

Aus der
Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
des Deutschen Herzzentrums Berlin

DISSERTATION

Determinanten der perioperativen Sterblichkeit von Dialysepatienten,
bei kardiochirurgischen Eingriffen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mohamad Dia

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. Th. Krabatsch
 2. Priv.-Doz. Dr. med. H. Hausmann
 3. Priv.-Doz. Dr. med. M. Morshuis

Datum der Promotion: 04.02.2011

Zusammenfassung

Einleitung: In der Herzchirurgie stellen Dialysepatienten eine Risikogruppe mit erhöhter perioperativer Sterblichkeit dar. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, durch Untersuchung eines großen Patientenkollektives von herzoperierten terminal niereninsuffizienten Patienten Datenmaterial zu gewinnen, um Determinanten für die perioperative Sterblichkeit dieser Population zu identifizieren.

Methodik: Initiiert und geleitet wurde diese retrospektive multizentrische Untersuchung durch die Klinik für Herzchirurgie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck (Direktor: Prof. Dr. H.-H. Sievers, Studienleiter: Prof. Dr. med. Claus Bartels) unter Teilnahme des Deutschen Herzzentrums Berlin (DHZB). Die Studienbetreuung im DHZB erfolgte unter der Leitung von Prof. Dr. med. Thomas Krabatsch.

Das Studiendesign wurde an der Universität Lübeck erarbeitet. Das Haupteinschlusskriterium für diese Studie war das Vorliegen einer mindestens drei Monate andauernden, dialysepflichtigen terminalen Niereninsuffizienz. Das Studiendesign wurde von dem Statistiker Dr. D. R. Robinson, Department of Mathematics, School of Science and Technology, University of Sussex, Brighton, England begleitet.

Ergebnisse: Für die Gesamtpopulation wurden die epidemiologischen Daten von 522 Patienten (363 Männer und 159 Frauen) erfasst. Das mittlere Lebensalter betrug 61,3 Jahre. Die häufigsten Risikofaktoren waren Hypertonie (90,6 %), Diabetes (27,6 %) und Nikotinabusus (22,6%). Perioperativ starben 60 von 522 untersuchten Patienten (11,5%). Die höchste perioperative Mortalität fand sich in der Gruppe der Patienten, bei denen eine isolierte Klappenoperation durchgeführt wurde (16,9%). Im Vergleich dazu verstarben 8,59 % (n=28/326) der Patienten bei Koronaroperationen perioperativ, wobei die Mortalität mit der Anzahl der Bypässe anstieg. Bei Patienten mit einem Kombinationseingriff (Koronar- und Klappenchirurgie) betrug die perioperative Mortalität 16,5 %.

Schlussfolgerung: In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Operationstyp Klappenoperation eine wichtige Determinante für die perioperativen Sterblichkeit von Dialysepatienten bei kardiochirurgischen Eingriffen darstellt. Zudem ist eine größere Anzahl an koronaren Bypassgefäßen mit einer höheren perioperativen Sterblichkeit verbunden.

| | |
|---|-----------|
| <u>1. Einleitung</u> | <u>6</u> |
| <u>1.1. Epidemiologie der Erkrankungen von Dialysepatienten</u> | <u>7</u> |
| <u>1.1.1. Koronare Herzkrankheit</u> | <u>8</u> |
| <u>1.1.2. Erworbene Herzklappenveränderungen</u> | <u>12</u> |
| <u>1.1.3. Weitere kardio-vaskulären Erkrankungen</u> | <u>13</u> |
| <u>1.1.4. Diabetes und weitere Erkrankungen</u> | <u>17</u> |
| <u>1.2. Multiorganversagen und kardiopulmonaler Bypass</u> | <u>19</u> |
| <u>1.3. Perioperative Medikation</u> | <u>24</u> |
| <u>1.4. Fragestellung der Arbeit</u> | <u>25</u> |
| <u>2. Methodik</u> | <u>27</u> |
| <u>2.1. Datenerhebung und Anamnese</u> | <u>27</u> |
| <u>2.2. Datenmanagement</u> | <u>28</u> |
| <u>2.3. Statistik</u> | <u>29</u> |
| <u>3. Ergebnisse</u> | <u>31</u> |
| <u>3.1. Epidemiologische Daten</u> | <u>31</u> |
| <u>3.1.2. Risikofaktoren</u> | <u>32</u> |
| <u>3.1.3. Begleiterkrankungen</u> | <u>33</u> |
| <u>3.1.3.1 Vaskuläre Begleiterkrankungen</u> | <u>33</u> |
| <u>3.1.3.2 Herzrhythmusstörungen</u> | <u>33</u> |
| <u>3.1.3.3 Myokardinfarkt</u> | <u>33</u> |
| <u>3.1.3.4 Weitere Begleiterkrankungen</u> | <u>33</u> |
| <u>3.1.4. Ursache des Nierenversagens und Dialysebeginn</u> | <u>34</u> |
| <u>3.2.1. Kardiale Voroperationen / PTCA</u> | <u>35</u> |
| <u>3.2.2. Schweregradeinteilung der Angina pectoris</u> | <u>36</u> |
| <u>3.2.3. Koronarstatus</u> | <u>36</u> |
| <u>3.3.1. Operationstyp</u> | <u>37</u> |
| <u>3.3.2. Notfall-Operation</u> | <u>38</u> |
| <u>3.3.3. Minimal-invasive Chirurgie, OPCAB/MIDCAB</u> | <u>38</u> |
| <u>3.3.4. Kardioplegie</u> | <u>39</u> |
| <u>3.3.6. Anzahl der Koronarbypässe</u> | <u>40</u> |
| <u>3.3.7. Laborparameter und Medikation</u> | <u>40</u> |
| <u>3.3.9. Multivariat-Analyse</u> | <u>42</u> |

| | |
|---|----|
| 3.3.10. Perioperative Mortalität Score..... | 44 |
| 4. Diskussion..... | 45 |
| 4.1. Koronaroperation..... | 45 |
| 4.2. Herzklappenoperation..... | 51 |
| 5. Schlussfolgerung..... | 55 |
| 6. Literaturverzeichnis..... | 57 |
| 7. Lebenslauf..... | 68 |
| 8. Danksagung..... | 69 |
| 9. Anhang..... | 70 |
| 9.1. Zentrenverzeichnis..... | 70 |
| 9.2. Abkürzungsverzeichnis..... | 72 |
| 9.3. Tabellenverzeichnis | 74 |
| 10. Erklärung | 75 |

1. Einleitung

Die perioperative Mortalität ist bei Patienten mit terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (TDNI) im Vergleich zu Patienten mit ansonsten gleichem Risikoprofil erhöht. Wegen dieser Risiken werden chirurgische Eingriffe oft hinausgeschoben und Patienten meist spät oder gar notfallmässig operiert. Dadurch steigt das perioperative Risiko zusätzlich.

Seit Jahren nimmt der Zahl der Patienten mit terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (TDNI) und der Anteil dieser Patienten mit einer oder mehreren operationspflichtigen Herzerkrankungen zu. Die Ursachen dafür liegen in einem Anstieg der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Hyperlipidämie, Hyperhomozystemie, Übergewicht und Bewegungsmangel. Der medizinische Fortschritt wie die verbesserten Dialysetechniken und vielfältige therapeutische Möglichkeiten ermöglichen Operationen, gerade bei polymorbiden und älteren Patienten, die vor einigen Jahrzehnten noch undenkbar waren.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind in der Bevölkerung sehr häufig. Daten der letzten Jahre belegen, dass mit zunehmender Niereninsuffizienz das kardiovaskuläre Risiko enorm steigt. Schon bei milder Niereninsuffizienz ist das kardiovaskuläre Risiko verdoppelt und zwar weitgehend unabhängig von klassischen kardiovaskulären Risiken. Die Mortalität bei den Patienten mit TDNI liegt etwa 30mal höher als bei nierengesunden Patienten (Mann 2004). Patienten mit TDNI zeigen im Vergleich zur Patienten mit normaler Nierenfunktion nach einem akuten Myokardinfarkt eine signifikant erhöhte Letalität auf. Die Überlebensrate beträgt bei diesen Patienten 46 % nach einem Jahr und 10 % nach fünf Jahren (Herzog et al. 1998).

Viele Nierenpatienten weisen stark verkalkte Gefässe auf und sind darum anfälliger für kardiovaskuläre Ereignisse. Die Pathogenese der Atherosklerose ist ein multifaktorielles Geschehen mit genetischer Prädisposition. Die atherosklerotische Belastung des Gefäßsystems bei Dialysepatienten findet sich in der Intima und Media sämtlicher Gefässe (Kennedy et al. 2001). Neben einer hohen Inzidenz der klassischen kardialen Risikofaktoren werden urämiebedingte Stoffwechselstörungen wie die zusätzliche Insulinresistenz, Kalziumphosphatstörungen und Störungen des Säure-Basen-Haushaltes als pathogenetische Faktoren diskutiert. Möglicherweise spielen bei der Pathogenese der Atherosklerose bei

terminaler Niereninsuffizienz auch inflammatorische Faktoren eine entscheidende Rolle. Bei diesen Patienten bestehen sowohl eine anhaltende Druckbelastung (renale Hypertonie) als auch eine Volumenbelastung mit Steigerung des Herzzeitvolumens aufgrund der kardialen Kompensation der renalen Anämie, der arteriovenösen Fisteln sowie der Flüssigkeitsschwankungen zwischen den Dialysetagen.

In vielen Studien wurde versucht, die existierenden Risikofaktoren in Zusammenhang mit der perioperativen Mortalität und Morbidität abzuschätzen (Weerasinghe et al. 2001). Als Risikofaktoren für erhöhte Mortalität und Morbidität wurden immer erhöhte Nierenretentionswerte bzw. Niereninsuffizienz gefunden. Bei Patienten mit einem präoperativen Kreatinin von mehr als 2 mg/dl kam es perioperativ zu signifikant mehr Komplikationen im Vergleich zu Patienten mit einem präoperativen Kreatinin unter 2 mg/dl (Hirose et al. 2001).

1.1. Epidemiologie der Erkrankungen von Dialysepatienten

Die urämische Kardiomyopathie fasst die vielseitigen kardiovaskulären Erkrankungen bei terminaler Niereninsuffizienz zusammen (Amore und Coppo 2002), sowohl die hypertensiven, ischämischen, metabolischen Läsionen als auch die morphologischen und strukturellen Veränderungen am Perikard, Myokard, Endokard und an den Koronargefäßen (Joseph und Odenthal 1995). Bereits zu Dialysebeginn weisen 37 % der Dialysepatienten eine Herzinsuffizienz auf und ca. 25 % der zunächst kardial Gesunden entwickeln innerhalb von 41 Monaten unter laufender Dialysebehandlung eine manifeste Herzinsuffizienz (Harnett et al. 1995). Die Urämie geht mit einer Vielzahl von atherogenen Risikofaktoren einher und greift mit ihren multifaktoriellen Schädigungsmechanismen in alle kardialen Strukturen ein.

Neben den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren existieren urämiebedingte Risikofaktoren, wie beispielsweise die Dyslipidämie, die Hypoproteinämie, die Hyperfibrinogenämie, die Hyperhomozysteinämie und die Hyperphosphatämie. Durch die Urämie modifizierte Risikofaktoren, wie beispielsweise die Hämodynamische Überlastung, die Anämie, erhöhter oxidativer Stress, eine inadäquate Dialyse und die metabolische Azidose (Wanner 2000, Wanner et al 2002). Pathogenetisch wichtige Faktoren für die urämische

Herzkrankheit sind die anhaltende chronische Druck- bzw. Volumenbelastung, wie sie beispielsweise bei der renalen Hypertonie bzw. bei renaler Anämie sind. Dazu kommen als weitere Faktoren das Shuntvolumen, interdialytische Überwässerung, die metabolischhormonellen Veränderungen, die Urämietoxine und die Veränderungen des Elektrolyt- und Säure-Basenhaushaltes sowie Wachstumsfaktoren wie Angiotensin II, Noradrenalin, Insulin, advanced glycation endproducts und Endothelin (Wanner 2000).

1.1.1. Koronare Herzkrankheit

Eine Hochrisikogruppe für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit stellen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bereits im Prädialysestadium dar. Bei Dialysepatienten liegt die kardiovaskuläre Mortalität 10- bis 20mal höher als bei der Normalbevölkerung und beträgt ca. 9 % pro Jahr (Levey und Eknoyan 1999). Mit 49 % stehen die kardiovaskulären Todesursachen bei Dialysepatienten an erster Stelle (Sarnak und Levey 1999). Wenn ein Dialysepatient einen Myokardinfarkt erlitten hat, ist seine Lebenserwartung deutlich reduziert. Die kardiovaskuläre Mortalität beträgt nach einem Jahr 40,8 %, nach zwei Jahren 51,8 %, nach fünf Jahren 70,2 % und nach zehn Jahren 83,3 %. Die kumulative Mortalität liegt noch höher und beträgt nach einem Jahr 59,3 %, nach zwei Jahren 73 %, nach fünf Jahren 89,9 %, nach zehn Jahren 97,3 % und ist somit 16- bis 19mal so hoch wie in der Normalbevölkerung (Herzog et al. 1998).

Nach einem Myokardinfarkt korreliert die Gesamtmortalität direkt mit dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung. Die bekannten Risikofaktoren bei Patienten mit gering eingeschränkter Nierenfunktion sind für die Prognose wichtiger als die Nierenfunktion selbst. Erst ab einer Kreatinin-Clearance unter 40 ml/min liegt die Bedeutung der Urämie als Prognosefaktor über die anderen Risikofaktoren (Sorensen et al 2002).

Die Ursachen der hohen kardiovaskulären- und Gesamtmortalität bei chronisch niereninsuffizienten Patienten sind vielfältig. Niedrige Cholesterinwerte sind dabei ein Risikofaktor für erhöhte Mortalität und ein Marker einer Malnutrition (Prichard 1999). Als urämiebedingte Faktoren gelten die Azidose, Urämietoxine, erhöhte Homocysteinsäure, vermehrte Produktion freier Sauerstoffradikale und oxydiertes LDL-C, rezidivierende

Infektionen, Aktivierung der Komplementkaskade und die Neigung zur Thrombozytenaggregation. Bei der Dialyse selbst spielt die Biokompatibilität der Dialysemembran ebenso eine Rolle wie die Reinheit des Dialysates, Endotoxine, Infektionen der Zugänge und die „backfiltration“. Gemeinsam führen diese Faktoren zu einer Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und einer endothelialer Dysfunktion zu einem mikroinflammatorischen Milieu mit Akutphasenreaktion. Hierbei steigen als Modulierung positive Akutphasenproteine (APR), wie C-reaktives Protein (CRP), Serum- Amyloid A (SAA), Fibrinogen und Haptoglobin sowie negative APR, wie Transferrin an und es kommt zur Ausbildung einer Hypoalbuminämie. Vor dem Hintergrund eines gestörten Immunsystems und Veränderungen im Kalzium- und Phosphatstoffwechsel, führt diese systemische Entzündungsreaktion zur akzelerierten Atheroskleros (Arici und Walls 2001).

Dialysepatienten zeigen oft ein normales oder gering erhöhtes Gesamt- und LDL-Cholesterin (LDL-C). Niedrige Cholesterinwerte sind dabei ein Risikofaktor für erhöhte Mortalität und ein Marker einer Malnutrition (Prichard 1999). HDL-Cholesterin (HDL-C) ist bei 20–40 % der Patienten erniedrigt und die Triglyzeride in 20–40 % erhöht. Erhöhte Triglyzeride bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion sind Folge vermehrter Produktion und Akkumulation triglyzeridreicher Lipoproteine. Damit sind ApoB, ApoC-III und ApoE, die alle als Komponente triglyzeridreiche Lipoproteine enthalten, erhöht (Quaschnig et al. 2001).

Bei Dialysepatienten ist sowohl das HDL-C als auch das Apolipoprotein A-1 erniedrigt. Der reduzierte HDL-C-Metabolismus ist Folge einer verminderten Aktivität des Cholesterinestertransferproteins (CETP), oft aber auch der Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT), welche das bestimmende Enzym für die Veresterung des freien Cholesterins darstellt. Damit ist letzteres für den reversen Cholesterintransport über das HDL-C zur Leber verantwortlich. Der Einfluss einer gestörten Aktivität der LCAT auf die Progression der Atherosklerose ist bekannt. Die Urämie induziert im Körper eine Akutphasenreaktion. Dies führt zu Veränderungen in der Zusammensetzung des HDL-C, welches dadurch von einem antioxydativen zu einem prooxydativen Lipoprotein wird. Unter anderem ist dafür eine verminderte Paraoxonaseaktivität im Plasma und im HDL-C verantwortlich. Paraoxonase inhibiert die Oxydation von HDL-C wie auch die von Lipidperoxydation des LDL-C. Eine verminderte Aktivität dieses Enzyms, wie bei einer eingeschränkter Nierenfunktion, führt zu Veränderungen der Struktur und Funktion von HDL-C und LDL-C. Diese modifizierten Lipoproteine werden von ihren Rezeptoren nicht

entsprechend erkannt und zirkulieren daher mit verlängerter Halbwertszeit länger im Plasma, bis sie über sogenannte „non saturable scavenger receptor pathways“ aufgenommen und metabolisiert werden. Eine verlängerte Halbwertszeit und Zirkulation dieser Lipoproteine im Plasma führt zu deren weiteren Modifizierung durch oxydative Prozesse und Glykosilierung. Ursache dafür ist die Reaktion von Aldehyd- und Ketongruppen von Kohlehydraten mit Aminosäuren unter der Bildung von Glykosilierungsendprodukten (AGE). Diese reagieren mit LDL-C, aber auch mit Endothelzellrezeptoren und triggern so einen Entzündungsreiz. Außerdem besteht bei eingeschränkter Nierenfunktion eine verminderte renale Clearance der AGE (Stenvinkel 2002). Zirkulierende AGE können die Plasma-Clearance von nativem LDL-C vermindern und steigern die Oxydation von LDL-C. Die Folgen dieser Akkumulation veränderter Lipoproteine sind Schaumzellbildung und Progression der Atherosklerose. Die vermehrte Aufnahme von ox-LDL-C durch Monozyten/Makrophagen resultiert aus einer erhöhten Expression von Scavenger-Rezeptoren dieser Zellen bei Urämiepatienten (Drüecke et al. 2001).

