J. Sarnak, *Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease.* J Am Soc Nephrol, 1998. **9**(12 Suppl): p. S16-23.
43. Kennedy, R., et al., *Does renal failure cause an atherosclerotic milieu in patients with end-stage renal disease?* Am J Med, 2001. **110**(3): p. 198-204.

44. Holubarsch, *Cardiovascular diseases in patients with renal disease: epidemiology, pathophysiology and therapy*. Clin Res Cardiol Suppl, 2007. [Sonderheft 1] 2: p. 9 - 14.
45. Kajbaf, S., et al., *Comparison of surgically removed cardiac valves of patients with ESRD with those of the general population*. Am J Kidney Dis, 2005. 46(1): p. 86-93.
46. Tarrass, F., et al., *Heart valve calcifications in patients with end-stage renal disease: analysis for risk factors*. Nephrology (Carlton), 2006. 11(6): p. 494-6.
47. Nashef, S.A., et al., *European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE)*. Eur J Cardiothorac Surg, 1999. 16(1): p. 9-13.
48. Bories J, R.U., Albert A, Dalladaku F, Bauer S, Ennker J, *Euro-Score underestimates risk of perioperative mortality in patients with endstage renal failure undergoing cardiac surgery*. Thorac Cardiovasc Surg, 2002. 50 Suppl. 1: p. 30 - 32.
49. Maher, E.R., et al., *Aortic and mitral valve calcification in patients with end-stage renal disease*. Lancet, 1987. 2(8564): p. 875-7.
50. Rubel, J.R. and E.L. Milford, *The relationship between serum calcium and phosphate levels and cardiac valvular procedures in the hemodialysis population*. Am J Kidney Dis, 2003. 41(2): p. 411-21.
51. Durmaz, I., et al., *Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in patients with chronic renal failure*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1999. 118(2): p. 306-15.
52. Mehlhorn U, K.A., Geissler HJ, Südkamp M, de Vivie R, *Herzchirurgie bei Patienten mit terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz*. Dtsch Arztebl, 2002. 99: p. 2774-2778 [Heft 42].
53. Penta de Peppo, A., et al., *Cardiac surgery in moderate to end-stage renal failure: analysis of risk factors*. Ann Thorac Surg, 2002. 74(2): p. 378-83.
54. Kamohara, K., et al., *Safety of perioperative hemodialysis and continuous hemodiafiltration for dialysis patients with cardiac surgery*. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2007. 55(2): p. 43-9.
55. Filsoufi, F., et al., *Early and late outcomes of cardiac surgery in patients with moderate to severe preoperative renal dysfunction without dialysis*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2008. 7(1): p. 90-5.
56. Kogan, A., et al., *Cardiac surgery in patients on chronic hemodialysis: short and long-term survival*. Thorac Cardiovasc Surg, 2008. 56(3): p. 123-7.
57. Gummert JF, B.T., Walther T, Barten M, Doll N, Falk V, Mohr FW, *Valve replacement in patients with chronic renal failur requiring hemodialysis*. Clin Res Cardiol Suppl, 2007. [Sonderheft 1] 2: p. 34 - 38.