Die vermehrte Bildung freier Sauerstoffradikale bei Niereninsuffizienz trägt zur Oxydation von LDL-C bei. Ox-LDL-C hat eine antigene Wirkung und führt zu einer Bildung von Antikörpern (AK). Es ist bekannt, dass diese AK gegen ox-LDL-C, eine pathogenetische Rolle bei der Entwicklung atherosklerotischer Veränderungen bei Dialysepatienten spielen (Amore und Coppo 2002). Auch wenn das LDL-C insgesamt bei niereninsuffizienten Patienten oft kaum erhöht ist, unterscheidet es sich in den Subfraktionen deutlich von jenem der Normalbevölkerung. In einer Studie von Rajman et al. (Rajman et al. 1998) wurde LDL-C seiner elektrophoretischen Mobilität entsprechend in Subfraktionen aufgeteilt. Untersucht wurden Kontrollpatienten, Patienten im Prädialyse- und Dialysestadium, Patienten mit Peritonealdialyse und nierentransplantierte Patienten mit annähernd gleich hohem LDL-C. Mit dem Schweregrad der Nierenfunktionseinschränkung nahm der prozentuale Anteil an „small dense particles“ am Gesamt-LDL-C zu. Das LDL-C wurde atherogener.

Die endotheliale Dysfunktion ist ein wichtiger Schritt auf dem Weg zur Atherosklerose. Die Folgen sind vermehrte Adhäsivität und Permeabilität von mononuklearen Zellen am Endothel und die Freisetzung von Zellmarkern und Zytokinen. Die Urämie ist mit erhöhten Spiegeln von proinflammatorischen Zytokinen verbunden, welche die Expression und Freisetzung verschiedener Adhäsionsmoleküle hinaufregeln können. Zytokine haben eine große Bedeutung für das feste Anhaften und die transendotheliale Migration von Leukozyten.

Erhöhte Werte des von Willebrand- Faktors (vWF) und Thrombomodulins sind Marker einer endothelialen Dysfunktion. Die Höhe des vWF-Spiegels korreliert mit dem Ausmaß der peripheren Atherosklerose. Thrombomodulin ist ein Indikator der Endothelzellzerstörung. Es ist bei Diabetikern, insbesondere bei Vorliegen mikrovaskulärer Komplikationen, erhöht. Signifikant erhöhte Werte von vWF und Thrombomodulin findet man auch bei verschiedenen Schweregraden der Niereninsuffizienz im Vergleich zu Kontrollpersonen. ICAM-1 und VCAM-1, Repräsentanten vom Endothel herleitender Adhäsionsmoleküle, spielen eine große Rolle in der Pathogenese der Atherosklerose. sICAM-1 ist oft lange vor der klinischen Manifestation einer koronaren Herzkrankheit erhöht (Jacobson et al. 2002).

Ähnliches gilt für sVCAM-1, sL-Selectin und MCP-1 (monozytenchemotaktisches Protein-1). MCP-1 wird von Endothelzellen nach Stimulation durch IL-1 β und TNF- α produziert und spielt eine wichtige Rolle in der Migration und Aktivierung von Monozyten, T-Zellen und der Proliferation von glatten Muskelzellen. MCP-1 steigt aber auch unter einer Therapie mit Erythropoietin an (De Marchi et al. 1997). Bei Dialysepatienten konnte gezeigt werden, dass ICAM-1, VCAM-1 und MCP-1 schon vor der Hämodialyse im Vergleich zu Kontrollpatienten signifikant erhöht sind, wobei der Dialyseprozess selbst zu einem weiteren signifikanten Anstieg dieser Parameter führte (Papayianni et al. 2002). In mehreren Studien wurde der Anstieg mit der Bioinkompatibilität der Dialysemembran und der Reinheit des Dialysates in Zusammenhang gebracht. Zur Progression der Atherosklerose trägt auch die Hämodialyse bei. Bei der Urämie sind die klassischen Risikofaktoren Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und Nikotinabusus, aber auch urämie- und dialysebedingte Faktoren für das Auftreten und Fortschreiten der Atherosklerose verantwortlich.

Stickstoffmonoxyd (NO) wirkt stark gefäßerweiternd, ist ein Inhibitor der Thrombozytenaktivierung, hemmt gemeinsam mit Prostacyclin die Plättchenaggregation und induziert eine Thrombozytendisaggregation. Eine vermehrte Produktion über die induzierbare NO-Synthase (iNOS) führt zur klinischen Symptomatik und Progression der Atherosklerose. Die „Interleukin-Hypothese“ unterstützt die Annahme der Bedeutung von NO bei der intradialytischen Hypotonie. NO ist aber auch ein zytotoxisches Molekül. Es reagiert mit Sauerstoffradikalen von Superoxyd z. B. unter Bildung von Peroxynitrit, das schwere oxydative Schäden an Lipiden, DNA und Proteinen hervorruft. Peroxynitrit induziert Brüche im DNA-Molekül, aktiviert das DNA-Repair-Enzym Poly (ADP)-ribosyltransferase und das Tumor-Suppressor-Protein p53, welche eine Apoptose in Gang setzen. Eine Ursache der

vermehrten NO-Produktion ist der Dialysevorgang. Das vom extrakorporalen Kreislauf der Dialysemaschine rückfließende Blut kommt mit Endothelzellen in Kontakt und induziert die Freisetzung von Wachstumsfaktoren, Zytokinen, Chemokinen und vasoaktiven Substanzen. Die NOS-Aktivität mit Expression der iNOS-Messenger- RNA (mRNA) erhöht sich. Neben der Bioinkompatibilität von Dialysemembranen mit der verbundenen Freisetzung von Zytokinen, spielt auch bei der Dialyse verwendeten Pufferlösung eine Rolle. Acetathältige Puffer erhöhen die NOS-Aktivität, acetatfreie Pufferlösungen zeigen diese Reaktion kaum. Somit führt die Hämodialyse zu einer periodischen Stimulation der endothelialen iNOS mit einem Anstieg von NO, Induktion einer generalisierten Inflammation, Störung der Endothelfunktion bis hin zur Vaskulopathie und Atherosklerose sowie Gefäßverschluss, aber auch zur Apoptose (Amore und Coppo 2002).

Das CRP ist für ein vaskuläres Ereignis von kausaler Bedeutung. Lange vor einem vaskulären Ereignis sind die CRP-Spiegel erhöht, CRP aktiviert das Komplementsystem, induziert die Expression von Tissue-Faktor sowie von Adhäsionsmolekülen und bindet an enzymatisch abgebaute LDL-Partikel (Arici und Walls 2001). Schaumzellen zeigen in atherosklerotischen Plaques eine positive Färbung für CRP und es befinden sich Ablagerungen von CRP in den fibroelastischen und fibromuskulären Schichten der Intima, gemeinsam mit einem aktivierten Komplement. Beim experimentellen Infarktmodell führte eine Injektion von CRP über komplementabhängige Mechanismen zu vermehrtem Gewebsuntergang (Griselli et al. 1999). Es gibt signifikante Zusammenhänge zwischen erhöhten CRP-Werten und Hypoalbuminämie, Malnutrition, Erythropoietinresistenz sowie Morbidität und Mortalität bei Dialysepatienten. Ein direkter signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des CRP-Wertes und der Gesamt- wie auch der kardiovaskulären Mortalität konnte nachgewiesen werden (Wanner et al. 2002).

1.1.2. Erworbene Herzklappenveränderungen

Bei Dialysepatienten besteht ein erhöhtes Risiko für kalzifizierende Herzklappenerkrankungen. Herzklappenveränderungen werden im Sinne eines degenerativen Umbaus und bei atherosklerotischen Gefäßprozessen beschrieben. Atherosklerotische Prozesse manifestieren sich überwiegend im höheren Lebensalter. Bei Achtzigjährigen

werden zu 50 % Aortenklappenveränderungen festgestellt, die nicht zwangsläufig mit Veränderungen im Strömungsprofil einhergehen. Am häufigsten werden die Mitralklappe und die Aortenklappe befallen. Die Prävalenz von Mitralklappenerkrankungen bei terminaler Niereninsuffizienz wird mit 40 %, Erkrankungen der Aortenklappe mit 28 bis 55 % angegeben (Harnett et al. 1995).

In der Regel führen die kalzifizierenden Herzklappenveränderungen zu Stenosen der Klappen, Insuffizienzen treten wesentlich seltener auf. Oft entwickeln sich nur mittelschwere Vitien. Eine Progression zu hämodynamisch relevanten Herzfehlern ist selten. Pathogenetisch sind die durch den Hyperparathyreoidismus bedingten Veränderungen im Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel (erhöhtes Kalzium-Phosphat-Produkt, Normalbereich unter 5,0 mmol) (Wolf und Risler 1997).

Bei atherosklerotisch veränderten Aortenklappen, die eine operative Intervention erforderlich machen, lässt sich in 20 % der Fälle ein Diabetes feststellen. Ebenso zeigte sich bei Mitralklappenverkalkungen eine Koinzidenz von ca. 20 % mit Diabetes (Waller et al 1991). Beim Dialysepatienten kommt es infolge der urämiespezifischen Veränderungen zu frühzeitigem Auftreten von Klappenveränderungen, im Gegensatz zu Nierengesunden (Wolf und Risler 1997).

1.1.3. Weitere kardio-vaskulären Erkrankungen

Als weitere kardio-vaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sind vor allem die Endokarditis, die urämische Perikarditis, die linksventrikuläre Hypertrophie, die systolische und diastolische Dysfunktion, die Hypertonie und Rhythmusstörungen von Bedeutung.

Die Inzidenz der infektiösen Endokarditis bei Hämodialysepatienten liegt zwischen 2,6 und 6 %. Beim Hämodialysepatienten tritt eine Endokarditis häufiger auf. Ursache dafür ist eine größere Anzahl an Bakteriämien, infolge der Gefäßzugänge (in 26 bis 74 %). Prädisponierende Faktoren für eine Infektion des terminalen Niereninsuffizienten sind die Urämie mit Funktionseinschränkung der Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten,

Malnutrition und immunsuppressive Therapie. Manipulationen oder Infekte der Gefäßzugänge sind die auslösenden Faktoren. In über 70 % aller Endokarditiden werden Staphylokokkus aureus oder epidermidis als Erreger nachgewiesen. Die infektiöse Endokarditis nach Nierentransplantation ist aufgrund der Immunsuppression mit einer hohen Letalität behaftet (Wolf und Risler 1997). Die häufigste Todesursache bei Endokarditis ist die Herzinsuffizienz. Die durch den arteriovenösen Shunt bedingte Hyperzirkulation kann die hämodynamische Situation noch weiter verschlechtern. Besonders beim Dialysepatienten treten in einem Drittel der Fälle systemische Embolien frühzeitig auf. Wichtig ist die Entfernung des infizierten Gefäßzuges. Beim Peritonealdialysepatienten kommt eine infektiöse Endokarditis selten vor. Die antibakterielle Aktivität der peritonealen Makrophagen und der fehlende direkte Zugang zum Gefäßsystem sind Gründe für die niedrige Inzidenz der Endokarditis beim Peritonealdialysepatienten (Marti und Frey 1995).

Bei 10 bis 20 % aller urämischen Patienten kommt es vor und nach Einleitung der Nierenersatztherapie zu einer Perikarditis. Sie ist eine Komplikation der fortgeschrittenen Niereninsuffizienz (Kreatinin > 440 mmol/l = 5 mg/dl). Unterschieden werden drei Formen der Perikarditis (Wolf und Risler 1997):

1. Typ 1: Dekompensation der chronischen Niereninsuffizienz nach Einleitung der Dialysetherapie. Gut rückläufige Verlaufsform (meist innerhalb von 14 Tagen).
2. Typ 2: Frühdialyseperikarditis. Oft liegt ein hämorrhagischer Erguss vor. Pathogenese ist unklar und ein Zusammenhang mit der Heparinapplikation ist möglich (meist in den ersten Wochen bis Monaten nach Dialysebeginn).
3. Typ 3: Spätdialyseperikarditis: Ist mit einer bakteriellen Allgemeininfektion assoziiert. Pathogenetisch gesehen spielen die Urämietoxine, immunologische Faktoren, der Hyperparathyreoidismus und die Hyperurikämie neben chronischen Infekten eine wichtige Rolle. Komplikationen der Perikarditis sind eine Perikardtamponade oder eine konstriktive Verlaufsform mit der Perikardverkalkung (meist erst nach 6 Monaten).

Die linksventrikuläre Hypertrophie ist eine der häufigsten Veränderungen der urämischen Herzkrankheiten (Prävalenz von 50 bis 70 %) (Josephs und Odenthal 1995). In Abhängigkeit vom Schweregrad der linksventrikulären Hypertrophie besteht eine erhöhte Letalität (Washio

et al. 1997). Die morphologischen Veränderungen bei der terminalen Niereninsuffizienz bestehen vor allem in einer Hypertrophie der Myozyten, interstitiellen Myokardfibrose, Reduktion der Kapillarversorgung und einer intramyokardialen Mikroarteriopathie. Dadurch entstehen Myozytenuntergänge mit Ausbildung von Myokardnarben. Die Folge der progredienten Myokardvernarbung ist das kardiale „remodeling“, welches zu einer diastolischen und systolischen Dysfunktion führt. Die Urämie ist eine wichtige und eigenständige Determinante der Myokardfibrose. Das Ausmaß der interstitiellen Myokardfibrose korreliert mit der Dauer der Langzeitdialyse (Mall 2000).

Typisch für die urämische Herzerkrankung ist ein hoher Anteil an asymmetrischer Septumhypertrophie (Josephs und Odenthal 1995). Die Diskrepanz zwischen Häufigkeit der linksventrikulären Hypertrophie bei Hypertonie (Prävalenz 40 %) und Dialysepatienten (Prävalenz 70 %) unterstreicht die Bedeutung spezieller urämischer Faktoren (Herzog et al. 1998). Pathogenetisch wichtig sind Faktoren wie die Druck- und Volumenbelastung, die Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems und der Sympathikotonus. Über Stimulation von Transkriptionsfaktoren, strukturellen und funktionellen Umwandlungen und kompensatorischer Anpassung des Myokards kommt es zur asymmetrischen Hypertrophie oder zu einem konzentrischen „remodeling“ (Hampl et al. 2000).

Die exzentrische linksventrikuläre Hypertrophie durch anhaltende Volumenbelastung ist von der konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie zu unterscheiden, die durch Druckbelastung entsteht. Beide führen zu einer Erhöhung des linksventrikulären Massenindex. Prognostische Bedeutung hat ein vergrößerter linksventrikulärer Massenindex von mehr als 125 g/m^2 (Hampl et al. 2000). Der linksventrikuläre Massenindex ist ein starker Prädiktor für den plötzlichen Herztod und die koronare Herzerkrankung (Hampl et al. 2000).

Bei niereninsuffizienten Patienten bildet sich trotz Blutdrucknormalisierung die linksventrikuläre Hypertrophie nur unvollständig zurück, dagegen wurde bei essentieller Hypertonie eine Regression unter antihypertensiver Therapie mit ACE-Hemmern, aber auch Calciumantagonisten und β -Blockern gesehen. Dem Schweregrad der renalen Hypertonie im prädialytischen Stadium wird eine entscheidende Bedeutung beigemessen (Josephs und Odenthal 1995). Folgen der linksventrikulären Hypertrophie sind die gestörte linksventrikuläre Compliance, die reduzierte Koronarreserve und die Arrhythmiebereitschaft.

Die erhöhte Arrhythmieneigung entsteht auf dem Boden einer subendokardialen Ischämie und einer gestörten Erregungsleitung (Amann und Ritz 1995).

Bei der Hypertonie des niereninsuffizienten Patienten ist die Natriumretention infolge Hypervolämie ein wichtiger Aspekt. Die Retention von Natrium und die damit verbundene Zunahme des Plasma- und Extrazellulärvolumens führt zu einer Erhöhung des Herzzeitvolumens, autoregulatorisch zu einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes und zur Erhöhung der Nachlast (Ritz und Koch 1993). Weitere für die Hypertonieentwicklung wichtige Mechanismen sind die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems und die Sympatikusaktivierung. Strukturelle Gefäßwandveränderungen, die zu Störungen der arteriellen Compliance führen, sind bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz häufig (Barenbrock et al. 2000). Die Abnahme der arteriellen Compliance ist für einen Anstieg des systolischen Blutdrucks und der Blutdruckamplitude verantwortlich (Barenbrock et al. 2000). Eine Hypertonie weisen ca. 80–90 % der niereninsuffizienten Patienten auf. Bei renalen Erkrankungen ist ein Zielblutdruck von 120/70 mmHg anzustreben (Wang et al. 2001).

Als systolische Dysfunktion wird die systolische Kontraktionsstörung des linken Ventrikels bezeichnet. Sie zählt zu den zuerst beschriebenen kardialen Krankheitsbildern bei der terminalen Niereninsuffizienz. Die Inzidenz beträgt 10 bis 20 %. Bei der Mehrzahl der dialysepflichtigen Patienten lässt sich als Ursache der systolischen Kontraktilitätsstörung eine koronare Herzerkrankung finden. Der Nachweis einer systolischen Dysfunktion muß immer Anlaß sein, nach einer kardialen Grunderkrankung zu suchen (Josephs und Odenthal 1995). Für die systolische Funktion ist das Dialyseregime von Bedeutung. So kommt es unter der Dialysetherapie durch die Ultrafiltration zu einer Abnahme der linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Durchmesser und zu einer Zunahme der linksventrikulären Verkürzungsfraktion (fractional shortening). Die Abnahme der Nachlast durch den Volumenentzug führt zur Verbesserung der Myokardfunktion. Weiterhin beeinflusst die dialysebedingte Verschiebung der Serumkalzium/Kaliumkonzentrationen die myokardiale Kontraktilität. Eine Erhöhung des Serumkalzium/Kaliumquotienten hat einen positiv inotropen Effekt (Wolf und Risler 1997).

Die diastolische Dysfunktion (Compliancestörung) des linken Ventrikels zählt mit einer Prävalenz von 35 bis 65 % zu den häufigsten kardialen Folgen der Urämie (Caires et al. 1998). Die Compliancestörung des linken Ventrikels bei guter systolischer Funktion erklärt

sich durch die Hypertrophie des Myokards und die Vergrößerung des linken Vorhofes. Die diastolische Funktionsstörung, die zu einer unzureichenden Füllung des linken Ventrikels führt, kann ein Vorwärts- wie Rückwärtsversagen verursachen. Die interstitielle Myokardfibrose führt zu einer myokardialen Steifigkeit, zu einer eingeschränkten Dehnbarkeit des linken Ventrikels. Eine ausreichende Auswurfleistung ist nur durch einen erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck möglich. Dies führt über eine pulmonale Kongestion zum klinischen Bild der Dyspnoe, fluid lung bis zum Lungenödem (Josephs und Odenthal 1995). Andererseits kann es, bedingt durch den Flüssigkeitsentzug unter einer Dialysebehandlung, zum Abfall des linksventrikulären Füllungsdruckes und damit zu hypotonen Komplikationen kommen. Die Erhöhung des linksventrikulären Füllungsdruckes beeinträchtigt die subendokardiale Koronarperfusion in der Diastole, welche klinisch zur Angina pectoris führen kann (auch ohne koronare Herzerkrankung). Die Echokardiographie leistet als nicht-invasives Verfahren einen wichtigen Beitrag zur Differentialdiagnostik der systolischen/diastolischen Dysfunktion. Zur Beurteilung der diastolischen Funktion wird dopplerechokardiographisch das transmitrale Einstromprofil analysiert. Ein Vorteil der Peritonealdialyse für die diastolische Funktion gegenüber der Hämodialyse ist nicht nachweisbar. Die hohe Inzidenz von Herzrhythmusstörungen beim Dialysepatienten sind Ausdruck für kardiale Funktionsstörungen wie vor allem die linksventrikuläre Hypertrophie, die koronare Herzerkrankung und die systolische Dysfunktion (Josephs und Odenthal 1995). Bei der Dialysetherapie ist häufig mit Rhythmusstörungen zu rechnen. Unter Verwendung von Azetat als Dialysatpuffer, treten dreimal mehr Arrhythmien auf als unter Bicarbonat; auch hohes Dialysatkalzium wirkt arrhythmogen. Das Dialysat- und Serumkalium spielen eine untergeordnete Rolle (Wolf und Risler 1997). Höheres Lebensalter ist ein weiterer Risikofaktor.

1.1.4. Diabetes und weitere Erkrankungen

Als wichtige Erkrankungen bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sind der Diabetes, der sekundäre Hyperparathyreoidismus, die Hyperhomozysteinämie und die Anämie aufzuführen.

In Deutschland erkranken etwa 5 % der Bevölkerung an Diabetes mellitus. 95 % der Betroffenen leiden an Diabetes mellitus Typ 2 und 5 % der Erkrankten entwickeln einen Diabetes mellitus Typ 1 oder einen Diabetes im Rahmen besonderer Syndrome oder somatischer Störungen (Berger und Pieber, 2000). Bei Diabetes mellitus Typ 2 liegt die höchste Prävalenzrate geschlechterabhängig bei Männern zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr. Bei Frauen steigt die Prävalenzrate erst nach dem 60. Lebensjahr an. Jenseits des 70. Lebensjahres leidet jeder 4. Bürger an Diabetes mellitus Typ 2 (Berger und Trautner 2000). Bei Diabetikern werden Herzklappenveränderungen im Sinne eines degenerativen Umbaus und bei atherosklerotischen Gefäßprozessen beschrieben. Atherosklerotische Prozesse manifestieren sich überwiegend im höheren Lebensalter. Bei Achtzigjährigen werden zu 50 % Aortenklappenveränderungen festgestellt, die nicht zwangsläufig mit Veränderungen im Strömungsprofil einhergehen (Branch et al 2002).

Bei Aortenklappenveränderungen, die zu einem Herzklappenersatz führten, wurde eine Koinzidenz mit Diabetes von 10 % festgestellt. Bei atherosklerotisch veränderten Aortenklappen, die eine operative Intervention erforderlich machten, fanden sich in 20 % der Fälle ein Diabetes. Ebenso zeigte sich bei Mitralklappenverkalkungen eine Koinzidenz von ca. 20% mit Diabetes (Waller, 1991)

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus ist bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz häufig. Erhöhte Parathormonspiegel wirken wie „Urämietoxine“ und führen unter anderem zur Anämie, Osteodystrophie, kardialen Funktionsstörungen, Beeinträchtigung des Immunsystems und des autonomen und zentralen Nervensystems (Massry und Smogorzewski 1994). Eine Assoziation besteht zwischen dem sekundären Hyperparathyreoidismus und dem Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie (Schulz et al. 2000). Das Mortalitätsrisiko als Folge erhöhter kardiovaskulärer Komplikationen steigt durch einen erhöhten Serumphosphatspiegel, beziehungsweise durch ein erhöhtes Kalzium-Phosphat-Produkt. Der Parathormonspiegel sollte das zwei- bis dreifache des Normalwertes nicht überschreiten (Schulz et al. 2000).

Die Hyperhomozysteinämie ist sowohl bei Dialysepatienten als auch in der Normalbevölkerung ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor. Eine Spiegelerhöhung dieses Parameters um das zwei- bis vierfache ist bei über 80 % der Hämodialysepatienten nachweisbar (Wanner 2000). Als Ursachen ist der durch die Urämie gestörte Stoffwechsel und die Ausscheidungsfunktion zu sehen.

Die Anämie, deren Hauptursache ein Erythropoetinmangel ist, führt zu einer Volumenbelastung über eine kompensatorische Steigerung des Herzminutenvolumens. Folgen sind eine linksventrikuläre Dilatation und Hypertrophie (Wanner 2000). Weiterhin ist sie ein Risikofaktor für das Auftreten einer de novo-Herzinsuffizienz (Wanner 2000).

1.2. Multiorganversagen und kardiopulmonaler Bypass

Die terminal dialysepflichtige Niereninsuffizienz ist ein wichtiger Risikofaktorenkomplex vor allem auch für Patienten, bei denen eine Herzoperation während extrakorporaler Zirkulation bei Anwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt werden muss (Horst, 2000). Insbesondere die mit der extrakorporalen Zirkulation verbundenen Probleme wie Flüssigkeits- und Elektrolythomöostase, Hämodilution, Antikoagulation und Blutgerinnungsstörungen erfordern ein optimales perioperatives Management dieser Patienten. Da die meisten Operationen nicht am schlagenden Herzen möglich sind, wird das Herz vorübergehend zum Stillstand gebracht. Während dieser Zeit übernimmt die HLM die Pumpfunktion des Herzens und der Oxygenator der HLM den Gasaustausch der Lunge. Dabei kommt das Blut mit den unphysiologischen Oberflächen des extrakorporalen Kreislaufes in Kontakt. Die Interaktion des Blutes mit den Bestandteilen des extrakorporalen Kreislaufes initiiert inflammatorische Kaskaden (Riddington et al. 1996), die verschiedenste Organfunktionsstörungen nach sich ziehen können.

In etwa 2 % der Fälle treten nach kardiochirurgischen Eingriffen unter Einsatz der HLM ausgedehnte Organfunktionsstörungen im Sinne eines Multiorganversagens (Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS) auf (Christenson et al. 1994), die mit einer Mortalität von über 75 % einhergehen. Der Aufwand für die Therapie des MODS ist unter sozioökonomischen Gesichtspunkten betrachtet mit einer Kostensteigerung um den Faktor 4 im Vergleich zum unkomplizierten Verlauf verbunden. Für das Entstehen des MODS nach herzchirurgischen Eingriffen werden im wesentlichen zwei Hauptursachen diskutiert, einerseits eine Minderperfusion der Niere und des Gastrointestinaltraktes während des kardiopulmonalen Bypasses und andererseits eine Kontaktaktivierung und

Mediatorenfreisetzung durch den Kontakt des Blutes mit den unphysiologischen Oberflächen der HLM (Boldt et al. 1996).

Der Einsatz von HLM kann zur Endotoxämie und zur renalen Minderperfusion führen. Zudem stellen die Mediatorenfreisetzung und die Kontaktaktivierung erhebliche Risiken dar. Die Umstellung der Hämodynamik, Änderungen der Druckverhältnisse im rechten und linken Herzen sowie das laminare Flussmuster durch die HLM, führen zu einer Störung zentralnervöser und peripherer Regulationsmechanismen (Watkins et al. 1982). Wie beim Kreislaufchock und bei erniedrigter Plasmaosmolarität wird im Zusammenhang mit herzchirurgischen Operationen Antidiuretisches Hormon (ADH,) aus dem Hypothalamus freigesetzt (Levine et al. 1981). Durch die Interferenz mit Barorezeptoren wird die Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse aktiviert (Bailey et al. 1975). ADH und Angiotensin II sind potente Vasokonstriktoren (Levine et al. 1981) und begünstigen das Auftreten einer regionalen intestinalen Sauerstoffminderversorgung. Die Endotoxineinschwemmung ist Ausgangspunkt für die Aktivierung verschiedenster inflammatorischer Kaskaden im Organismus (Komplementkaskade, Gerinnungskaskade, Fibrinolyse, Kininkaskade). Dadurch wird das Syndrom einer systemischen Entzündungsreaktion (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) ausgelöst, das zu einer progredienten Schädigung aller Organe, d.h. zu einem sekundären MODS führen kann. Klinisch manifestiert sich die systemische Entzündungsreaktion durch das Auftreten von Tachypnoe, Tachykardie, Anstieg der Körpertemperatur und Leukozytose (The ACPM/SCCM Consensus Conference Committee, 1992).

In mehreren klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Endotoxin im Blut von Patienten im Zusammenhang mit Operationen an der HLM nachgewiesen werden kann (Andersen et al. 1993). Endotoxin kann direkt zu Organfunktionsstörungen führen. Eine endotoxininduzierte Zunahme der pulmonalen Endothelpermeabilität fördert die Ausbildung eines interstitiellen Lungenödems. Endotoxin führt zu einer Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes. Gasaustauschstörungen auf der Basis eines Mißverhältnisses zwischen Ventilation und Perfusion sind die Folge (Gosh et al. 1993). Eine Koinzidenz einer erhöhten pulmonalen Endothelpermeabilität und einer gesteigerten Darmpermeabilität konnte in einer klinischen Studie beobachtet werden (Sinclair et al. 1995). Daneben führt Endotoxin im Tierversuch zu sepsisähnlichen regionalen Veränderungen der Hämodynamik mit Zunahme des

Herzzeitvolumens, einer Abnahme des peripheren Widerstandes und zur Erhöhung des Blutflusses im Intestinum (Fink et al. 1987).

Die Exposition des Blutes gegenüber den unphysiologischen Oberflächen der HLM ist eine mögliche weitere Ursache für die Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren während der extrakorporalen Zirkulation (Cremer et al. 1996, Royston 1996). Der Kontakt mit den Fremdoberflächen der HLM triggert die sogenannten Kontaktaktivierungssysteme (Royston 1996). Die Stimulation des Faktors XII/Kallikrein-Systems aktiviert die intrinsische Gerinnungskaskade und die Fibrinolyse. Die Aktivierung von neutrophilen Granulozyten führt zur Freisetzung von Sauerstoffradikalen und proteolytischen Enzymen. Durch die Komplementaktivierung kommt es zur Freisetzung vasoaktiver, chemotaktischer, immunregulatorischer und zytolytischer Substanzen, dadurch wird die Zytokinproduktion stimuliert. Die Kontaktaktivierung fördert eine vermehrte Thrombinbildung. Thrombin hat zahlreiche Einflüsse auf das Endothel, auf Leukozyten und Thrombozyten sowie auf die Gerinnung. Durch Fremdoberflächen induzierte Thrombozytenaktivierung und -aggregation verursachen Störungen der Mikrozirkulation. Auch die Funktion von neutrophilen Granulozyten, Makrophagen, B- und T-Lymphozyten sowie Immunglobulinen wird beeinträchtigt (Boldt et al. 1994).

Im Verlauf und in der Folge des kardiopulmonalen Bypasses kann ein ganzer Komplex von Entzündungskaskaden allein durch den Kontakt von Blutbestandteilen mit dem extrakorporalen Kreislauf aktiviert werden, der zur Produktion einer Vielzahl von proinflammatorischen Mediatoren führt. Alle diese Mechanismen sind in der Lage, die normale Immunregulation schwer zu stören.

Während und nach herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz der HLM kann es infolge der Endotoxinämie und Kontaktaktivierung zur Freisetzung verschiedenster Mediatoren kommen. Diese Mediatorenfreisetzung kann zu einer systemischen inflammatorischen Entzündungsreaktion führen und vielfältige Organfunktionsstörungen an Lunge, Nieren, Intestinum, Gehirn und Herz zur Folge haben (Royston 1996).

Organfunktionsstörungen durch die HLM stehen in einem engen Zusammenhang mit der Komplementaktivierung. Erhöhte Spiegel von C3a waren in einer klinischen Studie prädiktive Faktoren für postoperative kardiale, pulmonale und renale Dysfunktionen (Kirklin et al.

1982). Aktivierte Komplementfaktoren führen zur Freisetzung von Zytokinen, Anaphylatoxinen und Histamin, zu lokalen Entzündungsreaktionen, zu einer erhöhten Gewebspermeabilität, wirken teilweise selbst proteolytisch oder führen zu irreversiblen Membranschädigungen und aktivieren neutrophile Granulozyten. Endotoxin in der systemischen Zirkulation führt zu erhöhten Spiegeln von Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-1 (IL-1) und Prostaglandin E2 (Moelvig et al. 1988).

Bei koronarchirurgischen Patienten mit postoperativ erhöhten Spiegeln von Endotoxin, TNF und IL-6, wurden vermehrt klinische Zeichen eines SIRS gefunden (Oudemans-van Straaten et al. 1996). Im Fall von TNF und IL-1 stehen offenbar die Auswirkungen auf das Gefäßsystem im Vordergrund. Es erhöht sich durch diese Mediatoren die Produktion von Stickstoffmonoxid, was zu einer Vasodilatation führt (Menaché et al. 1994). Außerdem führen TNF und IL-1 zu einer Up-Regulation endothelialer Adhäsionsmoleküle für Leukozyten (Gillinov et al. 1993). Auch auf Thrombozyten wurden bei Bypassoperationen vermehrt Adhäsionsmoleküle gefunden (Rinder et al. 1994). Diese Adhäsionsmoleküle können unter Umständen die Anlagerung von Leukozyten und Thrombozyten an das Endothel mit folgender Mediatorenfreisetzung und die Bildung von Leukozyten- und Thrombozytenkonjugaten fördern, welche die Mikrozirkulation beeinträchtigen könnten. Es ist bekannt, daß TNF, IL-1 und IL-6 eine Erhöhung der Synthese von Akute-Phase-Proteinen in den Hepatozyten bedingen und zu Fieber und Hypermetabolismus führen. Zu den Akute-Phase-Proteinen, deren Konzentration in einer akut entzündlichen Phase erhöht gefunden wird, zählt neben anderen C-reaktives Protein (CRP), das seinerseits die alternative Komplementaktivierung bewirkt. IL-6 scheint bei der zirkulatorischen Dysregulation und bei metabolischen Störungen nach herzchirurgischen Eingriffen bedeutsam zu sein (Cremer et al. 1996).

Herzchirurgische Eingriffe am kardiopulmonalen Bypass werden meist in Hypothermie durchgeführt. Durch eine Reduktion des Stoffwechsels wird der Organismus vor Schädigungen infolge einer Gewebeischämie geschützt. Hypothermie ist definiert als eine Körpertemperatur unter 35°C. Die Einteilung erfolgt in milde Hypothermie (32 - 35°C), mäßige Hypothermie (26 -31°C), tiefe Hypothermie (20 - 25°C) und profunde Hypothermie (unter 20°C). Bei niedrigen Körpertemperaturen sind biochemische Reaktionen, insbesondere enzymatische Reaktionen, verlangsamt. Der Verbrauch von intrazellulären energiereichen Phosphatspeichern läuft bei niedrigen Temperaturen langsamer ab, ebenso sinken während

der Hypothermie als Ausdruck einer allgemeinen Verminderung der Stoffwechselaktivität der Sauerstoffverbrauch und die Kohlendioxidproduktion des Organismus.