58. Hilker, F.S.A.P.M.A.D.B.M., *Optimum extracorporeal system management for protection of renal function*. Clin Res Cardiol Suppl, 2007. **2007**([Sonderheft 1]): p. 57 - 59.
59. Del Duca, D., et al., *Renal failure after cardiac surgery: timing of cardiac catheterization and other perioperative risk factors*. Ann Thorac Surg, 2007. **84**(4): p. 1264-71.
60. Lonnemann, G., *"Optimal preparation of the renal patient before heart surgery: volume status, medication and hemodialysis/ -filtration"*. Clin Res Cardiol Suppl, 2007. **2007**([Sonderheft1]): p. 39 - 45.
61. Iida, H., et al., *[Beneficial effects of continuous hemodiafiltration after cardiac surgery in patients with chronic renal failure]*. Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi, 1997. **45**(4): p. 550-5.
62. Lansing, A.M., D.E. Leb, and L.B. Berman, *Cardiovascular surgery in end-stage renal failure*. JAMA, 1968. **204**(8): p. 682-6.
63. Bechtel, J.F., et al., *Cardiac surgery in patients on dialysis: decreased 30-day mortality, unchanged overall survival*. Ann Thorac Surg, 2008. **85**(1): p. 147-53.
64. Deleuze, P.H., et al., *[Cardiac surgery in chronic hemodialysed patients: immediate and long-term results]*. Arch Mal Coeur Vaiss, 1995. **88**(1): p. 43-8.
65. Suehiro, S., et al., *Cardiac surgery in patients with dialysis-dependent renal disease*. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 1999. **5**(6): p. 376-81.
66. Galli, R., et al., *[Heart surgery with cardiopulmonary bypass in patients on chronic dialysis treatment: our experience]*. G Ital Cardiol, 1996. **26**(9): p. 1025-30.
67. Kaul, T.K., et al., *Cardiac operations in patients with end-stage renal disease*. Ann Thorac Surg, 1994. **57**(3): p. 691-6.
68. Saigenji, H., et al., *[Open heart surgery in patients with chronic dialysis]*. Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi, 1996. **44**(6): p. 853-7.
69. Blum, U., et al., *Early and long-term results of cardiac surgery in dialysis patients*. Cardiovasc Surg, 1994. **2**(1): p. 97-100.
70. Christiansen, S., et al., *Cardiac surgery in patients with end-stage renal failure*. Clin Nephrol, 1997. **48**(4): p. 246-52.
71. *AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart*. Circulation, 1994. **90**(1): p. 644-5.
72. Ennker, J.A., et al., *The Freestyle stentless bioprosthesis in more than 1000 patients: a single-center experience over 10 years*. J Card Surg, 2009. **24**(1): p. 41-8.

73. Grabensee, B., *Checkliste XXL Nephrologie*. 2002, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 417.
74. Felker, G.M., et al., *The problem of decompensated heart failure: nomenclature, classification, and risk stratification*. *Am Heart J*, 2003. **145**(2 Suppl): p. S18-25.
75. Akins, C.W., et al., *Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008. **135**(4): p. 732-8.
76. Bonow, R.O., et al., *ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease)*. *J Heart Valve Dis*, 1998. **7**(6): p. 672-707.
77. Pastan, S. and J. Bailey, *Dialysis therapy*. *N Engl J Med*, 1998. **338**(20): p. 1428-37.
78. Chan, V., et al., *Valve replacement surgery in end-stage renal failure: mechanical prostheses versus bioprostheses*. *Ann Thorac Surg*, 2006. **81**(3): p. 857-62.
79. Herzog, C.A., J.Z. Ma, and A.J. Collins, *Long-term survival of dialysis patients in the United States with prosthetic heart valves: should ACC/AHA practice guidelines on valve selection be modified?* *Circulation*, 2002. **105**(11): p. 1336-41.
80. Bessone, L.N., et al., *Surgical management of aortic valve disease in the elderly: a longitudinal analysis*. *Ann Thorac Surg*, 1988. **46**(3): p. 264-9.
81. Fremes, S.E., et al., *Valvular surgery in the elderly*. *Circulation*, 1989. **80**(3 Pt 1): p. I77-90.
82. Brinkman, W.T., et al., *Valve replacement in patients on chronic renal dialysis: implications for valve prosthesis selection*. *Ann Thorac Surg*, 2002. **74**(1): p. 37-42; discussion 42.
83. Kaplon, R.J., et al., *Cardiac valve replacement in patients on dialysis: influence of prosthesis on survival*. *Ann Thorac Surg*, 2000. **70**(2): p. 438-41.
84. Parfrey, P.S. and R.N. Foley, *The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure*. *J Am Soc Nephrol*, 1999. **10**(7): p. 1606-15.
85. Hosoda, Y., et al., *Coronary artery bypass grafting in patients on chronic hemodialysis: surgical outcome in diabetic nephropathy versus nondiabetic nephropathy patients*. *Ann Thorac Surg*, 2001. **71**(2): p. 543-8.
86. Higashita, R., Y. Takeuchi, and M. Ohara, *Cardiac valve replacement in patients on dialysis*. *Ann Thorac Surg*, 2002. **73**(2): p. 696-7.