Bei einer Ischämie kann die Schädigung von Erythrozyten, Gefäßendothel, Zellmembranen und energieliefernden Mitochondrien abgeschwächt sein. Eine Minderdurchblutung des Organismus im Zusammenhang mit herzchirurgischen Operationen wird durch vorbestehende pathologische Prozesse, wie koronare Herzkrankheit, kongenitale Vitien, zerebrovaskuläre Insuffizienz, Bluthochdruck, periphere arterielle Verschlusskrankheit und diabetische Mikroangiopathie begünstigt. Technische Probleme bei der Durchführung des kardiopulmonalen Bypasses können mit Low-Flow-Phasen verbunden sein, die zu einer inadäquaten systemischen Perfusion führen. Mikro- und Makroembolien sind häufig beobachtete Phänomene während der extrakorporalen Zirkulation und können gemeinsam mit einer exzessiven Hämodilution, Störungen der regionalen Sauerstoffversorgung hervorrufen.

Neben den protektiven Wirkungen hat die Hypothermie ungünstige Einflüsse auf den Organismus, wie beispielsweise Störungen der Thrombozytenfunktion mit konsekutiven Gerinnungsstörungen sowie eine Reduktion des ionisierten Kalziums im Serum, die zu einer verminderten Myokardkontraktilität führt. Hypothermie induziert Rhythmusstörungen bis hin zum Kammerflimmern und eine direkte Myokarddepression (Mora 1995). Der hypotherme Bypass führt zur Freisetzung von ADH, Angiotensin II, Thromboxan A₂ und B₂ sowie Adrenalin. Durch diese vasoaktiven Substanzen können Störungen der regionalen Perfusion ausgelöst werden.

Den Herz-Lungen-Bypass unter Beibehalten der Normothermie durchzuführen basiert auf den Nachteilen des hypothermen kardiopulmonalen Bypasses und der Schaffung verbesserter apparativer Voraussetzungen (Boldt et al. 1996, Riddington et al. 1996). Erste Ergebnisse aus klinischen Studien zeigen, dass normotherme Bedingungen mit einem besseren kardiozirkulatorischen Ergebnis verbunden ist. Von 2383 Patienten benötigte kein Patient nach herzchirurgischen Eingriffen in Normothermie eine postoperative mechanische Kreislaufunterstützung, wie beispielsweise eine intraaortale Ballonpumpe (Singh et al. 1993). Pulmonale Komplikationen und das Auftreten einer Koagulopathie waren im Vergleich zum hypothermen Bypass extrem selten. Bei 1,4 % der Fälle traten Blutungskomplikationen auf. Thrombozytenaggregationsstörungen und endothelbezogene Störungen der Gerinnung traten am normothermen Bypass seltener auf (Boldt et al. 1996). Unter Hypothermie traten bei

Operationen ein signifikant höherer Blutverlust und eine stärkere Endothelschädigung als bei Normothermie auf.

Die Kreislauffunktion scheint nach einem normothermem Bypass besser zu sein als nach dem hypothermen Bypass. Das Auftreten von zentralnervösen Komplikationen und neurokognitiven Störungen nach dem normothermem Bypass wird diskutiert (Martin et al. 1994, Regragui et al. 1996), konnte aber nicht zweifelsfrei bestätigt werden. So wurden in einer Studie 2585 normotherm geführte Patienten retrospektiv mit 1605 Patienten verglichen, welche sich einem kardiochirurgischen Eingriff in Hypothermie unterzogen. In dieser Untersuchung konnte kein Unterschied in der Inzidenz neurologischer Komplikationen gezeigt werden (Singh et al. 1995). Obwohl der normotherme Bypass im Vergleich zur Hypothermie theoretisch viele Vorteile hat, konnte bisher die Inzidenz des MODS durch die Anwendung des normothermen kardiopulmonalen Bypasses nicht gesenkt werden. Die Morbidität nach normothermem und hypothermem Bypass scheint etwa gleich hoch zu sein.

1.3. Perioperative Medikation

Zu der hohen perioperativen Mortalität terminal niereninsuffizienter Patienten tragen viele Faktoren bei. Die Verschlechterung der Nierenfunktion ist ein bedeutender Faktor für die erhöhte perioperative Mortalität. Niereninsuffiziente Patienten haben zudem eine höhere Infektneigung, werden aber häufig nicht oder unterdosiert mit den entsprechenden Antibiotika behandelt, da man aufgrund der Nebenwirkungen eine Verschlechterung der Nierenfunktion befürchtet. Bei den Elektrolytstörungen ist insbesondere die Hyperkaliämie zu nennen, die durch die Gabe von Blutprodukten ausgelöst werden kann. Blutungen sind einerseits wegen der bei Niereninsuffizienten Urämie-bedingten Thrombozytopathie ein Problem, andererseits haben die niedermolekularen Heparine bei diesen Patienten eine verlängerte Halbwertszeit.

Fast alle Nierenpatienten sind anfällig für kardiovaskuläre Ereignisse. Medikamente zur kardiovaskulären Prävention werden bei ihnen jedoch weniger häufig verordnet. Eine Studie mit den Daten von rund 20.000 Bypass-Operationen ergab, dass Patienten mit niedriger glomerulärer Filtrationsrate weniger häufig Acetylsalicylsäure, ein Statin, einen Betablocker oder ein Sartan erhielten (Gibney et al, 2005)). Dies war mit einer erhöhten Mortalität

assoziiert und bedeutete, dass man nicht nur mit der Indikationsstellung für eine Operation zu zögerlich ist, sondern auch bei der perioperativen Medikation. In zwei weiteren retrospektiven Studien wurde untersucht, welchen Effekt Statine oder Betablocker auf die perioperative Mortalität niereninsuffizienter Patienten haben (Welten et al, 2007). Dafür betrachtete man bei den gleichen 2000 Patienten nach einem grossen gefässchirurgischen Eingriff die 30-Tages-Mortalität in Abhängigkeit von der jeweiligen Medikation. Demnach schien ein Lipidsenker sowohl bei Patienten mit einer GFR über als auch unter 60 ml/min das Mortalitätsrisiko zu senken. Deutlicher ist dies bei den Betablockern zu sehen, deren positiver Effekt auf die perioperative Mortalität bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko gut etabliert ist.

1.4. Fragestellung der Arbeit

Dialysepatienten stellen in der Herzchirurgie eine besondere Risikogruppe dar, da die Koronargefäße meist diffus sklerosiert sind und der Klappenapparat ausgeprägt kalzifiziert ist. Auch führt die Anwendung der Herz-Lungenmaschine zu Risiken, zu Problemen bei der Wundheilung und zu erhöhtem Infektionsrisiko beim Patienten. Die maßgeblichen Faktoren für die hohe perioperative Mortalität wurden untersucht, ausgewertet, diskutiert und Schlussfolgerungen abgeleitet. Zum perioperativen Mortalitätsrisiko von Patienten mit TDNI gibt es einige Studien mit sehr unterschiedlicher Qualität. Die Daten sind jedoch limitiert und teils widersprüchlich.

Für die vorliegende Untersuchung wurden Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ausgewählt, bei denen ein kardiochirurgischer Eingriff vorgenommen wurde. Sowohl die Grunderkrankungen der meist polymorbiden Patienten, als auch die Operationsmethode per se stellen Risiken dar, deren Kenntnis für die Evaluierung des perioperativen Risikos von signifikanter Bedeutung sind. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Determinanten der perioperativen Sterblichkeit von Dialysepatienten bei kardiochirurgischen Eingriffen zu untersuchen und damit eine individuellere Risiko-Nutzen-Abwägung zu ermöglichen. Hierfür wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie an 522 Patienten, von denen 121 Patienten vom Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) stammten, der peri- und postoperative Verlauf untersucht. Initiiert und geleitet wurde diese multizentrische Studie von der Klinik für Herzchirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck (Direktor: Prof. Dr.

H.-H. Sievers, Studienleiter: Prof. Dr. med. Claus Bartels). Das Studiendesign stammt von der Universität Lübeck.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, durch Bearbeitung eines möglichst großen Patientenkollektives von herzoperierten terminal niereninsuffizienten Patienten wissenschaftlich relevantes Datenmaterial zu erlangen. Aus den zur Verfügung stehenden Daten des untersuchten multizentrischen Patientenkollektives wurden die Determinanten der perioperativen Sterblichkeit analysiert.

2. Methodik

2.1. Datenerhebung und Anamnese

Zur Erfassung aller Daten erfolgte zunächst eine Sichtung der international verfügbaren Literatur über die Patientenpopulation, die sich kardiochirurgischen Eingriffen unterziehen mussten.

Als Einschlusskriterium wurde der Begriff „terminal niereninsuffizient“ gewählt. Dabei wird die terminale Niereninsuffizienz als das Vorliegen einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz von mindestens drei Monaten definiert. Diese Definition wird gewählt, um ausschliesslich dialysepflichtigen Patienten, die an einer chronischen Erkrankung leiden, zu erhalten. Als „perioperativ“ wurde der Zeitraum von 30 Tagen initial nach der Herzoperation definiert.

Die Studie wurde von dem Statistiker Dr. D. R. Robinson, Department of Mathematics, School of Science and Technology, University of Sussex, Brighton, England begleitet, der vor allem auf die Einhaltung des Studiedesigns bedacht war. Die Erhebungsbögen sind nicht Bestandteil dieser Arbeit. Ebenso wurden die postoperativen Ergebnisse nur erwähnt, wenn diese für die vorliegende Fragestellung relevant waren.

- **Allgemeine praeoperative Daten:**
 - Nebenerkrankungen (Diabetes Mellitus, PAVK, pulmonale Erkrankung, arterielle Hypertonie, neurologische Erkrankung, Lebererkrankung), familiäre Anamnese
 - Herzrhythmusstörungen
 - Kardiale Voroperationen
 - Angina pectoris-Status (CCS)
 - Herzinfarkt-Status
 - Status der Herzinsuffizienz (NYHA),
 - Erhebung der Koronarangiographie gemäß der Klassifikation nach AHA,
 - Erfassung der Herzleistung (EF, Auswurffraktion).
 - Präoperativer Karnofsky-Index
 - Erhebung aller relevanten praeoperativen Laborparameter

- Erhebung der für den Verlauf der relevanten praeoperativen Medikation

- **Perioperative Daten:**
 - Art der Operation (elektiv, Notfall)
 - Daten der extrakorporalen Zirkulation
 - Daten für die Koronarchirurgie
 - Daten für die Klappenchirurgie
 - Transfusionsbedarf, Dialyse vor der Operation
 - Ultrafiltration während oder nach der Operation
 - Gabe von anti-hyperfibrinolytischen Medikamenten
 - Grund der Rethorakotomie (Blutung, Low-output-Syndrom, Tamponade, kardiale Ischämie)

- **Postoperative Daten (bis 30 Tage):**
 - Intensivaufenthalt
 - Kardiale Komplikation
 - Neurologische Komplikation
 - Pulmonale Komplikation
 - Infektionen

2.2. Datenmanagement

Alle perioperativen Daten wurden den Patientenakten entnommen. Die ausgefüllten CRF-Bögen (case record form) wurden an das Studienzentrum in Lübeck zur Plausibilitätskontrolle der erfassten Daten gesandt. Datenkorrekturen wurden durch die medizinische Dokumentarin Frau Schubert und dem Studienleiter nach erneuter Prüfung durch das jeweilige Zentrum vorgenommen. Weiterhin wurde in Lübeck für alle Zentren die Eingabe der Daten zentral vorgenommen. Die eingegebenen Daten wurden zur statistischen Analyse nach England gesandt. Eine Überprüfung der Korrektheit der Daten erfolgte in allen

Zentren stichprobenweise. Dabei wurden die CRF-Bögen mit den Patientenakten verglichen. Im Folgenden sind die demographischen Daten der untersuchten Patientenpopulation tabellarisch dargestellt. Die statistisch signifikanten Daten der Patienten werden im Bereich „Ergebnisse“ aggregiert und in der „Diskussion“ kritisch betrachtet. Um statistisch signifikante und klinisch relevante Aussagen diskutieren zu können, werden in Abstimmung mit dem Leiter der multizentrischen Studie die Daten des Gesamtkollektivs hierfür verwendet. Zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin mit dem Gesamtkollektiv, wird folgende Darstellung gewählt: Die Daten des Deutschen Herzzentrums Berlin (DHZB) werden in Tabellen und Graphiken neben die Ergebnisse des Gesamtkollektivs gestellt.

2.3. Statistik

Die Auswertung der Studie wurde durch den Statistiker Derek R. Robinson, DPhil, Department of Mathematics, School of Science and Technology, University of Sussex, England vorgenommen. Dieser war in die Planung der Studie und insbesondere in die Datenerhebung involviert.

Verwendete Software

Die Daten werden mit Minitab, Release 13 (State College, Pennsylvania, USA) bzw. SAS, Release 8.02 (Cary, North Carolina, USA), untersucht. Alle Tests sind zweiseitig. Als statistisch signifikant wird ein $p < 0,05$ gewertet. Bei Mehrfach-Testungen wird die Korrektur nach Bonferoni zur Ermittlung des Signifikanzniveaus verwendet. Die komplette statistische Analyse der Daten wurde durch den begleitenden Statistiker Dr. D. R. Robinson, Department of Mathematics, School of Science and Technology University of Sussex, Brighton, England durchgeführt.

Deskriptive Statistik

Stetige Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung wiedergegeben. Nicht-stetige Daten werden als absolute Häufigkeiten und in Prozent angegeben.

Univariate Analyse

Für den Vergleich der quantitativen Variablen wird der *Mann-Whitn-Test* verwendet für die Häufigkeiten wird der *Fisher exact Test (chi square test)* verwendet.

Multivariate Analyse

Perioperative Ereignisse werden mittels logistischer Regressionsanalyse analysiert. Hierbei werden diejenigen Variablen berücksichtigt, die in der univariaten Analyse signifikant oder annähernd signifikant ($p < 0,10$) mit dem zu analysierenden Ereignis assoziiert waren. Die in der Regressionsanalyse ermittelten Koeffizienten (*Odds ratio*) werden anschließend unter Berücksichtigung nur von präoperativ ermittelbaren Variablen auf- bzw. abgerundet und zur Erstellung eines Risiko-Scores verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Epidemiologische Daten

3.1.1. Demographische Daten

Die epidemiologischen Daten der 522 Patienten wurden erfasst. Das Deutsche Herzzentrum Berlin beteiligte sich mit 121 Patienten an dieser Auswertung. Die Daten der untersuchten Patienten sind in der Tabelle 1 erfasst.

| | DHZB | Gesamtkollektiv |
|------------------------------|-------------------|------------------------|
| | n = 121 | n = 522 |
| Geschlecht | 86 ♂ / 35 ♀ | 363 ♂ / 159 ♀ |
| | 71,07 % / 28,93 % | 69,54 % / 30,46 % |
| Alter (Jahre) | 59,6 ± 9,9 | 61,3 ± 10,7 |
| Größe (cm) | 171 ± 9,1 | 169,9 ± 9,8 |
| Gewicht (kg) | 71,0 ± 11,7 | 70,5 ± 13,8 |
| BMI | 24,3 ± 3,7 | 24,3 ± 3,8 |
| Alter bei Beginn der Dialyse | 55,4 ± 10,7 | 57,0 ± 12,2 |
| Karnofsky Index praeoperativ | 54,2 ± 6,5 | 57,5 ± 18,5 |

Tabelle 1: Epidemiologische Patientendaten.

Durchschnitt \pm Standardabweichung,
 BMI: Körpergewicht (kg)/Körpergröße (m²).

3.1.2. Risikofaktoren

Die Risikofaktoren beider Gruppen wurden erfasst und sind in Tabelle 2 dargestellt. Ein erhöhter Blutdruck war der häufigste Risikofaktor (96,7% für die DHZB-Gruppe und 83,9% für das Gesamtkollektiv), gefolgt vom Diabetes mellitus (29,2 % für die DHZB-Gruppe und 27,6% für das Gesamtkollektiv).

| | DHZB | Gesamtkollektiv |
|---|-------------------|------------------------|
| Hypertonus | 96,67 % (n = 116) | 83,88 % (n = 437) |
| Myokardinfarkt mind.1 | 37,5 % (n = 45) | 35,83 % (n = 187) |
| Periphere arterielle Verschlusskrankung | 30 % (n = 36) | 27,26 % (n = 142) |
| Diabetes mellitus | 29,2 % (n = 35) | 27,6 % (n = 144) |
| Vorhofflimmern | 18,4 % (n = 22) | 11,6 % (n = 59) |
| Cerebrovaskuläre Insuffizienz | 11,68 % (n = 14) | 18,62 % (n = 97) |
| COPD | 12,50 % (n = 15) | 14,59 % (n = 76) |
| Lebererkrankungen | 9,17 % (n = 11) | 11,90 % (n = 62) |
| Aktueller Alkoholabusus | 4,1 % (n = 5) | 2,7 % (n = 14) |
| Hepatitis | 9,17 % (n = 11) | 5,95 % (n = 31) |

Tabelle 2: Risikofaktoren.

3.1.3. Begleiterkrankungen

3.1.3.1 Vaskuläre Begleiterkrankungen

Die häufigste Begleiterkrankung des peripheren Gefäßsystems war eine periphere arterielle Verschlusskrankheit für das Gesamtkollektiv (27,3%) sowie eine periphere Durchblutungsstörung Stadium IIb nach Fontaine für die Patientengruppe aus DHZB (35,3%).

3.1.3.2 Herzrhythmusstörungen

75,80 % der Patienten aus dem DHZB hatten präoperativ einen Sinusrhythmus, 20 % Vorhofflimmern und 4,17 % andere Herzrhythmusstörungen. Verglichen mit dem Gesamtkollektiv zeigten sich keine Unterschiede, hier sind 83,11 % im Sinusrhythmus, 14,01 % im Vorhofflimmern und 2,88 % hatten andere Herzrhythmusstörungen.

3.1.3.3 Myokardinfarkt

In dem untersuchten Kollektiv des DHZB hatten 62,5 % keine Anamnese für einen vorangegangenen Infarkt, 30,83 % hatten anamnestisch bereits einen Myokardinfarkt, 6,67 % erlebten mehr als einen Myokardinfarkt. Im Gesamtkollektiv zeigen sich vergleichbare Daten: 64,11 % ohne bisherige Anamnese eines vorangegangenen Myokardinfarktes, 30,13 % mit einem bereits durchgemachten Myokardinfarkt sowie 5,76 % mit mehr als einem durchgemachten Myokardinfarkt.

3.1.3.4 Weitere Begleiterkrankungen

Die häufigste Begleiterkrankung in der Gruppe des DHZB war eine chronische Atemwegsobstruktion (12,5%), dicht gefolgt von einer cerebro-vaskulären Insuffizienz (11,7%). Im Gesamtkollektiv prädominierte eine cerebro-vaskuläre Insuffizienz (18,62%), gefolgt von einer chronischen Atemwegsobstruktion (14,6%).

3.1.4. Ursache des Nierenversagens und Dialysebeginn

Die häufigste Ursache des Nierenversagens war eine chronische Glomerulonephritis für das Gesamtkollektiv und ein Diabetes mellitus für die Gruppe aus DHZB, dicht gefolgt von einer atherosklerotischen Schrumpfniere (Tabelle 3).

| | DHZB | | Gesamtkollektiv | |
|--|-------------|---------|------------------------|---------|
| | n | % | n | % |
| Chron. Glomerulonephritis | n = 19 | 5,70 % | n = 99 | 20,33 % |
| Diabetes mellitus | n = 28 | 23,10 % | n = 81 | 16,63 % |
| Syst. Lupus erythematosus | n = 1 | 0,83 % | n = 7 | 1,44 % |
| Maligne Nephrosklerose | n = 6 | 4,96 % | n = 22 | 4,52 % |
| Atherosklerotische Schrumpfniere | n = 25 | 20,66 % | n = 65 | 13,35 % |
| Maligne Vasculitis | n = 1 | 0,83 % | n = 2 | 0,41 % |
| Polycystische Nierenerkrankung | n = 15 | 12,4 % | n = 67 | 13,76 % |
| Medikamenteninduziertes Nierenversagen | n = 10 | 8,26 % | n = 32 | 6,57 % |
| Andere | n = 16 | 13,22 % | n 112 | 23 % |

Tabelle 3: Primäre Ursache des Nierenversagens.

3.2. Kardiale Daten

3.2.1. Kardiale Voroperationen / PTCA

Die 94,17 % der Patienten am DHZB und 91,55% im Gesamtkollektiv hatten keine kardialen Voroperationen. Die häufigste Voroperation war eine perkutane transluminale Coronarangioplastie (Tabelle. 4).

| | DHZB | | Gesamtkollektiv | |
|--------------|-------------|---------|------------------------|---------|
| Keine | n = 113 | 94,17 % | N = 477 | 91,55 % |
| ACVB | n = 5 | 4,17 % | N = 25 | 4,80 % |
| Aortenklappe | n = 2 | 1,67 % | N = 5 | 0,96 % |
| Mitralklappe | 0 | | N = 7 | 1,34 % |
| Multiple | 0 | | N = 7 | 1,34 % |
| PTCA | n = 25 | 20,83 % | N = 95 | 18,27 % |

Tabelle 4 Tabelle Kardiale Voroperationen.

3.2.2. Schweregradeinteilung der Angina pectoris

Die meisten Patienten aus beiden Gruppen wiesen Angina pectoris nur bei schwerer körperlicher Belastung auf (34,17 % in der DHZB-Gruppe und 31,29 % im Gesamtkollektiv). Die Einteilung der Patienten gemäß der New York Heart Association (NYHA) ergab, dass NYHA I die häufigste Klasse war, gefolgt von der NYHA-Klasse III (Tabelle. 8).

| | DHZB | | Gesamtkollektiv | |
|----------|--------|---------|-----------------|---------|
| CCS I | n = 41 | 34,17 % | n = 163 | 31,29 % |
| CCS II | n = 14 | 11,67 % | n = 120 | 23,03 % |
| CCS III | n = 30 | 25,00 % | n = 118 | 22,65 % |
| CCS IV | n = 32 | 26,67 % | n = 113 | 21,69 % |
| NYHA I | n = 57 | 47,50 % | n = 188 | 36,22 % |
| NYHA II | N = 21 | 17,50 % | n = 89 | 17,15 % |
| NYHA III | N = 33 | 27,50 % | n = 164 | 31,60 % |
| NYHA IV | N = 9 | 7,50 % | n = 78 | 15,03 % |

Tabelle 5: Angina pectoris (CCS) / NYHA.

3.2.3. Koronarstatus

Im Gesamtkollektiv zeigte sich mit 26,39 % am häufigsten eine koronare Dreifäßerkrankung; eine koronare Zweifäßerkrankung wiesen 24,05 %, eine Viergefäßerkrankung 12,90 % der Patienten auf. Bei den Patienten aus DHZB war eine koronare Dreifäßerkrankung mit 30,06 % am häufigsten vertreten, gefolgt von einer koronaren Zweifäßerkrankung mit 23,21 %.

3.3. Perioperative Daten

3.3.1. Operationstyp

In der vorliegenden Untersuchung wird die perioperative Mortalität in Abhängigkeit von der durchgeführten Herzoperation (Typ) untersucht. Es zeigt sich, dass 8,59 % (n=28/326) der Koronaroperationen im Gesamtkollektiv perioperativ verstarben, im Vergleich zu 16,85 % (n=15/89) mit einer Einfachklappenoperation. Bei Patienten mit einem Kombinationseingriff (Koronar- und Klappenchirurgie) betrug die perioperative Mortalität 16,50 % (n=17/103). Insgesamt war die perioperative Mortalität im Gesamtkollektiv bei 11,50% (n= 60/ 522).

Im DHZB zeigte sich eine höhere Mortalität in allen Gruppen 12,5% (n = 9/22) der Koronaroperationen, 40,9 % (n= 9/22) mit einer Einfachklappenoperation und 26,67 % (n=4/15) bei Patienten mit einem Kombinationseingriff (Koronar- und Klappenchirurgie). Insgesamt war die perioperative Mortalität im DHZB bei 19 % (n= 23/ 121).

Die erzielten Ergebnisse zeigen, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen bezüglich der perioperativen Mortalität gibt ($p = 0,009$, X^2 -Test).

Die perioperative Mortalität im DHZB ist oft und scheint häufiger als im Gesamtkollektiv. 64,8 % der Patienten (n = 73) wurden mindestens einmal bezüglich einer kardialen Dekompensation stationär aufgenommen. Im Vergleich dazu wurden nur 34,4 % (n = 179) des Gesamtkollektivs mindestens einmal wegen kardialer Dekompensation stationär aufgenommen. Außerdem kamen 4,5 % der Patienten des DHZB (n = 5) im kardiogenen Schock in die herzchirurgische Abteilung, verglichen mit 2,15 % (n = 11) des Gesamtkollektivs.

Des Weiteren wird der Zusammenhang zwischen perioperativer Letalität und einer Doppelklappenoperation untersucht. In der hier vorliegenden Arbeit mit 20 durchgeführten Doppelklappenoperationen findet sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen perioperativem Tod und einer Zweiklappenoperation (perioperative Mortalität 15,4 %).

3.3.2. Notfall-Operation

52,5 % (n = 61/117) der Patienten aus dem DHZB mussten innerhalb von 24 Stunden operiert werden, d.h. ohne die vorherigen Vorbereitungen, die bei einem Elektiveingriff erforderlich sind. Hier war die perioperative Mortalität 21,3 % (n = 13/61). Bei den Patienten aus Gesamtkollektiv mussten 41,5 % (n = 215/517) innerhalb von 24 Stunden operiert werden. Die perioperative Mortalität war bei 18,1 % (n = 39/215)

3.3.3. Minimal-invasive Chirurgie, OPCAB/MIDCAB

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss der Herz-Lungen-Maschine auf die Mortalität bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht. Die nachfolgende Tabelle zeigt die perioperative Mortalität der beiden Gruppen aus dem Gesamten Kollektiv.

| | Anzahl Patienten | Überlebende | Verstorbene | Mortalität in % |
|----------|-------------------------|--------------------|--------------------|------------------------|
| mit HLM | 468 | 412 | 56 | 11,9 % |
| ohne HLM | 13 | 13 | 0 | 0 % |

Tabelle 6: Minimal-invasive Chirurgie.

Die Anzahl der operierten Patienten in OPCAB-Technik war allerdings zu gering, um Schlussfolgerungen bezüglich der Komplikationsrate bei diesem Verfahren zu ziehen. Hierbei findet sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,19$, chi square test).

3.3.4. Kardioplegie

In der vorliegenden Untersuchung wird die perioperative Sterblichkeit in Abhängigkeit von der Kardioplegieart untersucht. Es zeigte sich, dass 8,11 % (n=15/170) der Blutkardioplegie Gruppe im Gesamtkollektiv perioperativ verstarben, im Vergleich zu 13,97 % (n=44/271) in der Kristalloidkardioplegie. (p = 0,05 chi square test)

3.3.5. A. thoracica interna

Es wurde die perioperative Mortalität in Abhängigkeit von der Verwendung der A. thoracica interna untersucht. Es zeigt sich, dass 7,19 % (n=19/264) bei Verwendung der A. thoracica interna im Gesamtkollektiv perioperativ verstarben, im Vergleich zu 16,8 % (n=37/219) ohne Verwendung A. thoracica interna (Tabelle 7).

| A. thoracica interna | Anzahl Patienten | Überlebende | Verstorbene | Mortalität in % |
|-----------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------|------------------------|
| Ohne IMA | 219 | 182 | 37 | 16,8 % |
| Mit LIMA | 258 | 239 | 19 | 7.3 % |
| Mit RIMA | 1 | 1 | 0 | 0 % |
| Beide | 5 | 5 | 0 | 0 % |

Tabelle 7: A. thoracica interna

Es findet sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen perioperative Mortalität und Anwendung von arteriellen Grafts (p = 0,007 chi square test).

3.3.6. Anzahl der Koronarbypässe

In der vorliegenden Arbeit wird die Frage der perioperativen Mortalität in Abhängigkeit von der Anzahl der Koronarvenenbypässe untersucht. Hierbei findet sich perioperativ ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,002$ Mann-Whitney-test) zwischen einer steigenden Anzahl von koronaren Bypassgefäßen und dem perioperativen Tod der terminal niereninsuffizienten Patienten (Tabelle 8).

| Anzahl Venengrafts | Anzahl Patienten | Überlebende | Verstorbene | Mortalität in % |
|--------------------|------------------|-------------|-------------|-----------------|
| 1 | 85 | 78 | 7 | 8,2 % |
| 2 | 164 | 151 | 13 | 7,9 % |
| 3 | 98 | 86 | 12 | 12,2 % |
| 4 | 26 | 21 | 5 | 19,2 % |
| 5 | 8 | 6 | 2 | 25 % |

Tabelle 8: Anzahl der Koronarbypässe

3.3.7. Laborparameter und Medikation

Diese Untersuchung erfasst die relevanten praeoperativen Laborparameter sowie die gesamte relevante praeoperative Medikation der Patienten. Der statistische Zusammenhang zwischen Laborparametern und dem Überleben wird bezüglich der Überlebensrate mittels Cox-Regressionsmodell untersucht. Hierbei findet sich keine signifikante Beeinflussung von veränderten Laborparametern auf das Überleben und für die im CRF erfassten praeoperativen Medikationen.

3.3.8. Prothesenwahl

Die Wahl des Prothesentyps (mechanisch vs. biologisch) ist noch nicht abschließend geklärt. Der Einfluss des Prothesentyps auf die perioperative Mortalität bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurde in der vorliegenden Studie untersucht.

| | Aortenklappe (Mortalität in %) | Mitralklappe (Mortalität in %) | Beide (Mortalität in %) |
|-----------------------------|---|---|------------------------------------|
| mechanische Prothese | 17,6 % (n=20/113) | 22,2 % (n = 10/45) | 19% (n = 30/158) |
| biologische Prothese | 7,1 % (n = 2/28) | 66,6 % (n = 2/3) | 16,1 % (n = 5/31) |

Tabelle 9: Prothesenwahl

Es lässt sich in der vorliegenden Untersuchung kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Klappentyp und der perioperativen Mortalität feststellen (chi square test p = 0,86).

3.3.9. Multivariat-Analyse

Alle Variablen werden einer univariaten Analyse unterzogen. Alle Variablen mit einem $p < 0,10$ werden in die multivariate Analyse einbezogen und sind in der Tabelle 14 dargestellt.

| Description | Number of missing values | p-value (peri) | p-value (Long-term) |
|----------------------------------|--------------------------|----------------|---------------------|
| Age | 0 | 0,62 | <.0001 |
| Age at start of dialysis | 51 | 0,13 | <.0001 |
| Karnofsky score | 13 | <0,0001 | .010 |
| Leukocytes | 96 | 0,003 | .065 |
| Concentration of red blood cells | 4 | <0,001 | .0024 |
| FFP | 93 | <0,001 | .0023 |
| Transfused units to 5 days | 4 | <0,001 | .0012 |
| Transfused units to discharge | 9 | <0,001 | .0028 |
| Hours: dialysis to surgery | 42 | 0,32 | .022 |
| Diabetes | 1 | 0,031 | .0066 |
| Family history of renal disease | 63 | 1,0 | .047 |
| Per.Vasc Dis. | 1 | 0,0048 | .008 |
| Steroids | 4 | 0,50 | .037 |
| Complete revasc? | 44 | 0,11 | .024 |
| Kind of dialysis | 36 | 0,51 | .065 |
| Heart diseases: heart rhythm | 1 | 0,015 | .001 |
| previous cardiac Surgery | 1 | 0,009 | .41 |
| Admission due to cardiac | 2 | 0,0002 | .085 |
| Decompensation | | | |
| Urgency | 5 | 0,008 | .003 |
| Temperature | 8 | 0,001 | .047 |
| Number of vein grafts | 40 | 0,034 | .015 |
| IMA graft | 39 | 0,007 | .001 |
| Aortic valve surgery | 4 | 0,33 | .0498 |
| Anti-hyperfibrinolytic drugs | 5 | 0,32 | .052 |
| Previous vascular surgery | 1 | 0,007 | .46 |
| Cardiogenic shock | 10 | <0,001 | .48 |
| Temperature | 8 | 0,001 | .047 |
| Number of vein grafts | 40 | 0,034 | .015 |
| IMA graft | 39 | 0,007 | .001 |

Tabelle 10: Univariat-Analyse.

Der ermittelte p-Wert bei der perioperativen Mortalität basiert auf dem Mann-Whitney test für quantitative Variablen und einem Fischer exact test für die anderen Variablen. Für die weitere Analyse wurden nur Variablen eingeschlossen, die weniger als 100 fehlende Angaben aufwiesen. Danach wurde ein Cox Regressionsmodell mit Rückwärtselimination angewandt.

In der folgenden Tabelle sind die wesentlichen Parameter, die einen Einfluss auf die perioperative Mortalität haben, zusammengefasst (Tabelle. 11).

| Parameter | Odds ratio | 95% CI | | P-value |
|---|------------|--------|-------|---------|
| | | Lower | Upper | |
| Diabetes Mellitus | 2,3 | 1,23 | 4,29 | 0,009 |
| Ventrikuläre Rhythmusstörungen | 3,25 | 1,14 | 9,28 | 0,028 |
| Vaskuläre Voroperation | 3,36 | 1,53 | 7,38 | 0,028 |
| Kardiale Voroperationen | 2,42 | 1,05 | 5,60 | 0,038 |
| Kardiogener Schock | 14,14 | 3,13 | 63,97 | 0,001 |
| Karnofsky Index $50\% \leq KS \leq 70\%$ | 0,97 | 0,96 | 0,99 | 0,001 |

Tabelle 11: Multivariables Modell. Signifikante Parameter.

3.3.10. Perioperative Mortalität Score

Aus den zur Verfügung stehenden Daten wurde ein Score-System für die perioperative Mortalität entwickelt. Der von dem Statistiker entwickelte Score sieht wie folgt aus:

| Variablen | Definition | Score |
|--------------------------------|--------------------------------------|-------|
| Diabetes Mellitus | | 1 |
| Kardiogener Schock | | 2 |
| Ventrikuläre Rhythmusstörungen | Lown classification \geq Lown IIIa | 1 |
| Vaskuläre Voroperation | | 1 |
| Kardiale Voroperationen | | 1 |
| Karnofsky Index | $50\% \leq KS \leq 70\%$ | 1 |
| | $KS < 50\%$ | 2 |

Tabelle 12: Perioperative Mortalität Score

Die nachfolgende Tabelle zeigt die perioperative Sterblichkeit aus dem gesamten Kollektiv bei Anwendung des Scores.

| Score | Anzahl Patienten | Überlebende | Verstorbene | Mortalität in % |
|-------|------------------|-------------|-------------|-----------------|
| 0 | 39 | 39 | 0 | 0 % |
| 1 | 221 | 212 | 9 | 4.1 % |
| 2 | 155 | 127 | 28 | 18.1 % |
| 3 | 53 | 42 | 11 | 20.8 % |
| 4 | 16 | 8 | 8 | 50.0 % |
| 5 | 3 | 0 | 3 | 100 % |

Tabelle 13: Perioperative Sterblichkeit bei Anwendung des Scores.