87. Umezu, K., et al., *Cardiac valvular surgery in dialysis patients: comparison of surgical outcome for mechanical versus bioprosthetic valves*. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **57**(4): p. 197-202.
88. Filsoufi, F., et al., *Prosthesis type has minimal impact on survival after valve surgery in patients with moderate to end-stage renal failure*. Nephrol Dial Transplant, 2008. **23**(11): p. 3613-21.
89. Hahn, H.S. and S.S. Maze, *Rapid bioprosthetic valve degeneration in a patient undergoing hemodialysis*. Ann Intern Med, 2000. **132**(10): p. 847.
90. Briand, M., et al., *Metabolic syndrome is associated with faster degeneration of bioprosthetic valves*. Circulation, 2006. **114**(1 Suppl): p. I512-7.
91. Ohara, T., et al., *Accelerated progression and morbidity in patients with aortic stenosis on chronic dialysis*. Circ J, 2005. **69**(12): p. 1535-9.
92. Torun, D., et al., *Association of cardiac valve calcification and inflammation in patients on hemodialysis*. Ren Fail, 2005. **27**(2): p. 221-6.
93. Gelsomino, S., et al., *Open heart surgery in patients with dialysis-dependent renal insufficiency*. J Card Surg, 2001. **16**(5): p. 400-7.
94. Lucke, J.C., et al., *Results of valve replacement with mechanical and biological prostheses in chronic renal dialysis patients*. Ann Thorac Surg, 1997. **64**(1): p. 129-32; discussion 132-3.
95. Toole, J.M., et al., *Valve surgery in renal dialysis patients*. J Heart Valve Dis, 2006. **15**(3): p. 453-8; discussion 458.
96. Gultekin, B., et al., *Valve replacement surgery in patients with end-stage renal disease: long-term results*. Artif Organs, 2005. **29**(12): p. 972-5.