4. Diskussion

Dialysepflichtige Patienten haben bei chirurgischen Eingriffen eine besonders hohe perioperative Sterblichkeit. Zur Reduktion dieser Risiken ist es wichtig die Determinanten zu kennen, die das perioperative Risiko beeinflussen. Aus diesem Grund wurde von der Universität Lübeck eine multizentrische Studie ins Leben gerufen. Insgesamt haben sich neun herzchirurgische Zentren aus Deutschland zusammengeschlossen und retrospektiv Daten zu Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz gesammelt, die in diesen Zentren operiert worden waren. Ziel der Arbeit war es, die primären Risikofaktoren für die perioperative Mortalität zu erfassen. Da die perioperative Letalität für den Vergleich verschiedener Verfahren zur Behandlung der zugrundeliegenden Herzerkrankung wichtig ist, wird die perioperative Letalität des deutschen Kollektivs auch mit den Ergebnissen aus der Literatur verglichen.

4.1. Koronaroperation

Das hohe perioperative Risiko ist ein ungelöstes Problem bei terminal niereninsuffizienten Patienten, die sich einer Herzoperation unterziehen müssen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen eine insgesamt geringere perioperative Mortalität bei den Patienten, die sich einer Koronaroperation unterzogen haben, als die bisherige Literatur erwarten ließ. Von 326 Patienten verstarben 28 Patienten während der Operation (8,59%). Die Daten sind in puncto perioperative Mortalität bei Koronaroperationen niedriger verglichen mit der internationalen Literatur. Dennoch bleibt die Frage zu diskutieren, aus welchen Gründen die Mortalität bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz deutlich höher ist als bei nicht nierenerkrankten Vergleichsgruppen.

Die koronar-arteriosklerotischen Plaques weisen bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, wie bei Schwarz et al. (2000) beschrieben, eine ausgeprägte Mediaverdickung sowie eine signifikante Kalzifikation der Koronarplaques auf.

Als Schlussfolgerung wurde angenommen, dass kein Unterschied im Durchmesser der Koronararterien vorliegt, sondern ein Unterschied in der Zusammensetzung der

arteriosklerotischen Plaques. Es wird vermutet, dass die Ablagerung von Kalzium in den Plaques als Grund für die hohe Komplikationsrate, sowohl bei herzchirurgisch, als auch den konservativ-kardiologisch versorgten Patienten herangezogen werden kann.

In einer regionalen retrospektiven Kohortenstudie über 15500 Patienten, die im Zeitraum von 1992-1997 in New England koronarchirurgisch versorgt wurden, wurden von Liu et al. (2000) die Determinanten der Mortalität und Morbidität untersucht. Die Inhospitalmortalität war bei terminal niereninsuffizienten Patienten (1,8% des Gesamtkollektivs) 4,4-mal größer als die anderer ACVB-patienten (12.2% vs 3%, $p < 0,001$). Als Schlussfolgerung lässt sich die terminale Niereninsuffizienz als statistisch signifikanter unabhängiger Risikofaktor für die Inhospitalmortalität nach Bypassoperationen darstellen. Auch in der Multivarianzanalyse wurde trotz Adjustierung der Risikofaktoren (Alter, Stadium der Herzinsuffizienz NYHA) eine unverändert hohe Sterblichkeit der dialysepflichtigen Patienten nachgewiesen.

Die Tabelle 16 zeigt alle Studien, die sich mit Patienten befassen, die eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz aufweisen und bei denen eine aorto-koronare Bypass-Operation durchgeführt wurde. Das Gesamtkollektiv in der vorliegenden Studie zeigt mit 522 die größte Patientenzahl im Vergleich zu den anderen Patientengruppen. Die Auswertung der Parameter wie Alter, Dialysedauer und Beschwerdesymptomatik ergab vergleichbare Resultate. Das Durchschnittsalter der dialysepflichtigen Patienten zum Zeitpunkt der aortokoronaren Bypass-Operation lag zwischen 51 und 67 Jahren.

Auch die Häufigkeit der perioperativen Komplikationen war in den verschiedenen Studien unterschiedlich. Die häufigsten perioperativen Komplikationen in diesen Studien waren, wie in unserem Patientengut, die kardialen Komplikationen und die Infektionen.

| AUTOR(EN) | N | PERI-OP TODESFÄLLE | % |
|----------------------------|-----|--------------------|------|
| Francis et al. 1980 | 10 | 1 | 10 |
| Monson et al. 1980 | 16 | 2 | 14,3 |
| Laws et al. 1986 | 10 | 1 | 10 |
| Marshall et al. 1986 | 12 | 1 | 8,3 |
| Albert et al. 1987 | 11 | - | - |
| Opsahl et al. 1988 | 39 | 1 | 3 |
| Peper et al. 1988 | 31 | 1 | 3,3 |
| Rostand et al. 1988 | 20 | 4 | 25 |
| Von Zipfel et al. 1988 | 27 | 2 | 7,4 |
| Blakemann et al. 1989 | 16 | 1 | 6 |
| Deutsch et al. 1989 | 16 | 1 | 6 |
| Schmidt et al. 1989 | 10 | 2 | 20 |
| Batiuk et al. 1991 | 25 | 4 | 16 |
| Ko et al. 1993 | 18 | 3 | 16,7 |
| Kaul et al. 1994 | 28 | 1 | 3,5 |
| Owen et al. 1994 | 21 | 2 | 9,5 |
| Rinehart et al 1995 | 60 | 2 | 3,3 |
| Jahangiri et al. 1997 | 19 | 1 | 5 |
| Frenken et al. 1999 | 30 | 2 | 6,7 |
| Nakayama et al. 1999 | 51 | 4 | 7,8 |
| Ohmoto et al. 1999 | 47 | 7 | 14,9 |
| Krabatsch et al. 2005 | 71 | 4 | 5,6 |
| Khaitan et al. 2000 | 70 | 10 | 14,3 |
| Hirose et al. 2001 | 37 | 2 | 5,4 |
| Nishida et al. 2001 | 105 | 5 | 4,8 |
| Osaka et al. 2001 | 36 | 4 | 11 |
| Penta De Peppo et al. 2002 | 159 | 6 | 4 |
| Naidu et al. 2003 | 192 | 11 | 5,7 |
| Jault et al. 2003 | 124 | 21 | 16,9 |
| Nakayama et al. 2003 | 117 | 13 | 11 |
| Nikolsky et al. 2004 | 492 | 13 | 2,6 |
| Tabata et al. 2004 | 68 | 1 | 1,5 |
| Witczak et al. 2005 | 106 | 16 | 16 |
| Ariyoshi et al 2006 | 35 | 2 | 5,7 |
| Fukumoto et al. 2006 | 33 | - | - |
| Kamalakaran et al. 2007 | 69 | 34 | 49,3 |
| Kamohara et al. 2007 | 22 | 2 | 9,1 |
| Kogan et al. 2008 | 115 | 21 | 18,3 |

Tabelle 14: Literaturübersicht über aortocoronare Bypass-Operation

bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (peri-OP = perioperativ,

N= Anzahl der Patienten)

Eine weitere Komplikation, die bei den Patienten unserer Studie häufig auftrat, war die für die dialysepflichtigen niereninsuffizienten Patienten bekannte vermehrte Blutungsneigung. Somit wurden vermehrte Bluttransfusionen für einige Patienten notwendig. Die meisten Autoren berichten, dass ihre Patienten perioperativ, entweder aufgrund kardialer Ursachen oder aufgrund einer Sepsis, gestorben sind. Lediglich Batiuk et al. (1991) berichten über vorwiegend kardiogene Ursachen der perioperativen Letalität (Batiuk et al. 1991). Auch bei anderen Autoren, deren Patienten als perioperative Todesursache eine kardiogene Ursache vorlag, hatten die Patienten präoperativ eine gestörte linksventrikuläre Funktion, die zu einer schlechteren Prognose führte (Gupta et al. 1993, Olsen et al. 1993). Eine schlechte Prognose hatten Patienten, die ebenfalls einen Diabetes mellitus aufwiesen. Der Grund hierfür war, dass bei diesen Patienten die koronare Herzerkrankung spät diagnostiziert wurde und häufig auch ein stummer Myokardinfarkt vorlag. Zu gleichen Resultaten sind auch andere Arbeitsgruppen gekommen, die Diabetiker in ihrem Patientengut hatten (Foley et al. 1997, Koch et al. 1997). Der Zeitpunkt der Operation spielt somit eine große Rolle bei allen Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und koronarer Herzerkrankung.

35,89 % der 522 Patienten hatten in der vorliegenden Studie vor der Operation einen oder mehrere Myokardinfarkte erlitten und viele dieser Patienten hatten somit eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion. Über Ähnliches berichten auch andere Studien. Bei 11 der 16 Patienten (68,8 %) musste eine Notfalloperation durchgeführt werden (Deutsch et al. 1989). Ebenfalls mussten 11 der 22 Patienten aus der Untersuchung von Ko et al. (1993) innerhalb von 24 Stunden operiert werden, ohne die vorherigen Vorbereitungen, die bei einem Elektiveingriff erforderlich sind (Ko et al. 1993). Auch andere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse. So berichteten Osaka et al. (2001), dass 58 % der 36 untersuchten Patienten eine instabile Angina pectoris hatten und 11 dieser Patienten notfallmäßig operiert werden mussten (Osaka et al. 2001).

In der Studie von Nishida et al (2001) hatten 55 der 105 untersuchten Patienten (52 %) einen oder mehrere Myokardinfarkte hinter sich, bei 22 Patienten musste ein Notfalleingriff durchgeführt werden (Nishida et al. 2001). Die Studie von Khaitan et al. (2000) ergab, dass 70 % der 70 untersuchten Patienten eine instabile Angina pectoris aufwiesen und 50 % der Patienten einen Myokardinfarkt erlitten (Khaitan et al. 2000).

Die o.g. Ergebnisse zeigen, dass der operative Eingriff bei diesen Patienten erst dann erfolgte, wenn sämtliche konservativen Maßnahmen keinen Erfolg brachten. Eine frühzeitige Bypass-Operation könnte hingegen zu besseren OP-Ergebnissen führen. Franga et al. (2000) stellte eine perioperative Mortalität von 11,4 % fest (Franga et al. 2000). Die Autoren beobachteten eine reduzierte linkventrikuläre Funktion sowie eine mehr distal gelegene fortgeschrittene koronare Herzerkrankung als Prädiktor für eine erhöhte operative Mortalität.

Reinecke et. al. (2006) haben die Ergebnisse zwischen PTCA und Bypass-Operation aus nicht randomisierten Registerdaten verglichen. Die Bypassoperation war mit besseren Langzeitergebnissen und einer höheren Rate an Beschwerdefreiheit verbunden als die PTCA. Letztere hat jedoch eine geringere periprozudurale Sterblichkeit als die ACVB. Eine erfolgreiche PCI ist auch bei Hochrisikopatienten (z.B. frischer Infarkt) möglich, die für eine operative Revaskularisation nicht oder nur sehr eingeschränkt infrage kommen (Evidenzgrad B).

Tugtekin et. al analysierten retrospektiv die klinischen Ergebnisse von 73 isoliert koronarchirurgisch therapierten, terminal niereninsuffizienten dialysepflichtigen Patienten. Betrachtet wurde eine On-Pump-Gruppe (43 Patienten) und eine Off-Pump- Gruppe (30 Patienten) ein. Die Gesamt-Hospitalmortalität lag bei 4,2% (n=3). Davon verstarben zwei Patienten (4,6%) aus der On-Pump-Gruppe, sowie ein Patient (3,3%), aus der Off-Pump-Gruppe. Die Morbidität in beiden Gruppen war vergleichbar. Die durchschnittliche Anzahl an implantierten Grafts betrug $3,1 \pm 0,9$ in der On-Pump und $2,9 \pm 0,8$ in der Off-Pump-Gruppe. Während der Nachbeobachtung (mittlerer Nachbeobachtungszeit 25 ± 19 Monate) verstarben 13 Patienten (30,2%) der On-Pump-Gruppe, neun davon (69,2%) aufgrund kardialer Ursache. Innerhalb der Off-Pump-Gruppe verstarben acht Patienten (26,7%), ebenfalls meist (n=5; 62,5%) aufgrund kardialer Ursachen.

Zwar soll die Operation in „Off-pump-Technik das perioperative Risiko mindern, doch gelten andererseits sowohl eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz wie erheblich wandveränderte oder intramural verlaufende Koronargefäße als Kontraindikation der Off-Pump-Technik Reinecke et. al (2006). Als Kontraindikation gegen die Anwendung der HLM ist jedoch das schwere nephrotischen Syndrom anzusehen, bei dessen Vorliegen der Off-Pump-Technik im Sinne einer Ultima-Ratio-Maßnahme der Vorzug gegeben werden sollte.

In der vorliegenden multizentrischen Studie waren nur wenige Patienten ohne Herz-Lungen-Maschine operiert worden. Die Anzahl der operierten Patienten ist allerdings zu gering, um Schlussfolgerungen bezüglich der Komplikationsrate bei diesem Verfahren zu ziehen. Unabhängig von dieser Datenlage sollte die Frage zur Vermeidung der extrakorporalen Zirkulation bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz in prospektiv randomisierten Studien untersucht werden.

Nakayama et.al zeigen in ihrer Studie auf, dass möglicherweise die Verwendung beider A. Thoracica interna die Überlebensrate steigern kann.

Die operative Technik im Einzelnen sollte sich gleichfalls nach den Standards richten, wie sie für die Patienten ohne Nierenerkrankung gelten. Dies gilt auch für die bevorzugt unilaterale Verwendung der A. thoracica interna. Die bilaterale Verwendung dieses Gefäßes als Routine erscheint problematisch: Einerseits ist der erwartete günstige Langzeiteffekt bei diesen Patienten sehr fraglich, andererseits konnte eine Erhöhung der perioperativen Morbidität, verursacht durch Wundheilungsstörungen, resultieren (Reinecke et. al. 2006).

Über die Verwendung der A. radialis zur kompletten arteriellen Revaskularisation gibt es im Zusammenhang mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz bisher keine relevanten Publikationen. Das Gefäß wird deshalb wenig benutzt, da es häufig für den unerlässlichen Dialysezugang, den Shunt, verwendet oder geschont wird.

In der vorliegenden Arbeit wird die Frage der perioperativen Mortalität in Abhängigkeit von der Verwendung der A. Thoracica interna untersucht. Hierbei findet sich perioperativ ein verbessertes Outcome bei Anwendung von arteriellen Grafts.

In der vorliegenden Arbeit wird die Frage der perioperativen Mortalität in Abhängigkeit von der Anzahl der Koronarbypässe untersucht. Hierbei findet sich perioperativ ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,002$ Mann-Whitney-test) zwischen einer steigenden Anzahl von koronaren Bypassgefäßen und dem perioperativen Tod der terminal niereninsuffizienten Patienten.

4.2. Herzklappenoperation

In der vorliegenden Untersuchung werden 89 isolierte Klappenoperationen durchgeführt. Die perioperative Mortalität beträgt 16,85 % (n=15). Die Mortalität bei isolierten Klappeneingriffen ist vereinbar mit den Ergebnissen aus der Literatur. Alle nachfolgend vorzustellenden Publikationen beziehen sich auf Dialysepatienten, die herzchirurgisch versorgt werden.

Horst et al. (2000) berichten über eine Mortalität von 19,3 % für eine isolierte Klappenoperation und eine Mortalität von 39,5 % für eine gleichzeitige Klappen- und koronare Bypassoperation (Horst et al. 2000).

Ibrahim et al. (2003) untersuchten retrospektiv die Morbidität und Mortalität von 1570 Patienten, die sich einer kombinierten Herzklappen- und Bypassoperation unterzogen haben. Die multivariable logistische Analyse für Morbidität und Mortalität zeigt, dass das weibliche Geschlecht an sich ein unabhängiger Risikofaktor sein kann. Mitrale Klappenoperation, Alter, linksventrikuläre Dysfunktion, NYHA-Klassen III und IV, trikuspidale Klappenerkrankung, Diabetes, periphere vaskuläre Erkrankung und präoperative Niereninsuffizienz waren Risikofaktoren für Mortalität. Beim weiblichen Geschlecht sind Morbidität und Mortalität erhöht. Bei Herzklappen- und koronarer Bypassoperation leiden Frauen, die kombinierte Verfahren durchmachen, häufiger an einem prämorbidem Zustand, öfter an Herzinsuffizienz und gleich häufig an einer Dreifäßerkrankung (Ibrahim et al. 2003).

Brinkmann et al. (2002) untersuchen retrospektiv die Mortalität und Morbidität von 72 Patienten. Die Autoren berichten über eine operative Mortalität von 12 % bei Patienten mit isolierten Klappenoperationen und 23 % bei einem Kombinationseingriff. Die durchgeführten Operationen als auch die epidemiologischen Daten des untersuchten Kollektivs sind mit den hier vorgestellten Ergebnissen vergleichbar. Bei 31 % der Patienten wurde eine kombinierte Herzklappenoperation mit einer Herzbybypassoperation durchgeführt. Die Überlebensraten stellten sich wie folgt dar: 72,8 % nach 3 Monaten, 60,5 % nach einem Jahr, 39,8 % nach 2 Jahren und lediglich 15,9 % nach 6 Jahren (Kaplan-Meier).

Die Auswahl der Prothese hatte keinen Einfluss auf das frühe oder späte Überleben. 66 % der Patienten erhielten einen mechanischen Klappentyp, 34 % wurden mit einer Bioprothese versorgt. Rekonstruktive Maßnahmen an den Herzklappen wurden in geringem Maße durchgeführt (Brinkmann et al. 2002).

Mehlhorn et al. (2002) beschreiben in einem Kollektiv von 39 Herzklappenpatienten eine Letalität von 15,4 %. Herzog et al. (2002) berichten von einer Studiengruppe mit 5.858 Herzklappenpatienten mit TDNI, die in den Vereinigten Staaten von Amerika von 1978 bis 1998 operiert wurden; hier betrug die Operationsletalität 20,7 %.