## 9.2) Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung</i>	<i>Titel</i>	<i>Seite</i>
Abbildung 1.1.1a	mechanische Aortenklappen	2
Abbildung 1.1.1b	Stented Bioprothese	3
Abbildung 1.1.1c	Stentless Bioprothese	4
Abbildung 1.1.1d	Homograft	5
Tabelle 1.2.1	Schweregrade der Aortenklappeninsuffizienz	9
Tabelle 1.2.2	Schweregrade der Aortenklappenstenose	12
Tabelle 3.5	Ursache der Dialysepflichtigkeit bei Dialysepatienten	34
Abbildung 4	Follow-Up Zusammensetzung der Gruppen	35
Tabelle 4.1	Bodymaßindex in den Gruppen	36
Tabelle 4.1.1	Vorerkrankungen in den Gruppen	37
Tabelle 4.1.2	kardiale Vorschädigung in den Gruppen	38
Tabelle 4.1.3a	Ejektionsfraktion in den Gruppen	38
Abbildung 4.1.3b	Maximaler Druckgradient über der Aortenklappe in den Gruppen	39
Abbildung 4.1.3c	Aortenklappenvitien in den Gruppen	40
Abbildung 4.1.3d	Euro SCORE >6	41
Tabelle 4.1.3e	NYHA – Klassifikation	42
Tabelle 4.1.3f	präoperatives NYHA Stadium in den Gruppen	42
Abbildung 4.1.3g	kardiale Vorbefunde in den Gruppen	43
Abbildung 4.2	Dringlichkeit der Operation in den Gruppen	44
Abbildung 4.2.1a	Ersatzklappentypen in den Gruppen	45
Abbildung 4.2.1b	Ersatzklappengröße in den Gruppen	46
Tabelle 4.2.2a	begleitende chirurgische Eingriffe in den Gruppen	47
Abbildung 4.2.2b	Anteil der meistoperierenden Chirurgen an den Operationen	47
Tabelle 4.2.3	Operationsdauer in den Gruppen	48
Abbildung 4.3	postoperativer durchschnittlicher maximaler Gradient über dem Aortenklappenersatz in den Gruppen	49
Abbildung 4.3.1a	Intubationstage in den Gruppen	50
Abbildung 4.3.1b	Intensivtage in den Gruppen	51
Abbildung 4.3.2a	Vorkommen kardialer und cerebrovaskulärer Ereignisse	54
Tabelle 4.3.2b	postoperative Komplikationen in den Gruppen	55
Tabelle 4.3.2c	Einflussfaktoren auf MACCE in der kompletten Studienpopulation (univariate Analyse)	55
Tabelle 4.3.2d	Einflussfaktoren auf MACCE in der kompletten Studienpopulation (multivariate Analyse)	55
Abbildung 4.3.3a	perioperativ erhaltene Erythrozytenkonzentrate in den Gruppen	57
Abbildung 4.3.3b	postoperativ verabreichte Erythrozytenkonzentrate in den Gruppen	58
Abbildung 4.3.3c	Anteil der Patienten mit Bluttransfusion insgesamt peri- und postoperativ	58
Abbildung 4.3.4a	postoperative Letalität in den Gruppen	59
Tabelle 4.3.4b	Einflussfaktoren für die 30 Tages-Überlebensrate (univariate Analyse)	60
Tabelle 4.3.4c	Einflussfaktoren für die 30 Tages-Überlebensrate (multivariate Analyse)	60
Tabelle 4.3.4d	Todesursachen der 9 im Krankenhaus verstorbenen Dialysepatienten	61
Abbildung 4.4a	postoperative Belastbarkeit in den Gruppen	62
Tabelle 4.4b	postoperatives NYHA Stadium in den Gruppen	63
Abbildung 4.4c	Veränderung des NYHA Stadiums von prä- zu postoperativ	63
Abbildung 4.4d	postoperative Marcumareinnahme in den Gruppen	64
Tabelle 4.4.1a	Ursachen der Reoperationen in der Nichtdialysegruppe	65
Tabelle 4.4.1b	Komplikationen im Langzeitverlauf in den Gruppen	67

---

Abbildung 4.4.2a	Überlebenskurven der Gruppen	67
Tabelle 4.4.2b	Einflussfaktoren für die Überlebenszeit (univariate Analyse)	68
Tabelle 4.4.2c	Einflussfaktoren für die Überlebenszeit (multivariate Analyse)	68
Abbildung 4.4.2d	Todesursachenverteilung in den Gruppen	70
Tabelle 5.1	Studien zu Überlebensraten nach Aortenklappenersatz bei Dialysepatienten	72
Tabelle 5.2	Studien zu frühen Komplikationen bei Klappenersatz bei Dialysepatienten	75

## 10) Anhang

### 10.1) Fragebogen Herzzentrum Lahr/Baden 2008

#### 1. Angaben zur Person

Erlerner Beruf \_\_\_\_\_

Familienstand \_\_\_\_\_

#### 2. Welche der folgenden Angaben trifft auf Ihre derzeitige Situation zu?

Berufstätig (ganztags / teilweise) .....

Aus gesundheitlichen Gründen vorzeitig in Rente / pensioniert .....

in Rente / pensioniert .....

Hausfrau / Hausmann.....

arbeitslos gemeldet .....

Ich lebe in einem Senioren-/ Pflegeheim.....

#### 3. Waren Sie im Anschluss an Ihren Aufenthalt im Herzzentrum Lahr

	JA	NEIN	Warum?
Stationär in einer anderen Klinik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

JA NEIN

Waren Sie seitdem in einem anderen Krankenhaus? .....

Warum? \_\_\_\_\_

Wann? \_\_\_\_\_ (Monat / Jahr)

Wo? \_\_\_\_\_

#### 4. Echokardiographische Nachuntersuchung bei einem Kardiologen

	JA	NEIN
Gehen Sie regelmäßig zur Nachuntersuchung? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wann war die letzte Nachuntersuchung? \_\_\_\_\_ (Monat/Jahr)

Sind neue Probleme an der Herzklappe aufgetreten? .....

Wissen Sie welche?

	JA	NEIN
5. Nehmen Sie zur Zeit Marcumar? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### 6. Sind Sie

Nichtraucher.....

Exraucher.....

Raucher.....

#### Falls Sie Raucher sind,

seit wann rauchen Sie? \_\_\_\_\_ wie viele Zigaretten pro Tag? \_\_\_\_\_

8. Sind seit der Operation im HZ Lahr folgende Beschwerden aufgetreten?

	JA	NEIN
Kurzatmigkeit.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herzschmerzen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herzrhythmusstörungen (Herzstolpern/Herzrasen).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwindelgefühl.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bewusstlosigkeit.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Länger anhaltendes Fieber unbekannter Herkunft (Endokarditis)....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blutungen, die ärztlicher Hilfe bedurften.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wundheilungsstörung am Brustkorb .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
an den Beinen .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
am Arm (falls Gefäßentnahme).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taubheitsgefühle    an den Beinen .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
am Arm (falls Gefäßentnahme).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlaganfall.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lähmung .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Andere Beschwerden

9. Werden Sie *kurzatmig* oder bekommen Sie *Herzschmerzen*, wenn Sie ...

	JA	NEIN
ganz ruhig sitzen oder liegen?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
in normalen Schritt ein Stockwerk hoch Treppen steigen?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
bergauf oder auf ebener Strecke schnell gehen? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
mehr als 1 Kilometer ohne anzuhalten zu Fuß gehen? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Wie ist Ihr aktuelles Gewicht?.....  Gewicht zur Zeit (kg)

Wie war Ihr

kleinstes  und größtes  Gewicht (**kg**) seit dem 18. Lebensjahr?

Wie viele Diäten haben Sie gemacht?

keine                      weniger als 10                      mehr als 10

Seit dem 18. Lebensjahr                                                                 

Sind Sie der Meinung, dass Ihnen die Diäten geholfen haben,                      JA    NEIN

das Gewicht langfristig zu reduzieren? .....

JA    NEIN

11.

Haben Sie sich im letzten Monat oft niedergeschlagen,  
traurig, bedrückt oder hoffnungslos gefühlt? .....

Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Interesse  
und Lust an Dingen die Sie sonst gerne tun? .....

**10.1      *Anschreiben an die Einwohnermeldeämter***Justus-Liebig-Universität  
Gießen**UNIVERSITÄTSKLINIKUM  
GIESSEN UND MARBURG GMBH**Philipps-Universität  
Marburg**Standort Gießen**Mediclin Herzzentrum Lahr/Baden,  
Hohbergweg 2, D-77933 Lahr**Klinik für Herz-, Kinderherz- und  
Gefäßchirurgie*****Komm. Direktor: PD Dr. A. Böning***  
Rudolf-Buchheim-Strasse 7***D-35385 Gießen******Mediclin Herzzentrum Lahr/Baden***  
***Ärztlicher Direktor: PD Dr. J. Ennker***  
Hohbergweg 2  
**D-77933 Lahr*****Ansprechpartner: Dr. I. Florath***  
***Wissenschaftliche Mitarbeiterin***

Telefon: +49 (0)7821 925 1006

Fax: +49 (0)7821 925 1006

e-mail: ines.florath@heart-lahr.com

**01.07.2008**

Patientenname, Geburtsdatum

Sehr geehrte Damen und Herren,

Hr./Fr. X ist im Jahre Y am Herzen operiert worden. Im Zuge einer wissenschaftlichen Untersuchung der Universität Giessen und des Herzzentrums Lahr/Baden möchten wir zu Hr./Fr. X erneut Kontakt aufnehmen, allerdings hat sich die Adresse geändert.

Bitte geben Sie uns im Rahmen der Amtshilfe Auskunft über die neue Anschrift des Patienten.

Die wissenschaftliche Untersuchung wurde von den Ethikkommissionen der Landesärztekammer Baden-Württemberg und der Justus-Liebig-Universität Giessen begutachtet.

Mit freundlichem Gruß

PD Dr. A. Böning  
Kommissar, Direktor der KlinikPD Dr. J. Ennker  
Ärztlicher Direktor

**10.2      *Anschreiben an die Gesundheitsämter***

Justus-Liebig-Universität  
Gießen

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM  
GIESSEN UND MARBURG**

Philipps-Universität  
Marburg

Standort Gießen

Mediclin Herzzentrum Lahr/Baden,  
Hohbergweg 2, D-77933 Lahr

zu Händen der Amtsleitung

**Klinik für Herz-, Kinderherz- und  
Gefäßchirurgie**

*Komm. Direktor: PD Dr. A. Böning*  
Rudolf-Buchheim-Strasse 7

**D-35385 Gießen**

**Tel: 0641/99-44301**

**Email: *Andreas.Boening@chiru.med.uni-giessen.de***

**Mediclin Herzzentrum Lahr/Baden**

**Ärztlicher Direktor: PD Dr. J. Ennker**

Hohbergweg 2

D-77933 Lahr

**09.07.2012**

Sehr geehrte Amtsleiterin , sehr geehrter Amtsleiter des Gesundheitsamtes,

im Zuge einer wissenschaftlichen Untersuchung an Herzklappenpatienten der Universität Gießen und des Herzzentrums Lahr/Baden benötigen wir von folgendem Patienten die Todesursache. Nach Aussagen der jeweiligen Angehörigen oder der zuständigen Einwohnermeldeämter sind die betreffenden Personen in Ihrem Zuständigkeitsbereich verstorben.

Patientenname, Geburtsdatum,  
Sterbedatum, Sterbeort.

Bitte geben Sie uns im Rahmen der Amtshilfe Auskunft über die Todesursache.

Die wissenschaftliche Untersuchung wurde von den Ethikkommissionen der Landesärztekammer Baden-Württemberg und der Justus-Liebig-Universität Gießen begutachtet und genehmigt. Vielen Dank für Ihre Mühe!

Mit freundlichem Gruß

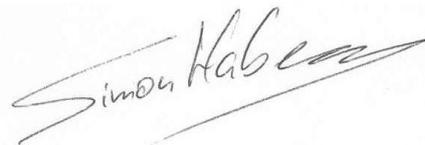
PD Dr. A. Böning  
Kommissar. Direktor der Klinik

PD Dr. J. Ennker  
Ärztlicher Direktor

## 11) **Anlage**

### 11.1) ***Eidesstattliche Erklärung***

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten 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.



Simon Habermann

## **11.2)                    *Dankeserklärung***

Ich danke herzlich:

- Meinen Eltern, ohne deren Unterstützung mein Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen wären.
- Herrn Prof. Dr. med. A. Böning für die Anregung zu dieser Arbeit und die ständige sehr gute Betreuung bei allen Fragen.
- Herrn Prof. Dr. J. Ennker für die Erlaubnis zur Einsicht der Patientenakten und die Unterstützung vor Ort am Mediclin Herzzentrum Lahr.
- Herrn Dr. R.-H. Bödecker für die statistische Beratung und Auswertung.
- Michael Richter und Max Plesch, für die Unterstützung bei unserer gemeinsamen Datensammlung im Zuge unserer Dissertationen.