Jede Herzklappenprothese besteht grundsätzlich aus einem Gehäuse, das eine Öffnung für den Blutfluss bildet und einen Schlussmechanismus besitzt. Hierbei lassen sich zwei Arten von Prothesen unterscheiden: Die mechanischen Herzklappenprothesen und die *biologischen* Herzklappenprothesen, bei denen sich jeweils wieder verschiedene Untergruppen einteilen lassen.

Erstmals wurde eine mechanische Prothese 1960 durch Harken und Starr implantiert, wobei es sich noch um eine Klappe handelte, bei der eine Metallkugel in einem Metallkäfig gehalten wurde. Diese Klappen hatten sehr schlechte hämodynamische Eigenschaften und deshalb werden in der heutigen Zeit vorwiegend zwei Varianten verwendet: Die Kippscheibenprothese und die Doppelflügelprothese. Mechanische Herzklappenprothesen besitzen eine Haltbarkeit, die bei 99 % der Patienten deren Lebenserwartung übersteigt (Butchart et al. 2001). Sie haben jedoch den großen Nachteil, dass der Empfänger lebenslang Antikoagulantien einnehmen muss, da sich sonst an dem körperfremden Material der Prothese Gerinnsel bilden und somit ein hohes Thrombose- und Embolierisiko besteht.

Die Gruppe der biologischen Prothesen ist durch eine große Heterogenität gekennzeichnet. Es gibt die Möglichkeit, defekte Klappen durch Allografts (Homografts) zu ersetzen. Dabei handelt es sich um menschliche Herzklappen, die entweder von verstorbenen Spendern oder aus explantierten Empfängerherzen im Rahmen der Herztransplantation stammen. Bereits 1965 erfolgte die erste Implantation einer menschlichen Aortenklappe (Ross 1965). Diese Grafts stehen jedoch auf Grund des Spendermangels nur in geringer Anzahl zur Verfügung. Herzklappenprothesen tierischen Ursprungs (Xenografts) stehen dagegen kommerziell in ausreichender Menge und Größe zur Verfügung und werden sehr häufig als Klappenersatz

verwendet. Gebräuchlich sind native Herzklappen vom Schwein oder vom Rind. Die erste porcine Bioprothese wurde 1965 beim Menschen verpflanzt (Binet et al. 1965).

Seit 1987 gibt es gerüstfreie biologische Prothesen. Natürliche porcine Herzklappen sind in ihrer Dimension und Anatomie den menschlichen Homografts am ähnlichsten. Bei ihnen entspricht die Öffnungsfläche nahezu der von natürlichen Herzklappen. Homografts und gerüstfreie Xenografts zeigen im allgemeinen gute, den gesunden Herzklappen annähernd vergleichbare Blutflusseigenschaften. Deshalb ist das Blutungs- und Thromboserisiko gering und eine langfristige Antikoagulation unnötig. Jedoch ist die Haltbarkeit, insbesondere bei jüngeren Patienten, eingeschränkt. Die durchschnittliche Haltbarkeit von Homografts von 10 bis 20 Jahren (Doty et al. 1998) liegt etwa über der von Xenografts mit ca. 15 Jahren (Corbineau et al. 2001, Kumar et al. 2003).

Der Vergleich klinischer Daten von biologischen und mechanischen Herzklappenprothesen über einen Zeitraum von bis zu 20 Jahren zeigt, dass der biologische Ersatz besonders bei älteren Patienten keinen Vorteil hinsichtlich der Überlebensrate bringt. Jedoch ist bei diesen Patienten/Patientinnen die Lebensqualität deutlich besser, da die koagulationsbedingten Einschränkungen entfallen und keine Gefahr besteht, an einer durch die Antikoagulation bedingten Blutung zu sterben (Sidhu et al. 2001).

Der klassischen herzchirurgischen Lehre zufolge sollten TDNI-Patienten, die einen Klappenersatz benötigen, eine mechanische Prothese erhalten, da die Langlebigkeit biologischer Herzklappen aufgrund der verstärkten Kalzifizierung bei Dialysepflichtigkeit deutlich herabgesetzt ist (Mehta und Pae 1997). Viele Studien legen jedoch nahe, dass biologische Herzklappen die Prothesen der Wahl für Patienten mit einer terminalen dialysepflichtigen Niereninsuffizienz sind, da bei niedriger Lebenserwartung dieser Patienten mechanische Prothesen mit signifikant höherem Risiko für schwere, antikoagulationsbedingte Blutungen behaftet sind (Brinkmann et al. 2002, Kaplon et al. 2000, Lucke et al. 1997). Lucke et al. (1997) zeigten, dass die Inzidenz für postoperative zerebrovaskuläre Zwischenfälle oder Blutungen 100 % (10/10) für mechanische gegenüber 0 % (0/9) für biologische Prothesen ($p < 0,001$) betrug.

Da die Kalzifizierung in rekonstruierten Herzklappen bei TDNI-Patienten gegenüber Patienten mit normaler Nierenfunktion beschleunigt ist, sollten TDNI-Patienten, die einen Klappenersatz benötigen, eine biologische Prothese erhalten. Bei der niedrigen Lebenserwartung dieser Patienten ist die Wahrscheinlichkeit des strukturellen Versagens einer biologischen Prothese weit geringer als das Risiko für Blutungen oder Schlaganfall bei mechanischen Prothesen (Brinkmann et al. 2002, Kaplon et al. 2000, Lucke et al. 1997).

5. Schlussfolgerung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss der Determinanten auf die perioperative Sterblichkeit von Dialysepatienten bei kardiochirurgischen Eingriffen zu untersuchen. Hierfür wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie an 121 Patienten des DHZB sowie an 522 Patienten des Gesamtkollektivs, die sich einer Herzoperation unterzogen haben, der perioperative Verlauf dokumentiert.

Die Ergebnisse zeigen eine perioperative Mortalität im Gesamtkollektiv von 11,50 %. In Abhängigkeit von der durchgeführten Herzoperation zeigte sich, dass 8,59 % der Koronaroperationen im Gesamtkollektiv perioperativ verstarben, im Vergleich zu 16,85 % mit einer Einfachklappenoperation. Bei Patienten mit einem Kombinationseingriff (Koronar- und Klappenchirurgie) betrug die perioperative Mortalität 16,5 %.

- Es wurde auch die Frage der perioperativen Mortalität in Abhängigkeit von der Anzahl der Koronarbyässe untersucht. Hierbei fand sich perioperativ ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer steigenden Anzahl von koronaren Bypassgefäßen und dem perioperativen Tod der terminal niereninsuffizienten Patienten.
- Es wurde auch die perioperative Mortalität in Abhängigkeit von der Verwendung der A. thoracica interna untersucht. Es fand sich perioperativ ein verbessertes Outcome bei Anwendung von arteriellen Grafts.
- In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss der Herz-Lungen-Maschine auf die Mortalität bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht. Die Anzahl der operierten Patienten in OPCAB-Technik war leider zu gering, um Schlussfolgerungen bezüglich der Komplikationsrate bei diesem Verfahren zu ziehen.
- Die Ergebnisse der statistischen Auswertung des postoperativen Verlaufs (Multivariatanalyse) des Gesamtkollektivs identifizierten folgende Faktoren, die das perioperative Überleben der terminal niereninsuffizienten Patienten signifikant negativ beeinflussen: Diabetes Mellitus, Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen (>Lown III a),

vaskuläre Voroperation, kardiale Voroperation, Kardiogener Schock, und Karnofsky Index < 70%.

- Aus den zur Verfügung stehenden Daten wurde ein Score-System für die perioperative Mortalität entwickelt, um eine individuellere Risiko-Nutzen-Abwägung zu ermöglichen.
- Die Autoren beobachteten, wie auch die Ergebnisse aus unserer Studie zeigen, keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Mortalität in Relation zur Wahl des Prothesentyps.
- Viele Studien zeigen, dass biologische Herzklappen die Prothesen der Wahl für Patienten mit einer TDNI sind, aufgrund der niedrigen Lebenserwartung dieser Patienten. Es sei denn andere Gründe für eine Antikoagulation liegen vor.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung ermöglichen eine verbesserte Operationsindikation sowie eine verbesserte Operationsstrategie. Zudem kann gesagt werden, dass bei niereninsuffizienten Patienten nicht zu lange mit einer anstehenden Operation gewartet werden darf.

6. Literaturverzeichnis

1. Agirbasli M, Weintraub WS, Chang GL, et al. Outcome of coronary revascularization in patients on renal dialysis. *Am.J.Cardiol.* 2000;86:395-399
2. Albert FW, Seyfert UT, Großmann R, Schmidt U. Role of coronary angiography and heart surgery in care of kidney transplant recipients. *Transpl Proceedings* 1987;14.5:3689-3690
3. Amann K, Ritz E. Strukturelle Veränderungen des Herzens bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. *Spektrum Nephrologie* 1995;6/7:8-13
4. Amore A, Coppo R. Immunological basis of inflammation in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17/8:16–24
5. Andersen LW, Landow L, Baek L, Jansen E. Association between gastric intramucosal pH and splanchnic endotoxin, antibody to endotoxin, and tumor necrosis factor- α in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1993;21:210-217
6. Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 2001;59:407–414
7. Ariyoshi T, Eishi K, Yamachika S, et al. Perioperative and mid-term results of coronary bypass surgery in patients undergoing chronic dialysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2006;12/4:257-264
8. Bailey DR, Miller ED Jr, Kaplan JA, Rogers PW. The renin-angiotensin-aldosterone system during cardiac surgery with morphine-nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1975;42:538-544
9. Barenbrock M, Hausberg M, Kosch M, Kisters K, Rahn KH. Diagnostik und Bedeutung der Gefäßsklerose bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2000;5:207-211
10. Batiuk TD, Kutz SB, Oh JK. coronary artery bypass operation in dialysis patients. *Mayo Clin Proc* 1991;66:45-53
11. Berger, M, Trautner. C. Epidemiologie des Diabetes mellitus. In: Berger (Hrsg.): *Diabetes mellitus*, Urban & Fischer Verlag, München-Jena, 2.Auflage 2000, S.15-23

12. Berger, M., Pieber. T: Definition und Klassifikation des Diabetes mellitus. In: Berger (Hrsg.): Diabetes mellitus, Urban & Fischer Verlag, München-Jena, 2. Auflage 2000, S.12-14
13. Binet JP, Carpentier A, Langlois J, Duran C, Colvec P. Implantation de valves heterogenes dans le traitement de cardiopathies aortiques. C R Acad SC 1965;261:5733–5734
14. Blakeman BM, Pifare R, sullivan HJ, Montoja A. Cardiac surgery for chronic renal dialysis patients. Chest 1989;95:509-511
15. Boldt J, Knothe Ch, Hammermann H, Stertmann WA, Hempelmann G, Cold or warm start of cardiopulmonary bypass - influence on microcirculatory blood flow. Perfusion 1994;9:11-18
16. Boldt J, Knothe Ch, Welters I, Dapper FL, Hempelmann G, Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: Do changes in coagulation differ? Ann Thorac Surg 1996;62:130-135
17. Branch, Kelley R., K. D. O'Brien, C.M. Otto. Aortic Valve Sclerosis As a Marker of Active Atherosclerosis. Curr Cardiol Reports 2002;4:111-7
18. Brinkman WT, Williams WH, Guyton RA, et al. Valve replacement in patients on chronic renal dialysis: implications for valve prosthesis selection, Ann Thorac Surg 2002;74:37-42
19. Butchart EG., Li HH., Payne N., Buchan K., Grunkemeier GL. Twenty years' experience with the Medtronic Hall valve. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001;121(6): 1090-1100
20. Caires G, Drumond A, Silva G. Diastolic dysfunction in patients with chronic kidney failure on a hemodialysis program. Rev Port Cardiol 1998;17:597-607
21. Christenson JT, Schmuziger M, Maurice J, Simonet F, Velebit V. Gastrointestinal complications after coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;108:899-906
22. Corbineau H, De La Tour B, Verhoye JP, Langanay T, Lelong B, Leguerrier A. Carpentier-Edwards supraannular porcine bioprosthesis in aortic position: 16-year experience. Ann Thorac Surg. 2001; 71 (5 Suppl): 228 – 231

23. Cremer J, Martin M, Redl H, et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1714-1720
24. De Marchi S, Cecchin E, Falletti E. Longterm effects of erythropoietin therapy on fistula stenosis and plasma concentrations of PDGF and MCP-1 in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1147–1156
25. Deutsch E, Bernstein RC, Addonizio VP, Kussmaul WG. Coronary artery bypass surgery in patients on chronic haemodialysis, *Ann Intern Med* 1989;110:369-372
26. Doty JR, Salazar JD, Liddicoat JR, Flores JH, Doty DB. Aortic valve replacement with cryopreserved aortic allograft: ten-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115(2):371–379
27. Drüecke TB, Khoa TN, Massy ZA, Witko-Sarsat V, LaCour B, Descamps-Latscha B. Role of oxidized low-density lipoprotein in the atherosclerosis of uremia. *Kidney Int* 2001;59/78:S114–S119
28. Fink MP, Fiallo V, Stein KL, Gardiner WM. Systemic and regional hemodynamics changes after intraperitoneal endotoxin in rabbits: development of a new model of the clinical syndrome of hyperdynamic sepsis. *Circ Shock* 1987;22:73-81
29. Foley RN, Culeton BF, Parfrey PS, et al. Cardiac disease in diabetic end stage renal disease. *Diabetol* 1997;40:1307-1312
30. Francis GS, Sharma B, Collins AJ, Helseth HK, Comptey CM. Coronary artery surgery in patients with end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 1980;92:499-503
31. Franga DL, Kratz JM, Crumbley AJ, et al. Early and long-term results of coronary artery bypass grafting in dialysis patients, *Ann Thorac Surg* 2000;70:813-818
32. Frenken M, Krian A. Cardiovascular operations in patients with dialysis dependent renal failure. *Ann Thorac Surg* 1999;68:887-893
33. Fukumoto A, Yamagishi M, Doi K, et al. Hemodiafiltration during cardiac surgery in patients on chronic hemodialysis. *J Card Surg* 2006;21(6):553-558
34. Gibney E.M. et al. Cardiovascular medication use after coronary bypass surgery in patients with renal dysfunction: a national Veterans Administration study. *Kidney Int* 2005;68(2):826–832

35. Gillinov AM, Bator JM, Zehr KJ, et al. Neutrophil adhesion molecule expression during cardiopulmonary bypass with bubble and membrane oxygenators. *Ann Thorac Surg* 1993;56:847-853
36. Gosh S, Latimer RD, Gray BM, Harwood RJ, Oduro A. Endotoxin induced organ injury. *Crit Care Med* 1993;21:19-24
37. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 1999;190:1733–1739
38. Gupta S, Dev V, Kumar MV, Dash SC: Left ventricular function in end stage renal disease and the impact of hemodialysis. *Amer J Cardiol* 1993;71:1427
39. Hampl H, Berweck S, Lange D, Hennig L. Prävention der kardialen Mortalität bei Urämikern: Therapeutische Strategien mit besonderer Beachtung der Vollkorrektur der renalen Anämie. *Nieren- und Hochdruck- Krankheiten* 2000;11:566-572
40. Harnett JD, Foley RN, Kent GM. Congestive heart failure in dialysis patients, prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney int* 1995;47:884-890
41. Harnett JD, Kent GM, Foley RN. Cardiac function and hematocrit level. *Amer J Kidney Dis* 1995;25:3-7
42. Herzog CH, Ma JZ, Collins AJ. Poor long term survival after myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1998;339:799–805
43. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes *Circulation* 2002;106:2207-2211
44. Higashiue S, Nishimura Y, Shinbo M, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with dialysis-dependent renal failure *Artif.Organs* 2001;25:263-267
45. Hirose H et al. Coronary artery bypass grafting for patients with non-dialysisdependent renal dysfunction (serum creatinine ≥ 2.0 mg/dl), *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:565-572
46. Hirose H, Amano A, Takahashi A, Ozaki S, Nagano N. Coronary artery bypass grafting for haemodialysis-dependent patients. *Artific Org* 2001;25(4):239-247

47. Horst M, Mehlhorn U, Hoerstrup SP, suedkamp M, de Vivie ER. Cardica surgery in patients with end stage renal disease: a 10-year experience. *Ann Thorac Surg* 2000;69:96-101
48. Ibrahim MF, Paparella D, Ivanov J, Buchanan MR, Brister SJ. Gender-related differences in morbidity during combined valve and coronary surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(4):959-964
49. Jacobson SH, Egberg N, Hylander B, Lundahl J. Correlation between soluble markers of endothelial dysfunction in patients with renal failure. *Am J Nephrol* 2002;22:42–47
50. Jahangiri M, Wright J, Edmodson S, Magee P. Coronary artery bypass graft surgery in dialysis patients-Heart 1997;78:343-345
51. Jault F, Rama A, Bonnet N, et al. Cardiac surgery in patients receiving long term hemodialysis. Short and long term results. *J Cardiovasc Surg* 2003;44(6):725-730
52. Josephs W, Odenthal HJ. Kardiale Manifestationen der terminalen Niereninsuffizienz. *DMW* 1995;120:141-144
53. Kamalakannan D, Pai RM, Johnson LB, Gardin JM, Saravolatz LD. Epidemiology and clinical outcome of infective endocarditis in hemodialysis patients. *Ann Thorac Surg* 2007;83(6):2081-2086
54. Kamohara K, Yoshikai M, Yunoki J, et al. Safety of perioperative hemodialysis patients with cardiac surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2007;55(2):43-49
55. Kaplon RJ, Cosgrove DM, III, Gillinov AM, et al. Cardiac valve replacement in patients on dialysis: influence of prosthesis on survival, *Ann Thorac Surg* 2000;70:438-441
56. Kaul TK, Fields BL, Reddy MA, Kahn DR. Cardiac operations in patients with end-stage renal disease. *Ann Thorac Surg* 1994;57:691-696
57. Kennedy R et al. Does Renal Failule Cause an Atherosclerotic Milieu in Patients with End-Stage Renal Disease?, *Am J Med* 2001;15:198-204
58. Khaitan L, Sutter FP, Goldmann SM. Coronary artery bypass grafting in patients who require long-term dialysis. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1135-1139
59. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone et al. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:845-857

60. Ko W, Kreiger KH, Isom OW. cardiopulmonary bypass procedures in dialysis patients. *Ann Thorac surg* 1993;55:677-684
61. Koch M, Gradaus F, Schoebel FC, Leschke M, Grabensee B. Relevance of conventional cardiovascular risk factors for the prediction of coronary artery disease in diabetic on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1187-1191
62. Kogan A, Medalion B, Kornowaski R, et al. Cardiac surgery in patients on chronic hemodialysis: short and long-term survival. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56(3):123-127
63. Krabatsch T, Yeter R, Hetzer R. Coronary surgery in patients requiring chronic hemodialysis. *Kidney Blood Press Res* 2005;28:270-274
64. Kumar P, Athanasiou T, Mussa S, Wood AJ. Ten year experience with Aspire (Tissuemed) porcine bioprosthesis: single centre experience. *Cardiovasc Surg*. 2003;11(2):131–137
65. Laws KH, Merrill WH, Hammon JW, Prager RL, Bender HW. Cardiac surgery in patients with chronic renal disease. *Ann Thorac Surg* 1986;42:152-157
66. Levey AS, Eknoyan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:828–833
67. Levine FH, Philbin DM, Kono K, et al. Plasma vasopressin levels and urinary sodium excretion during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1981;32:63-67
68. Liu JY, Birkmeyer NJ, Sanders JH, et al. Risks of morbidity and mortality in dialysis patients undergoing coronary artery bypass surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group, *Circulation* 2000;102:2973-2977
69. Lucke JC, Samy RN, Atkins BZ, et al. Results of valve replacement with mechanical and biological prostheses in chronic renal dialysis patients. *Ann Thorac Surg* 1997;64:129-133
70. Mall G. Morphologie des Herzens bei Niereninsuffizienz und Hypertonie. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2000;58:197-201
71. Mann J. Cardiovascular risk and renal failure. *Dtsch med Wochenschr* 2004; 129:2479-2481
72. Marshall WG, Rossi NP, Meng RL, Stecher TW. Coronary artery bypass grafting in dialysis patients. *Ann Thorac Surg* 1986;42:12-15

73. Marti HP, Frey B. Endokarditis bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. *Spektrum Nephrologie* 1995;6:21-23
74. Martin TD, Craver JM, Gott JP, et al. Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: myocardial benefit ant. neurologic threat. *Ann Thorac Surg* 1994;57:298-304
75. Massry SG, Smogorzewski M. Mechanism through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin Nephrol* 1994;14:219-231
76. Mehlhorn U, Kröner A, Geissler HJ, Südkamp M, de Vivie ER. Herzchirurgie bei Patienten mit terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. *Dt Ärztebl* 2002;99:2774-2778
77. Mehta SM, Pae WE. Complications of cardiac surgery. In: Edmunds LH, ed: *Cardiac surgery in the adult*. New York, McGraw-Hill 1997, S369-402
78. Moelvig J, Baek L, Christensen P, et al. Endotoxin stimulated human monocyte secretion of interleukin-1, tumour necrosis factor alpha and prostaglandin E2 show stable interindividual differences. *Scand J Immunol* 1988;27:705-716
79. Monson BK, Wickstrom PH, Haglin JJ, Francis G, Comptly CM, Helseth HK. Cardiac operation and end-stage renal disease. *Ann Thor Surg* 1980;30(3):267-272
80. Mora CT. *Cardiopulmonary Bypass. Principles and techniques of extracorporeal circulation*. New York, Springer-Verlag, 1995; p 46
81. Naidu SS, Selzer F, Jacobs A, et al. Renal insufficiency is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003;92(10):1160-1164
82. Nakayama Y, Sakata R, Ura M, Miyamoto TA. Coronary artery bypass grafting in dialysis patients. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1257-1261
83. Nakayama Y, Sakata R, Ura M, Itoh T. Long-term results of coronary artery bypass grafting in patients with renal insufficiency. *Ann Thorac Surg* 2003;75(2):496-500
84. Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, Aymong ED, Mintz GS et al. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004;94(3):300-305

85. Nishida H, Uchikawa S, Chikazava G, et al. Coronary artery bypass grafting in 105 patients with hemodialysis – dependent renal failure. *Artif Org* 2001;25(4):268-272
86. Ohmoto Y, Ayabe M, Hara K, et al. Long term outcome of percutaneous transluminal coronary artery bypass grafting in patients with end-stage renal disease. *Jpn Circ J* 1999;63:981-987
87. Olsen SP, Kassis E, Niebuhr-Jorgensen U. Coronary artery bypass surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993;41:1118-1120
88. Opsahl JA, Husebye DG, Heiseth HK, Collins AJ: coronary artery bypass surgery in patients on maintenance dialysis: Long-term survival. *Am J Kidney Dis* 1988;12(4):271-274
89. Osaka SI, Osawa H, Miyazawa M, Honda J. Immediate and long term results of coronary artery bypass operation in hemodialysis patients. *Artif Org* 2001;25(4):252-255
90. Oudemans-van Straaten HM, Jansen PGM, te Felthuis H, et al. Increased oxygen consumption after cardiac surgery is associated with the inflammatory response to endotoxemia. *Intensive Care Med* 1996;22:294-300
91. Owen CH, Cummings RG, Sell TL, Schwab SJ, Jones RH, Glower DD. Coronary artery bypass grafting in patients with dialysis dependent renal failure. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1729-1733
92. Papayianni A, Alexopoulos E, Giamalis P, Gionanlis AB, Koukoudis P, Memmos D. Circulating levels of ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 are increased in haemodialysis patients: association with inflammation, dyslipidaemia, and vascular events. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:435–441
93. Penta de Peppo A, Nardi P, de Paulis R, et al. Cardiac surgery in moderate to end-stage renal failure: analysis of risk factors. *Ann Thorac Surg* 2002;74(2):378-383
94. Peper WA, Taylor PC, Paganini EP, Svenson LG, Ghatas MA, Loop FD. Mortality and results after cardiac surgery in patients with end-stage renal disease. *Clevel Clin J Med* 1988;55:63-67
95. Prichard S. Dyslipidemia as a risk factor for cardiac disease in dialysis patients. *Semin Dial* 1999;12:87–90

96. Quaschnig T, Krane V, Metzger T, Wanner CH: Abnormalities in uremic lipoprotein metabolism and its impact on cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2001;38:14–19
97. Rajman I, Harper L, McParke D, Kendall MJ, Wheeler DC. Low-density lipoprotein subfraction profiles in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2281–2287
98. Regragui I, Birdi I, Izzat MB, et al. The effects of cardiopulmonary bypass temperature on neurophysiologic outcome after coronary artery operations: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1036-1045
99. Reinecke H, Brandenburg V, Dominiak P et al. Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Niereninsuffizienz. *Clin Res Cardiol* 2006;1:103-117
100. Riddington DW, Wenkatesh B, Boivin CM, et al. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA* 1996;275:1007-1012
101. Rinder CS, Gaal D, Student LA, Smith BR. Platelet-leucocyte activation and modulation of adhesion receptors in pediatric patients with congenital heart disease undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:280-288
102. Rinehart AL, Herzog CA, Collins AJ, Flack JM, Ma JZ, Opsahl JA. A comparison of coronary angioplasty and coronary artery bypass grafting outcomes in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995;25(2):281-290
103. Ritz E, Koch M. Morbidity and mortality due to hypertension in patients with renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993;21:113-118
104. Ross D. Homograft replacement of the aortic valve. *J Cardiovasc Surg.* 1965;5(18):89–94
105. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA, Pacifico AD. Results of coronary bypass grafting in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1988;12:266-270
106. Royston D. Systemic inflammatory responses to surgery with cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1996;11:177-189
107. Sarnak MJ, Levey AS. Epidemiology of cardiac disease in dialysis patients. *Semin Dial* 1999;12:69–66

108. Schmidt R, Weidemann H, Weihemüller K, Bücherle ES. Herzchirurgie bei terminal niereninsuffizienten und dialysepflichtigen Patienten. Intraoperative Hämofiltration zur Vorbeugung einer Hyperhydratation. Zentrbl Chir 1989;114:306-312
109. Schulz W et al. Kalzium-Phosphat-Produkt und Gefäß-Mediakalzinose. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2000;5:181-190.
110. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure, Nephrol Dial Transplant. 2000;15:218-223
111. Sidhu P, O'Kane H, Ali N, et al. Mechanical or bioprosthetic valves in the elderly: a 20-year comparison. Ann Thorac Surg. 2001;71(5):257–260
112. Sinclair DG, Huslam PL, Quinlan GJ, Pepper JR, Evans TW. The effect of cardiopulmonary bypass on intestinal and pulmonary endothelial permeability. Chest 1995;108:718-724
113. Singh AK, Bert AA, Feng WC, Rotenberg FA. Stroke during coronary artery bypass grafting using hypothermic versus normothermic perfusion. Ann Thorac Surg 1995;59:84-89
114. Singh AK, Feng WC, Bert AA, Rotenberg FA. Warm body, cold heart: myocardial revascularization in 2383 consecutive patients. J Cardiovasc Surg Torino 1993;34:415-421.
115. Sorensen CR, Brendorp B, Rask-Madsen C, Køber L, Kjoller E, Torp-Pedersen C. The prognostic importance of creatinine clearance after acute myocardial infarction. Eur Heart J 2002;23:948–952
116. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? Nephrol Dial Transplant 2002;17(8):33–8
117. Tabata M, Takanashi S, Fukui T, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting in patients with renal dysfunction. Ann Thorac Surg 2004;78(6):2044-2049
118. The ACPM/SCCM Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992;101:1644-1655
119. Tugtekin SM, Kappert U, Alexiou K. et al. Koronarchirurgie bei Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz-Ergebnisse mit und ohne Extrakorporaler Zirkulation. Z Herz- Thorax- Gefäßchir 2007; 21:1–7

120. Von Zipfel B, Welz A, Hildebrand A, Hildebrand G. Herzoperationen bei Dialysepatienten. Aortokoronare Bypassoperationen und Herzklappenchirurgie chronisch Dialysepflichtige. Fortschr Med 1988;35:699-703
121. Wang MC, Tseng CC, Tsai WC, Huang JJ. Blood pressure and left ventricular hypertrophy in patients of different peritoneal dialysis regimens. Perit Dial Int 2001;21:36-42
122. Waller, B.F. Development and progression of aortic valve Stenosis: Atherosclerosis Risk Factors - A causal Relationship A Clinical Morphologic Study. Clin. Cardiol. 1991;14:995-999
123. Wanner C. Pathogenese der Arteriosklerose- welche Rolle spielt die Niereninsuffizienz. Klinikarzt 2000;29:230-233
124. Wanner CH, Zimmermann J, Schwedler S, Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. Kidney Int 2002;61(80):99–102
125. Washio M et al. Risikofaktoren für die linksventrikuläre Hypertrophie bei chronischen Hämodialysepatienten. Clin Nephrol 1997;47:362-367.
126. Wolf S, Risler T. Kardiale Komplikationen bei terminaler Niereninsuffizienz. In Franz HE, Hörl WH (Hrsg): Blutreinigungsverfahren. Stuttgart, New York, Thieme, 1997;232-243
127. Watkins WM, Peterson MB, Kong DL , et al. Thromboxane and prostacyclin changes during cardiopulmonary bypass with and without pulsatile flow. J Thorac Cardiovasc Surg 1982;84:250-256
128. Weerasinghe A et al. Coronary artery bypass Surgery in non-dialysis-dependent mild-to-moderate renal dysfunction, J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121:1083-1089
129. Welten G.M.: Statin therapy is associated with improved outcomes in vascular surgery patients with renal impairment. Am Heart J 2007;154(5):954–961
130. Welten G.M. Beta-blockers improve outcomes in kidney disease patients having noncardiac vascular surgery. Kidney Int 2007;72(12):1527–1534
131. Witczak B, Hartmann A, Svennevig JL. Multiple risk of assessment of cardiovascular surgery in chronic renal failure patients. Ann Thorac Surg 2005;79(4):1297-1302

7. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht

8. Danksagung

Hiermit möchte ich allen danken, die am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren.

Mein ganz besonderer Dank geht an meinen Betreuer, Prof. Dr. med. Thomas Krabatsch. Der mir sowohl während der Datenerhebung als auch beim späteren Niederschreiben der Arbeit immer und jederzeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat.

Herrn Dr. D. R. Robinson, Department of Mathematics, School of Science and Technology, University of Sussex, England, danke ich für die enge Zusammenarbeit bei der statistischen Ausarbeitung.

Ebenso gilt mein Dank Frau Dr. S. Hübler, Leiterin Studienzentrale im DHZB, für die Hilfe beim Zugang zu den Patientendaten des DHZB.

Bei meinen Eltern, Geschwistern möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

9. Anhang

9.1. Zentrenverzeichnis

Klinik für Herzchirurgie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
Prof. Dr. C. Bartels, Dr. M. Bechtel

Zentrum für Herzchirurgie
Universität Erlangen-Nürnberg
Krankenhausstr. 12
91054 Erlangen
Prof. Dr. Th. Fischlein

Klinik für Kardiologie
Universitätsklinikum Eppendorf
Martinistr. 52
20246 Hamburg
Dr. H. Nägele, PD Dr. Detter

Abt. Herzchirurgie
Ruprecht-Karls-Universität
Im Neuenheimer Feld 110
69120 Heidelberg
Frau Dr. Osswald

Klinik für Herzchirurgie
Kerckhoff-Klinik GmbH
Benekestr. 2 – 8
61231 Bad Nauheim
Dr. Markus Schönburg

Klinik für Herzchirurgie
Universitätsklinikum Magdeburg
Lepziger Str. 44
39120 Magdeburg
Dr. F. Scholz, Prof. Dr. Huth

Klinik u. Poliklinik für Herzchirurgie
Universitätsklinik Rostock
Schillingallee 35
18057 Rostock
PD Dr. Stamm

Abteilung für Herzchirurgie
Albertinen-Krankenhaus
Süntelstr. 11a
22457 Hamburg
PD Dr. F.-C. Rieß, Dr. J. Stripling

Deutsches Herzzentrum Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Prof. Dr. Th. Krabatsch

9.2. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| ACVB | Aorto-koronarer Venenbypass |
| ADH | Antidiuretisches Hormon |
| APR | Akutphasenprotein |
| BMI | Body Mass Index |
| CCS | Canadian Cardiovascular Society. |
| CPB | Kardiopulmonaler Bypass |
| CRF | Case Record Form |
| CRP | C-reaktives Protein |
| DHZB | Deutsches Herzzentrum Berlin |
| DNA | Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure) |
| EF | Auswurfraction |
| HDL | High Density Protein |
| HLM | Herz-Lungen-Maschine |
| IL-6 | Interleukin-6 |
| IMA | A. thoracica interna |
| LIMA | Linke A. thoracica interna |
| RIMA | Rechte A. thoracica interna |
| iNOS | induzierbare NO-Synthase |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| LCAT | Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase |
| LDL | Low Density Protein |
| MODS | Multiple Organ Dysfunction Syndrome |
| NYHA | New York Heart Association |
| NO | Stickstoffmonoxyd |
| OP | Operation |
| OPCAB | Off Pump Coronary Artery Bypass |
| MIDCAP | Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass |
| PTCA | Perkutane transluminale Koronarangioplastie |
| RCA | Rechte Koronararterie. |
| RIVA | Ramus interventricularis anterior |
| SAA | Serum-Amyloid A |

| | |
|--------|--|
| VCAM-1 | Vascular Cell Adhesion Molecule-1 |
| TDNI | Terminale Dialysepflichtige Niereninsuffizienz |
| TNF | Tumor Necrosis Factor |
| vWF | von Willebrand Faktor |

9.3. Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Epidemiologische Patientendaten. | 31 |
| Tabelle 2: Risikofaktoren. | 32 |
| Tabelle 3: Primäre Ursache des Nierenversagens..... | 34 |
| Tabelle 4 Tabelle Kardiale Voroperationen. | 35 |
| Tabelle 5: Angina pectoris (CCS) / NYHA..... | 36 |
| Tabelle 6: Minimal-invasive Chirurgie..... | 38 |
| Tabelle 7: A. thoracica interna..... | 39 |
| Tabelle 8: Anzahl der Koronarbyässe..... | 40 |
| Tabelle 9: Prothesenwahl..... | 41 |
| Tabelle 10: Univariat-Analyse..... | 42 |
| Tabelle 11: Multivariables Modell. Signifikante Parameter..... | 43 |
| Tabelle 12: Perioperative Mortalität Score..... | 44 |
| Tabelle 13: Perioperative Sterblichkeit bei Anwendung des Scores..... | 44 |
| Tabelle 14: Literaturübersicht über aortocoronare Bypass-Operation..... | 47 |

10. Erklärung

„Ich, Mohamad Dia, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Determinanten der perioperativen Sterblichkeit von Dialysepatienten, bei kardiochirurgischen Eingriffen** selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum : 01.12.2010

Unterschrift: