

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie der
Technischen Universität München
Deutsches Herzzentrum München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. Lange)

**Die Rolle des in vivo bestimmten
"Patienten-Prothesen-Mismatch"
auf die Prognose bei Aortenklappenersatz**

Deniz Akdere

Vollständiger Ausdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: 1. Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 2. Univ.-Prof. Dr. R. Lange
3. Priv.-Doz. Dr. S.-M. Bleiziffer

Die Dissertation wurde am 14.06.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.09.2011 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|--|----|
| I | Abbildungsverzeichnis..... | 5 |
| II | Tabellenverzeichnis | 6 |
| 1 | Einleitung..... | 7 |
| 1.1 | Einführung..... | 7 |
| 1.2 | Aortenklappenvitien | 8 |
| 1.2.1 | Aortenklappenstenose..... | 8 |
| 1.2.2 | Aortenklappeninsuffizienz..... | 11 |
| 1.3 | Operationstechnik..... | 14 |
| 1.3.1 | Merkmale der unterschiedlichen Prothesentypen..... | 14 |
| 1.3.1.1 | Mechanische Aortenklappenprothesen..... | 15 |
| 1.3.1.2 | Biologische Aortenklappenprothesen..... | 16 |
| 1.3.1.2.1 | Heterografts/Xenografts | 17 |
| 1.3.1.2.2 | Homografts | 18 |
| 1.3.1.2.3 | Autografts | 19 |
| 1.3.2 | Auswahl der Klappenprothese | 19 |
| 1.4 | Die Rolle des Patienten-Prothesen-Mismatch..... | 21 |
| 1.4.1 | PPM | 21 |
| 1.4.2 | EOAI und Definition PPM | 22 |
| 1.4.3 | Studien zur Rolle des PPM..... | 22 |
| 1.5 | Ziel der Studie | 22 |
| 2 | Material und Methoden | 24 |
| 2.1 | Studienaufbau | 24 |

| | |
|---|----|
| 2.1.1 Datenbasis..... | 25 |
| 2.1.2 Patienten | 27 |
| 2.1.3 Fragebogen | 27 |
| 2.2 Konventionelle Operationstechnik | 28 |
| 2.3 Echokardiografie | 29 |
| 2.4 Echokardiografische Beurteilung von Aortenklappenprothesen | 32 |
| 2.4.1 Öffnungsfläche nach der Kontinuitäts-Gleichung (EOA) | 32 |
| 2.4.2 Klappenöffnungsflächenindex (EOAI)..... | 33 |
| 2.5 Definition des „Patienten-Prothesen-Mismatch (PPM)“..... | 33 |
| 2.6 Statistische Analyse | 34 |
| 2.6.1 Deskriptive Analyse | 34 |
| 2.6.2 Signifikanz..... | 34 |
| 2.6.3 Überlebenskurven..... | 34 |
| 3 Ergebnisse..... | 36 |
| 3.1 Patienten | 36 |
| 3.2 Alters- und Geschlechtsverteilung zum Operationszeitpunkt | 38 |
| 3.3 Präoperative Befunde | 39 |
| 3.4 Inzidenz von PPM | 39 |
| 3.5 Demographische und präoperative Daten bei Patienten mit und ohne PPM..... | 40 |
| 3.6 Univariate Überlebenszeitanalyse mit Kaplan-Meier Kurven..... | 45 |
| 3.6.1 Überleben aller Patienten..... | 45 |
| 3.6.2 Faktoren mit signifikanten Unterschied auf das Überleben | 46 |
| 3.6.2.1 Einfluss des Diabetes mellitus auf die Überlebensrate..... | 46 |
| 3.6.2.2 Einfluss der präoperativen Ejektionsfraktion auf die Überlebensrate | 47 |
| 3.6.2.3 Einfluss der KHK auf die Überlebensrate | 49 |

| | |
|---|----|
| 3.6.2.4 Einfluss der COPD auf die Überlebensrate | 51 |
| 3.6.3 Faktoren ohne signifikanten Unterschied auf das Überleben..... | 53 |
| 3.6.3.1 Einfluss der NYHA Klassifikation auf die Überlebensrate..... | 53 |
| 3.6.3.2 Einfluss des Geschlechtes auf die Überlebensrate | 54 |
| 3.6.3.3 Einfluss von Hyperlipidämie, Nikotinabusus und Arterieller Hypertonie | 55 |
| 3.6.3.4 Einfluss von PPM (dichotomisiert) | 56 |
| 3.6.3.5 Einfluss von PPM nach Schweregrad..... | 57 |
| 3.7 Multivariate Überlebenszeitanalyse | 59 |
| 3.8 Cox-Analyse | 60 |
| 3.8.1 Univariate Cox-Analyse | 60 |
| 3.8.2 Multivariate Cox-Analyse | 61 |
| 4 Diskussion | 63 |
| 5 Zusammenfassung | 74 |
| III Literaturverzeichnis | 75 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Mechanische Aortenklappenprothesen..... | 15 |
| Abbildung 2: Biologische Aortenklappenprothesen..... | 16 |
| Abbildung 3: Schema zu EOA | 32 |
| Abbildung 4: Altersverteilung der männlichen Patienten | 38 |
| Abbildung 5: Altersverteilung der weiblichen Patienten | 39 |
| Abbildung 6: Überlebenszeit aller Patienten | 45 |
| Abbildung 7: Überlebenskurve bei Diabetes mellitus | 47 |
| Abbildung 8: Überlebenskurve abhängig von der präoperativen Auswurfsfraktion des linken Ventrikels (EF) | 49 |
| Abbildung 9: Überlebenskurve abhängig vom Vorliegen einer Koronaren Herzerkrankung (KHK) | 51 |
| Abbildung 10: Überlebenskurve abhängig von der COPD | 53 |
| Abbildung 11: Überlebenskurve abhängig vom Geschlecht | 55 |
| Abbildung 12: Überlebenskurve "PPM ja/nein" | 57 |
| Abbildung 13: Überlebenskurve "PPM 123" | 58 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Einteilung der Herzinsuffizienz gemäß der New York Heart Association | 26 |
| Tabelle 2: Präoperative Risikofaktoren und Begleiterkrankungen..... | 37 |
| Tabelle 3: Intraoperative Befunde des Patientenkollektivs | 39 |
| Tabelle 4: Abhängigkeit des PPM von klinischen Parametern | 41 |
| Tabelle 5: Abhängigkeit des PPM-Schweregrade von klinischen Parametern | 43 |
| Tabelle 6: Abhängigkeit der Überlebenszeit bei Diabetes mellitus | 46 |
| Tabelle 7: Abhängigkeit der Überlebenszeit bei präoperativen Auswurfsfraktion des linken Ventrikels..... | 48 |
| Tabelle 8: Abhängigkeit der Überlebenszeit bei KHK..... | 50 |
| Tabelle 9: Abhängigkeit der Überlebenszeit bei COPD..... | 52 |
| Tabelle 10: Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Geschlecht | 54 |
| Tabelle 11: Abhängigkeit der Überlebenszeit des PPM | 56 |
| Tabelle 12: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Schweregrade von PPM | 58 |
| Tabelle 13: Multivariate Überlebensanalyse | 59 |
| Tabelle 14: Univariate Analyse nach Cox..... | 60 |
| Tabelle 15: Multivariate Analyse nach Cox | 62 |

1 Einleitung

1.1 Einführung

Die erste Implantation einer künstlichen Herzklappe wurde im Jahr 1952 bei einem Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz durchgeführt (DeWall RA et al., 2000). Der Ersatz der Aortenklappe mit mechanischen und biologischen Prothesen, die stetig weiterentwickelt werden, ist auch heute noch die Therapie der Wahl für Patienten mit symptomatischen Aortenklappenenvitien (Astor BC et al., 2000). Die durch die Dysfunktion der Aortenklappe verursachte Mehrbelastung des linken Ventrikels wird durch die Implantation der Prothese beseitigt und somit eine Verbesserung der Funktion des Herzens ermöglicht (Braunwald E, 1997).

Es ist in diesem Zusammenhang jedoch zu beachten, dass die bisher entwickelten Prothesen, auch bei regelrechter Funktion, die Idealleistung der intakten, nativen Aortenklappe nicht erreichen (Pibarot P, Dumesnil JG, 2000 / Labovitz AJ., 1989) und damit eine Restbelastung des linken Ventrikels bedingen. Neben den anderen Problemen, die in Zusammenhang mit Herzklappenprothesen auftreten, wie der Thrombogenität und der eingeschränkten Haltbarkeit, besteht im „Prothesen-Patienten-Mismatch“ (PPM) ein weiteres potentiell klinisch relevantes Problem, das 1978 durch Rahimtoola erstmals beschrieben wurde. Dieses Phänomen liegt vor, wenn die Öffnungsfläche der Prothese im Bezug auf die Körperoberfläche der Patienten zu klein ist. Dabei entsteht ein erhöhter transvalvulärer Druckgradient, welcher zu einer Beeinträchtigung der links-ventrikulären Funktion führen kann.

In dieser Arbeit soll geprüft werden, ob das PPM einen Einfluss auf die Letalität der Patienten nach dem Aortenklappenersatz hat. Dabei wurde das PPM im Gegensatz zu fast allen vorliegenden Untersuchungen durch ein Echokardiogramm bestimmt. Damit liegt ein objektiver Messwert vor, üblich ist bisher "nur" eine indirekte Berechnung aus anderen Parametern.

1.2 Aortenklappenvitien

Aortenklappenerkrankungen sind die häufigsten Erkrankungen der Herzklappen und finden sich bei etwa der Hälfte aller Patienten mit chronischen Herzklappen-Erkrankungen (Braunwald E et al., 1994 / Acar J et al., 1995 / Kirklin JW et al., 1993 / Luxereau P et al., 1995).

Es lassen sich prinzipiell zwei Arten von Aortenklappenvitien unterscheiden: die Aortenklappenstenose und die Aortenklappeninsuffizienz, oder auch eine Kombination aus beiden Vitien.

1.2.1 Aortenklappenstenose

Unter einer Aortenklappenstenose versteht man eine durch die Klappe bedingte Entleerungsbehinderung des linken Ventrikels (Braunwald E, 1997). Sie ist in der westlichen Welt der häufigste Klappenfehler im Erwachsenenalter.

Man unterscheidet Aortenstenosen kongenitalen und erworbenen Ursprungs. Als bedeutendste Gruppe der kongenitalen Aortenklappenvitien ist die der bicuspid angelegten Aortenklappe zu nennen, die zu einer vorzeitigen Degeneration führt und vor dem 70. Lebensjahr die Hälfte, danach ein Viertel aller Aortenklappenstenosen stellt. Weitere Arten kongenitaler Aortenklappenstenosen sind die unikuspid angelegten und die trikuspid malformierten Aortenklappen. Die erworbenen Aortenklappenstenosen sind meist degenerativer, selten auch rheumatischer Genese (Lindroos 1993).

Die pathophysiologischen Vorgänge bei Patienten mit Aortenklappenstenose sind letztlich auf die Verminderung der Aortenklappenöffnungsfläche zurückzuführen, die bei Erwachsenen zu einer meist langsam progredienten Obstruktion des links-ventrikulären Ausflusstraktes führt (Hess OM et al., 1993).

Die normale Öffnungsfläche der Aortenklappe beträgt 2,6-3,5 cm². Eine Reduktion dieser Fläche hat einen Anstieg des Druckgradienten über der Klappe zur Folge. Ein systo-

lischer Spitzengradient über der Aortenklappe von über 40 mmHg bei normalem Herzzeitvolumen oder eine Klappenöffnungsfläche von weniger als 0,5-0,6 cm² pro m² Körperoberfläche das entspricht etwa einem Drittel der normalen Klappen-Öffnungsfläche wird als kritische Grenze der Obstruktion der linksventrikulären Ausstrombahn betrachtet (Braunwald E, 1997).

Die physiologischen Folgen sind: Die kompensatorische Linksherz-Hypertrophie, die Abnahme von Herzzeitvolumen und Druckgradient, Steigerung des Sauerstoffbedarfs des Herzens, die Beeinträchtigung des koronaren Blutflusses sowie Zunahme des linksatrialen, pulmonal-kapillaren, pulmonal-arteriellen und rechtsventrikulären Druckes (Hess OM et al., 1993).

Die häufigsten klinischen Befunde sind:

1. Belastungsdyspnoe
2. pektanginöse Beschwerden
3. Synkopen
4. Ermüdbarkeit, Orthopnoe, Lungenödem und periphere Zyanose bei fortgeschrittener Erkrankung
5. Systolische Austreibungsgeräusche mit Punktum Maximum über der Herzbasis mit Fortleitung in die Karotiden. Häufig ist auch ein vierter Herzton auskultierbar.

Bei fortgeschrittenen Stenosen kann eine Dekompensation mit Dilatation des linken Ventrikels und Abnahme des Druckgradienten eintreten. Daher sind zur Beurteilung des Schweregrades der Stenose neben dem Druckgradienten das Herzzeitvolumen und die Klappenöffnungsfläche zu berücksichtigen (Braunwald E, 1997).

Bei den meisten Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose finden sich im EKG Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie, T-Negativierungen und ST-Strecken-Senkungen in I, aVL und in den linkspräkardialen Ableitungen (Braunwald E, 1997).

Bei der Echokardiografie stehen die linksventrikuläre Hypertrophie, eine Vergrößerung des linksventrikulären Durchmessers und eine Einschränkung der linksventrikulären Kontraktilität im Vordergrund. Es lassen sich fibrotisch verdickte oder verkalkte Aorten-

klappen mit verminderter Klappenbeweglichkeit und Öffnungsfähigkeit sowie die post-stenotische Dilatation der Aorta ascendens feststellen. Der Gradient über der Klappe kann mittels einer Doppler-Echokardiografie ermittelt werden.

Anhand der Klappenöffnungsfläche kann die Aortenklappenstenose in drei Schweregrade eingeteilt werden:

1. Leichtgradig: Klappenöffnungsfläche von $>1,5 \text{ cm}^2$
2. Mittelgradig: Klappenöffnungsfläche von $1,0$ bis $1,5 \text{ cm}^2$
3. Hochgradig: Klappenöffnungsfläche $<1,0 \text{ cm}^2$
(Bonow RO et al., 2006).

Durch die Herzkatheteruntersuchung lässt sich der systolische Druckgradient messen. Auch eine koronare Herzerkrankung sowie Koronaranomalien lassen sich mit dieser Untersuchung ausschließen.

Die sorgfältige Kontrolle ist bei allen Patienten in regelmäßigen Intervallen nötig, ferner sollen übermäßige körperliche Anstrengungen vermieden werden. Die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz besteht aus der Gabe von Diuretika, Digitalisglykoside sowie Natriumrestriktion.

Ein operativer Aortenklappenersatz ist indiziert bei (Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Herz-, Thorax-, und Gefäßchirurgie, 2001):

1. Symptomatischen Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose
(Klappenöffnungsfläche $<1,0 \text{ cm}^2$, mittlerer Druckgradient $> 40 \text{ mm Hg}$,
 $V_{\max} > 4 \text{ m/s}$),
2. asymptomatischen Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und
gleichzeitiger Operation an den Koronararterien, an einer anderen
Klappe oder an der Aorta,
3. asymptomatischen Patienten mit mäßiger Aortenklappenstenose
(Klappenöffnungsfläche zwischen $1,0 - 1,5 \text{ cm}^2$, mittlerer
Druckgradient zwischen $25 - 40 \text{ mmHg}$, $V_{\max} 3 - 4 \text{ m/s}$) und
gleichzeitiger Operation an den Koronararterien, an einer anderen Klappe
oder an der Aorta,

4. asymptomatischen Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und linksventrikulärer systolische Dysfunktion (EF < 50%), abnormer Belastungsreaktion (EKG-Veränderungen bei Belastung, Hypotension), bei progredienter Verschlechterung der linksventrikulären Pumpfunktion,
5. asymptomatischen Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose, wenn es eine hohe Wahrscheinlichkeit zur raschen Progredienz der Klappenverkalkung oder koronaren Herzerkrankung gibt und
6. asymptomatischen Patienten mit extrem schwerer Aortenklappenstenose (Klappenöffnungsfläche < 0,6 cm², mittlerer Druckgradient > 60 mmHg, Vmax > 5 m/s), wenn die Operationsmortalität < 1 % geschätzt wird.

1.2.2 Aortenklappeninsuffizienz

Die Aortenklappeninsuffizienz ist definiert als akut oder chronisch auftretende Schließunfähigkeit der Semilunarklappe zwischen Aorta und linkem Ventrikel infolge einer Deformierung der Semilunarklappe, Dilatation der Aortenwurzel, Prolaps einer Aortenklappenentasche oder Zerstörung der Klappe.

Die häufigste Ursache der akuten Aortenklappeninsuffizienz ist die bakterielle Endokarditis. Rheumatische Veränderungen der Klappe oder kongenital bicuspid angelegte Aortenklappen sowie eine Dilatation der Aortenwurzel oder des Klappenringes z.B. beim Marfan-Syndrom führen zur Entwicklung einer chronischen Aortenklappeninsuffizienz (Herold G et al., 2006).

Die entscheidende pathophysiologische Veränderung bei der Aortenklappeninsuffizienz stellt die durch Rückstrom des Blutes verursachte Volumenüberlastung des linken Ventrikels dar.

Ebenso wie bei der Aortenklappenstenose bleiben die Patienten vorerst asymptomatisch, da der linke Ventrikel die Volumenbelastung zunächst durch die Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens und damit durch die Erhöhung der Vorlast kompensieren kann. Durch die Erhöhung des enddiastolischen Volumens kommt es

jedoch zu einem Anstieg der enddiastolischen Wandspannung. Diese wird durch die exzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels ausgeglichen. Dekompensiert die Pumpfunktion des linken Ventrikels im Verlauf der Erkrankung, kommt es zur Zunahme des enddiastolischen Volumens ohne weitere Zunahme der Pumpkraft (Braunwald E et al., 1994). Damit entwickeln sich klinische Symptome, wenn es zu einer linksventrikulären Funktionsverschlechterung gekommen ist.

Als Leitsymptome beobachtet man vor allem eine durch die Lungenstauung verursachte Dyspnoe in Form einer Belastungsdyspnoe. Diese kann auch als anfallweise nächtliche Dyspnoe auftreten. Weitere häufige Beschwerden sind pektanginöse Schmerzen.

Die Indikation zur Operation bei der chronischen Aortenklappeninsuffizienz wird aufgrund der klinischen Symptomatik und der Funktion des linken Ventrikels als entscheidende Parameter gestellt. Bei symptomatischen Patienten besteht regelmäßig die Indikation zum operativen Klappenersatz, bei asymptomatischen Patienten dann, wenn die linksventrikuläre Funktion ($EF < 50\%$) eingeschränkt oder der linke Ventrikel stark dilatiert ist (enddiastolischer Diameter > 70 mm und endsystolischer Diameter > 50 mm) (Braunwald E et al., 1994).

Ein operativer Aortenklappenersatz ist indiziert bei (Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Herz-, Thorax-, und Gefäßchirurgie, 2001):

1. Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz $> II^\circ$ und klinischen Symptomen entsprechend der NYHA-Klassen III und IV, mit erhaltener systolischer linksventrikulärer Funktion in Ruhe ($EF > 50\%$),
2. Patienten der NYHA-Klasse II mit Aortenklappeninsuffizienz $> II^\circ$ und erhaltener systolischer linksventrikulärer Funktion ($EF > 50\%$), aber mit progressiver linksventrikulärer Dilatation oder Abnahme der EF beziehungsweise der Belastungstoleranz in den Verlaufskontrollen,
3. Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz $> II^\circ$ und Angina pectoris CCS II oder höher, mit oder ohne koronarer Herzkrankheit,
4. asymptomatischen oder symptomatischen Patienten mit chronischer Aortenklappeninsuffizienz $> II^\circ$ und geringer bis mäßiger systolischer linksventrikulärer Dysfunktion in Ruhe ($EF 25\%-49\%$),

5. asymptomatischen Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz \geq II° und notwendiger Operation an den Koronararterien, anderen Herzklappen oder der Aorta und
6. asymptomatischen Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz \geq II° und normaler systolischer linksventrikulärer Funktion (EF > 50%), aber schwerer linksventrikulärer Dilatation (enddiastolischer Druck des linken Ventrikels > 75mm oder endsystolischer Druck des linken Ventrikels > 55 mm) oder mit schwerer linksventrikulärer Dysfunktion (EF < 25%).

1.3 Operationstechnik

Die etablierten konventionellen Aortenklappenoperationen lassen sich im Herzstillstand unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine durchführen. Bei der häufigsten Art des Aortenklappenersatzes mit mechanischer oder biologischer Prothese werden folgende Operationsschritte durchgeführt:

1. Abklemmen der Aorta ascendens,
2. antegrade oder retrograde Applikation der kardioplegischen Lösung,
3. Inzision der Aorta oberhalb der Kommissuren,
4. Exzision der Aortenklappe und Entfernung von Verkalkungen aus dem Klappenring,
5. Vorlegen von teflonunterfütternden Matratzennähten entlang des Aortenklappenannulus,
6. Einnähen der Klappe in den oder auf den Aortenannulus, sowie
7. Verschluss der Aorta, Entlüftung des Herzens und Freigabe der Koronarzirkulation.

1.3.1 Merkmale der unterschiedlichen Prothesentypen

Die ideale Herzklappenprothese sollte unbegrenzt haltbar, nicht thrombogen, nicht anfällig für Infektionen, technisch einfach zu implantieren, hämodynamisch optimal und subjektiv für den Patienten akzeptabel sein. Diese ideale Herzklappenprothese ist bis heute noch nicht entwickelt worden (Siewert JR, 2007).

Jede Herzklappenprothese besteht prinzipiell aus einem Gehäuse, das eine Öffnung für den Blutfluss bildet und einem Schließmechanismus. Hierbei lassen sich im Wesentlichen zwei Arten von Prothesen unterscheiden: Die mechanische und die biologische Herzklappenprothese.

1.3.1.1 Mechanische Aortenklappenprothesen

Die heutzutage verwendeten mechanischen Klappenprothesen bestehen aus pyrolitischem Kohlenstoff. Man unterscheidet Kippscheibenprothesen mit einer Scheibe und Zweiflügel-Prothesen mit zwei Halbscheiben.

Vorteile der mechanischen Prothesen sind:

1. Nahezu uneingeschränkte Haltbarkeit (Reoperation nur bei Infektion, Ausbildung eines paravalvulären Lecks oder Funktionsbehinderung durch Thrombus oder Narbengewebe) und
2. kein Risiko einer strukturellen Degeneration (Bodnar E, 1995 / Lund O et al., 2000).

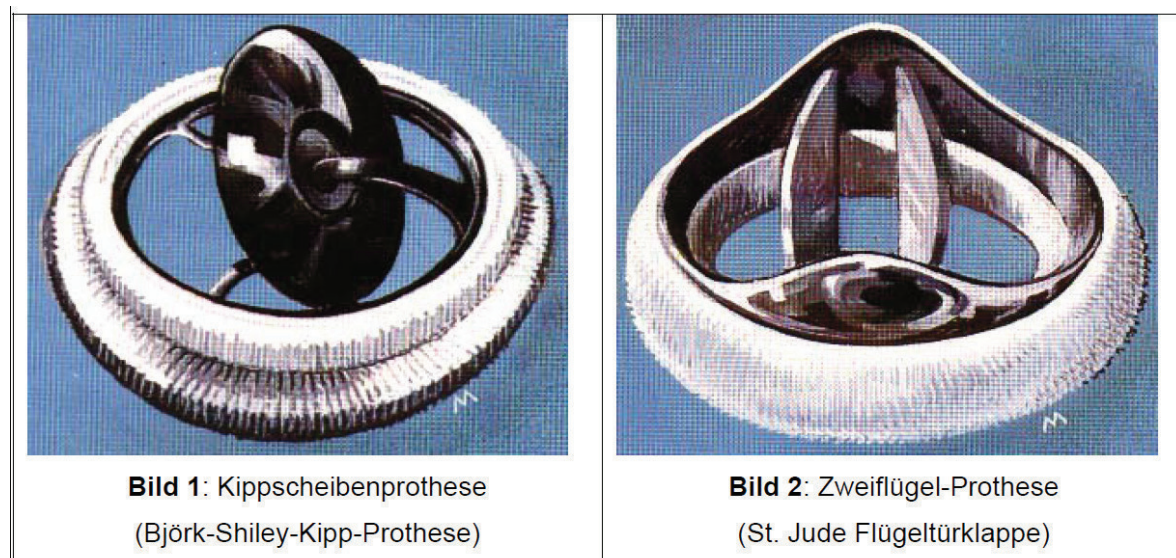


Abbildung 1: Mechanische Aortenklappenprothesen

Nachteile der mechanischen Prothesen sind:

1. Die hohe Thrombogenität mit der Notwendigkeit einer lebenslangen oralen Antikoagulationstherapie und
2. das Risiko von Blutungskomplikationen durch die Antikoagulationstherapie
3. das hörbare mechanische Klappengeräusch

Die Inzidenz aller klappeninduzierten Komplikationen beträgt für die mechanischen Aortenklappenprothesen zwischen zwei und vier Prozent pro Patientenjahr (alle Angaben nach Bodnar E, 1995).

1.3.1.2 Biologische Aortenklappenprothesen

Biologische Aortenklappen sind zumeist aus Rinderperikard oder aus nativen Schweineaortenklappen gefertigt. Diese Klappen werden speziellen Konservierungsverfahren unterzogen, die eine Degeneration und Kalzifizierung der Klappen verhindern oder diese zumindest verzögern sollen (Jamieson WRE, Licutenstein SV, 1998 / Okoshi T et al., 1900).

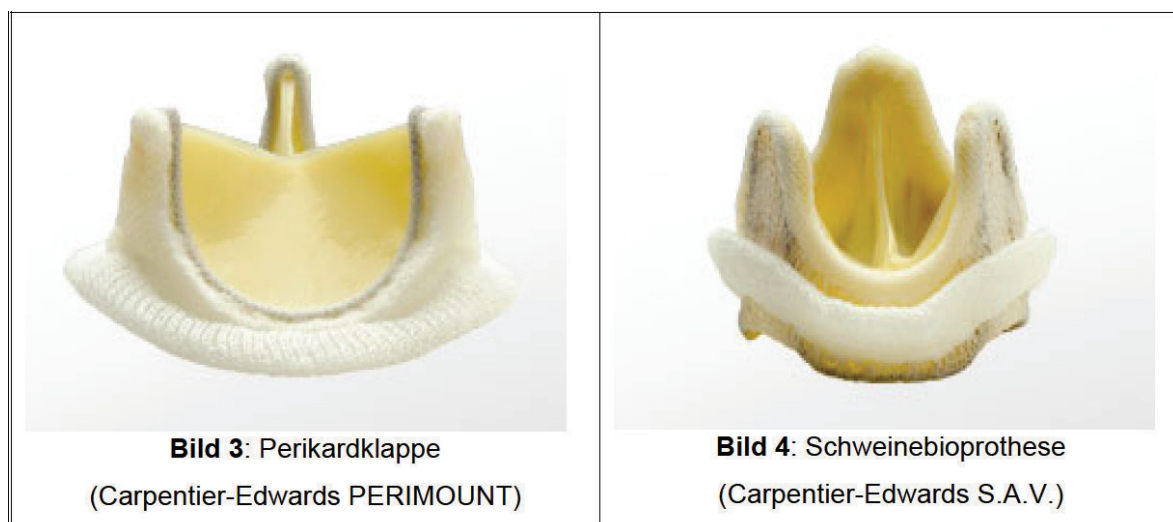


Abbildung 2: Biologische Aortenklappenprothesen

Das Hauptproblem bei diesen Klappen ist die strukturelle Degeneration über einen gewissen Zeitraum, die möglicherweise durch autoimmune Prozesse mitbedingt ist; dies führt zu einer begrenzten Haltbarkeit. Zur Lagerung und Sterilisation der Klappenprothesen verwendet man zur Zeit Glutaraldehyd, welches zum einen die Gefahr einer Abstoßung vermindert und zum anderen mittels Stabilisierung durch Kollagenanteil für eine verlängerte Haltbarkeit der Prothese sorgt.

Bei höherer Stoffwechselaktivität, z.B. durch jüngeres Alter oder Schwangerschaft, unterliegen biologische Klappen einer raschen strukturellen Degeneration. Zudem scheint

der Blutdruck über der Klappe eine Rolle für die Degeneration zu spielen, da dieselbe Prothese in Aorten sich schneller verändert als in Pulmonalposition.

Die biologischen Klappen lassen sich nach Herkunft unterscheiden:

- Schweineklappen (Xenografts),
- Klappenprothese aus dem Rinderperikard (Xenografts),
- menschliche Herzklappe (Homografts),
- eigene Herzklappe (Autografts).

1.3.1.2.1 Heterografts/Xenografts

Heterografts zeichnen sich dadurch aus, dass ihr - je nach Modell - porcines oder bovinnes Transplantatgewebe auf einen metallischen Stent genäht ist. Porcine Klappenprothesen befinden sich seit 1964 im klinischen Gebrauch; auf dem Markt sind Produkte von ca. 1.000 Herstellern.

Die zahlenmäßig gebräuchlichsten bovinen Herzklappenprothesen bestehen im Wesentlichen aus bovinem Perikard, das an einem den porcinen Klappenprothesen ähnlichen Gestell angebracht wird. Die gute Hämodynamik dieser Prothesen hat zu einer weiten Verbreitung geführt. Untersuchungen bezüglich der Haltbarkeit ergaben für die porcinen Klappenprothesen vergleichbare Ergebnisse.

Trotz des angesprochenen guten hämodynamischen Verhaltens werden bei den gestenteten biologischen Klappenprothesen im Mittel höhere Druckgradienten und damit ein größeres Ausmaß der Stenosierung als bei den heute gebräuchlichen mechanischen Prothesen beobachtet (Wang Z et al., 1995).

Eine besondere Art von Klappenprothesen sind stentlose Klappen. Sie sehen wegen des fehlenden Gerüsts ähnlich wie eine menschliche Herzklappe aus. Die stentlosen Klappenprothesen haben auch eine größere Öffnungsfläche im Vergleich zu den anderen Klappenprothesen. Die Implantation ist jedoch schwieriger und nimmt mehr Zeit in Anspruch.

Zum einen sind stentlose Prothesen im klinischen Gebrauch, die auch die porcine Aortenwurzel beinhalten, zum anderen solche, die subkoronar implantiert werden. Letztere werden sowohl vom Rind als auch vom Schwein hergestellt.

1.3.1.2.2 Homografts

Ein Homograft wird wegen eines aufwendigen Implantationsverfahren und der höheren Kosten im Vergleich zu Heterografts seltener verwendet.

Bei dieser Art des Klappenersatzes wird das Implantat einem menschlichen Spender entnommen; das Problem der Abstoßung und die Notwendigkeit einer Immunsuppression ergibt sich aufgrund der fehlenden Vaskularisierung nicht. Bereits vor dem Klappenersatz muss die benötigte Größe echokardiographisch oder mittels MRT genau bestimmt werden. Das Verfahren ist keinesfalls bei Notfalleingriffen oder bei Patienten geeignet, bei denen die Bestimmung der Aortenwurzel aus technischen Gründen nicht möglich ist. Die Implantation ist anspruchsvoll, da das Transplantat nicht auf einen Stent aufgebracht wird. Dies gilt insbesondere für Patienten mit hochgradig dilatierter Aorta. Des Weiteren ist die Verfügbarkeit passender Homografts begrenzt.

Gegenüber den gestenteten porcinen Heterografts bieten sie vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Hämodynamik sind sie diesen sogar überlegen (Doty DB, 1994). Auch die Homografts scheinen einer strukturellen Abnutzung zu unterliegen, die allerdings im Rahmen weiterer Studien noch zu bewerten ist (Grunkemeier GL und Bodnar E 1994). Zwar scheint eine längere Haltbarkeit vorzuliegen, doch verkalken die Klappen stärker eine Reoperation ist schwierig. Auch die Erstoperation ist wegen der Notwendigkeit des Wurzelersatzes mit Koronarimplantation aufwendiger (Hammermeister K et al., 2000).

1.3.1.2.3 Autografts

Ein besonderes Verfahren des Aortenklappenersatzes ist die Ross-Operation, die 1967 vom englischen Arzt Donald Ross entwickelt wurde. Bei dieser Operation wird die Pulmonalklappe als Autotransplantat an die Stelle der defekten Aortenklappe implantiert. Die Pulmonalklappe wird dann durch ein Pulmonal- oder Aortenklappen-Homograft ersetzt. Das Autograft hat den Vorteil, dass es praktisch keine Thrombogenität aufweist und bei Kindern mitwächst. Man benötigt keine Antikoagulation, das Risiko einer Endokarditis ist sehr gering. Dieses Verfahren ist bei Kindern und Jugendlichen ein von Vorteil wird bei Erwachsenen jedoch nur selten angewandt.

1.3.2 Auswahl der Klappenprothese

Bei der Auswahl der Klappenprothesen zum Aortenklappenersatz sind das Risikoprofil und die Eigenschaften der jeweiligen Prothese zu beachten. Mechanische Klappen sind zwar länger haltbar, weisen dafür aber eine höhere Thrombogenität auf. Es ist deshalb nach der Implantation der Prothese eine lebenslange Antikoagulationstherapie notwendig, womit fortwährend eine Blutungsgefahr besteht.

Die biologischen Klappenprothesen weisen eine geringe Thrombogenität auf, daher kann man auf eine lebenslange Antikoagulationstherapie verzichten. Allerdings ist bei diesen Prothesen mit einer schnelleren strukturellen Abnutzung zu rechnen.

Vorteile

Der Vorteil der biologischen Prothesen besteht in der hohen Bioverträglichkeit, die eine Antikoagulationstherapie nur für die ersten Wochen nach der Operation erfordert (Bown RO et al., 2006). Des Weiteren erzeugen sie keine störenden Klappengeräusche.

Nachteile

Nachteile der biologischen Prothesen sind:

1. Die altersabhängige Degeneration und Kalzifizierung der Klappensegel (Khan SS et al., 2001) und
2. eine relativ kleine effektive Klappenöffnungsfläche bei gestenteten Prothesen nach Implantation der Klappe (Willems TP et al., 2001).

Patienten vor dem 65. Lebensjahren sollten eine mechanische Klappe erhalten, da hier das Risiko einer Reoperation aufgrund der Abnutzung der biologischen Prothese das Risiko einer antikoagulation bedingten Blutung überwiegt. Voraussetzung ist, dass keine Kontraindikationen gegen die Antikoagulationstherapie bestehen. Außerdem spielen weitere klinische Aspekte (z.B. linksventrikuläre Funktion), operationstechnische Gesichtspunkte (Verkalkung des aortalen Anulus) sowie der Lebensstil des Patienten (z.B. Frauen mit Kinderwunsch, Leistungssportler) eine wichtige Rolle. Unter diesen Gesichtspunkte sollte bei diesen Patienten eine biologische Klappe gewählt werden (Bownow RO et al., 2006).

Trotz der Vielfalt der hier vorgestellten Prothesenarten und trotz der aufgrund von neuesten Entwicklungen teilweise deutlich überlegenen Performanz von stentlosen Heterografts, Homografts und Autografts wurden z.B. um die Jahrtausendwende noch ca. 85% der Aortenklappenersätze mit mechanischen und gestenteten biologischen Klappenprothesen durchgeführt. Hierbei entfiel auf die mechanischen Klappen ein Anteil von 60% (Akins CW, 1991) dieser ist seitdem deutlich geringer geworden (Hoffmann G et al., 2008).

1.4 Die Rolle des Patienten-Prothesen-Mismatch

1.4.1 PPM

Neben den bisher angesprochenen Problemen in Zusammenhang mit Herzklappenprothesen, z.B. Thrombogenität, Klappendegeneration oder antikoagulationsbedingte Blutungen, spielt das Patienten-Prothesen-Mismatch (PPM) eine wichtige Rolle. Dieses Phänomen entsteht aufgrund einer relativen Stenose, die die implantierte Klappenprothese verursacht, wenn sie für den Patienten zu klein bemessen wurde (Pibarot P, Dumesnil JG et al., 1999).

Die Konsequenz daraus ist, dass trotz normaler Funktion der Prothese selbst postoperativ (zu) hohe transvalvuläre Druckgradienten im Sinne einer Stenosierung auftreten. Dies geschieht vor allem bei gestenteten Aortenklappenprothesen. Im Jahr 1978 beschrieb Rahimtoola erstmals das Problem des PPM, welches nach Aortenklappenersatz entsteht: „Wenn die effektive Öffnungsfläche (EOA) einer implantierten Klappenprothese kleiner als die effektive Öffnungsfläche einer normalen nativen Klappe ist“ (Rahimtoola SH, 1978).

Klappen-Öffnungsflächenindex (EOAI)

Spätere Studien haben gezeigt, dass zur Beurteilung als Maß eines transvalvulären Druckgradienten die Körperoberfläche des Patienten eine wichtige Rolle spielt. Daraufhin wurde von Pibarot et al. der Klappen-Öffnungsflächenindex (EOAI) als Kriterium für das PPM eingeführt (Pibarot P, Dumesnil JG et al., 1999).

Der Klappen-Öffnungsflächenindex ist der einzige Parameter, der für die jeweiligen Patienten das PPM widerspiegelt. Das heißt, dass die EOA auf die Körperoberfläche bezogen wird. Hierfür werden die EOA durch die Körperoberfläche (BSA) des jeweiligen Patienten geteilt. Die Körperoberfläche wird nach der Formel von Dubois bestimmt (Dubois D, Dubois EF 1916).

1.4.2 EOAI und Definition PPM

Liegt der Klappen-Öffnungsflächenindex (EOAI) zwischen 0,65 und 0,85 cm^2/m^2 wird vom Vorliegen eines moderates PPM, bei Werten unter 0,65 cm^2/m^2 von einem schweren PPM ausgegangen. Liegt der Wert über 0,85 cm^2/m^2 , gilt das PPM als nicht signifikant oder nicht vorhanden (Pibarot P, Dumesnil JG et al., 1999).

1.4.3 Studien zur Rolle des PPM

Eine Vielzahl von Studien untersuchte die Rolle der PPM-Parameter. Zur Rolle des PPM für Morbidität und Letalität anhand der erwähnten Parameter nach Aortenklappenersatz liegen unterschiedliche Ergebnisse vor, die kontrovers diskutiert werden. So existieren Studien, deren Ergebnisse einen Einfluss auf die Letalität nahelegen, andere ergeben das Gegenteil.

Als weitere Parameter, die durch PPM beeinflusst werden können, werden genannt: der linksventrikuläre Massenrückgang nach Aortenklappenersatz, die koronare Flussreserve und auch die Lebensqualität.

1.5 Ziel der Studie

Das Ziel der vorliegenden Studie ist, zu untersuchen, ob ein Patienten-Prothesen-Mismatch (PPM) einen Einfluss auf das Überleben nach Aortenklappenersatz hat.

Dazu wurde eine Untersuchung mit 645 Patienten durchgeführt. Zur Prädiktion von PPM werden (bisher meist) auf Echodaten basierende EOA-Tabellen verwendet. Im Gegensatz dazu verwendet die vorliegende Arbeit ausschließlich direkt am Patienten gemessene EOAs.

Die Patienten wurden ca. sechs Monate postoperativ untersucht. Dabei wurden echokardiographisch Gradienten und Klappenöffnungsflächen bestimmt.

Das Patientengut wurde für die weitere Auswertung in Gruppen aufgeteilt:

- Patienten mit einem Patienten-Prothesen-Mismatch und
- Patienten ohne PPM.

Weiterhin wurde getrennt nach dem Schweregrad der PPM

- nicht vorhanden,
- moderates und
- schweres PPM.

Schließlich wurden weitere Risikofaktoren und Begleiterkrankungen einbezogen, die den Mismatch beeinflussen können.

Die konkreten Fragestellungen lauten:

Hat PPM einen Einfluss auf das Überleben nach Aortenklappenersatz?

Daraus ergeben sich noch die beiden zugehörigen Fragen: Lässt sich PPM messen statt schätzen? Welche weiteren Faktoren haben einen Einfluss auf das Überleben?

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten wurden aus dem Patientengut des Deutschen Herzzentrums München rekrutiert. Anhand der internen Datenbank der Klinik wurden 645 Patienten identifiziert, die sich dort zwischen Juli 2000 und Januar 2007 einer Aortenklappenersatz-OP mit einer biologischen Klappe unterzogen haben und nach sechs Monaten echokardiografiert wurden, um die effektive Klappenöffnungsfläche (EOA) zu evaluieren.

Diese 645 Fälle stellen das untersuchte Patientengut dar. Die präoperativen, intraoperativen und postoperativen Daten sind ebenfalls in der genannten Klinikdatenbank gespeichert. Damit liegen zur Auswertung präoperative, intraoperative und frühpostoperative Follow-Up-Daten vor sowie die Prothesentypen und -größen.

Neben den vorliegenden Daten aus der Klinikdatenbank wurden die Follow-Up-Daten der 645 Patienten zwischen Juli 2007 und Dezember 2007 aktualisiert. Dazu diente ein Fragebogen, eine telefonische Abfrage und die Analyse (interner und externer, z.B. vom Hausarzt) Patientenakten. Alle hierdurch erhobenen Daten wurden protokolliert.

Diese Informationen dienten dazu, den Überlebensstatus (lebend oder tot) zu beurteilen. Jene Patienten, bei denen sich auf diesem Weg der Überlebensstatus nicht feststellen ließ, wurden mithilfe eines Briefes über das zuständige Einwohnermeldeamt angefragt. Insgesamt konnten auf diese Weise bei 99.5% vollständige Follow-Up-Daten gesammelt werden.

Zur Erstellung der Datenbasis wurden eine Reihe klinischer Parameter definiert. Diese Parameter sind sowohl aus der Datenbank des Deutschen Herzzentrums München als auch aus den Krankenakten der Patienten entnommen worden.

2.1.1 Datenbasis

Um die gewonnenen Daten strukturiert erfassen und übersichtlich auswerten zu können, wurden gängige Tabellenkalkulationsprogramme verwandt (OpenOfficeCalc, Microsoft Excel). Zur Berechnung der nachfolgend bezeichneten relevanten Kennzahlen und Messwerte dienten, die in den genannten Software-Paketen integrierten mathematischen und statistischen Funktionen.

Im Einzelnen wurden folgende präoperative, intraoperative sowie Follow-Up-Parameter erfasst:

- Alter, Geschlecht
- Präoperative NYHA-Angaben
- COPD
- Koronare Herzerkrankung
- Diabetes mellitus
- Hyperlipidämie
- Arterielle Hypertonie
- Nikotinabusus
- Präoperative Ejektionsfraktion
- Operationsdatum
- Alter bei Operation
- Begleitoperationen:
 - koronare Bypass Operation
 - Mitral- oder Tricuspidalklappenchirurgie
 - andere Eingriffe
- Postoperative Echokardiografiedaten
- Datum des Follow-Up
- Todesdatum
- Körperoberfläche
- Klappenöffnungsflächenindex
- Vorhandensein Patienten-Prothesen-Mismatch:
 - wenn ja: Ausmaß/Grad

Herzinsuffizienz nach NYHA

Der Schweregrad der Herzinsuffizienz wurde nach dem Schema der New York Heart Association (NYHA) eingestuft. Dies geschah sowohl 2 ± 1 Tage vor der Operation, als auch $6\pm 1,2$ Monate nach der Operation.

Mit der NYHA-Klassifikation wird bei kardiologischen Patienten der klinische Gesamtstatus im Hinblick auf die körperliche Leistungsfähigkeit im Alltag beurteilt (Tabelle 1).

| |
|---|
| NYHA I: völlige Beschwerdefreiheit bei normaler körperlicher Belastung |
| NYHA II: geringe Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei normaler Belastung, Dyspnoe beim schnellerem Gehen oder Laufen |
| NYHA III: starke Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei normaler Belastung, Dyspnoe beim Treppensteigen oder längerem Gehen zu ebener Erde |
| NYHA IV: Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit selbst bei geringer Belastung oder bereits in Ruhe, Dyspnoe bereits nach kurzen Wegstrecken oder in Ruhe |

Tabelle 1: Einteilung der Herzinsuffizienz gemäß der New York Heart Association

Ejektionsfraktion

Als Ejektionsfraktion (EF) oder Auswurfsfraktion bezeichnet man den Anteil des vom Herzen bei einer Kontraktion ausgeworfenen Blutes im Verhältnis zum Gesamtvolumen der Herzkammer. Sie ist ein Maß für die Herzfunktion. In dieser Studie wird die EF wie folgt definiert:

- Scorewert von 1 entspricht einer EF $\geq 50\%$ (normale Pumpfunktion)
- Scorewert von 2 entspricht einer EF = 35-50% (mittelgradig eingeschränkte Pumpfunktion)
- Scorewert von 3 entspricht einer EF $\leq 35\%$ (schwer eingeschränkte Pumpfunktion)

2.1.2 Patienten

Im ersten Schritt wurden im genannten Zeitraum zwischen Juli 2000 und Januar 2007 in der Datenbank 657 Patienten mit biologischem Aortenklappenersatz identifiziert, die sich in den 12 Monaten nach der Operation einer echokardiografischen Nachuntersuchung unterzogen haben. Von diesen sind neun Patienten aus unbekanntem Gründen verstorben, drei Patienten konnten auch über das Einwohnermeldeamt nicht ausfindig gemacht werden. Damit verblieben 645 Patienten mit aktuellen Follow-Up-Daten.

2.1.3 Fragebogen

An die Patienten wurde ein Fragebogen mit frankiertem Rückumschlag verschickt. Der Fragebogen enthielt zum einen Fragen über die derzeitige körperliche Belastbarkeit zur Ermittlung des NYHA-Stadiums, die anhand von vier vorgeschlagenen Antworten angekreuzt werden konnten.

Weiterhin wurde um die Angabe der Adresse und Telefonnummer des Hausarztes und des Kardiologen gebeten sowie ggf. um das Einverständnis, dass diese Befunde übermitteln. Die Patienten wurden darüber hinaus aufgefordert, die derzeitige Medikation und eine eigene Einschätzung dazu anzugeben.

2.2 Konventionelle Operationstechnik

Im angegebenen Zeitraum fanden folgende Klappentypen Verwendung:

- Gestentete biologische Klappen:

Carpentier-Edwards Perimount, Medtronic Mosaic, Sorin Soprano, St. Jude Epic Supra.

- Nicht gestentete biologische Klappen:

St. Jude Toronto Root, Sorin Freedom Solo.

Die individuellen Prothesen für jeden Patienten wurden vom operierenden Chirurgen ausgewählt und implantiert.

Procedere der Operation

Im Einzelnen wurde bei den untersuchten 645 Patienten nachfolgendes Procedere eingehalten.

Vor der Implantation müssen die individuellen Risikofaktoren sowie Wünsche des Patienten berücksichtigt werden. Nach dem sehr ausführlichen Aufklärungsgespräch und der notwendigen Einverständniserklärung - nach genügender Bedenkzeit - kann die Operation erfolgen.

Die Operation wurde nach dem Abwaschen mit einem Desinfektionsmittel und der üblichen sterilen Abdeckung des Patienten begonnen. Alle Eingriffe wurden in Intubationsnarkose und unter Herstellung einer extrakorporalen Zirkulation durch Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Der Zugang zur Aortenklappe erfolgte über eine vollständige oder partielle mediane Sternotomie. Die zumeist präferierte partielle Sternotomie ist in verschiedenen Varianten möglich, die in Abhängigkeit von den anatomischen Gegebenheiten und der Erfahrung des Operateurs ausgewählt wird.

Nach der Kanülierung von Aorta und rechtem Vorhof wird die Herz-Lungen-Maschine angefahren und der Patient gekühlt. Daraufhin erfolgt die Abklemmung der Aorta und die Applikation von kalter Blutkardioplegie. Beim Vorliegen einer reinen Aortenstenose kann die Kardioplegie über den Aortenwurzelkatheter verabreicht werden. Bei mittelgradigen bis hochgradigen Aortenklappeninsuffizienzen wird die Kardioplegie direkt

über die Koronararterien verabreicht, um eine Regurgitation von Kardioplegie in den linken Ventrikel mit einer nachfolgenden Überdehnung der linken Herzkammer zu vermeiden.

Nach der Öffnung der Aorta wird die native Aortenklappe inspiziert. Danach erfolgt die Exzision der Klappensegel und, wenn nötig, eine Entkalkung des Klappenringes. Der Aortenring wird mit den vom Hersteller der Prothesen bereitgestellten Instrumenten ausgemessen und daraus die Prothesengröße bestimmt.

Im nächsten Schritt werden Klappennähte von ventrikulär nach aortal angelegt. Dann wird die ausgewählte Klappenprothese mit Teflon-armierten Einzel-U-Nähten implantiert. Nach Inspektion der Prothese wird die Aorta in Blalock-Nahttechnik (fortlaufende, atraumatische Intima-evertierende Matratzennaht) bzw. einer einfachen fortlaufenden monofilen Naht mit 4-0 Prolene verschlossen. Nach Entlüftung der Aorta wird die Aortenklammer gelöst.

Danach wird der Patient aufgewärmt, mit Erreichen der Normothermie erfolgt das Entwöhnen von der Herz-Lungen-Maschine. Das Maschinenblut wird dem Patienten transfundiert. Im nächsten Schritt erfolgen Dekanülierung und Gabe von Protamin.

Mittels einer intraoperativen transösophagealen Echokardiografie werden eine paravalvuläre Leckage und das Vorliegen von subvalvulären Stenosen ausgeschlossen. Nach Blutstillung werden Thorax-Drainagen eingelegt und ein temporärer Schrittmacher auf den rechten Ventrikel und Vorhof aufgenäht. Der Thoraxverschluss erfolgt mit in der Regel sechs bis acht einzelnen Drahtcerclagen. Die Wunde wird wie üblich schichtweise verschlossen.

2.3 Echokardiografie

Alle Patienten wurden drei bis sieben Tage vor dem Aortenklappenersatz und 6.1 ± 3.3 Monate nach der Operation echokardiografisch untersucht. Alle Untersuchungen wurden von einem erfahrenen Echokardiografen durchgeführt. Zur Untersuchung stand ein Ultraschallgerät „Image Point Hx Ultrasound System“ mit einem 2.5 MHz Transducer

(Hewlett Packard, USA) bereit.

Bei der Echokardiografie als Ultraschalldiagnostik des Herzens wurden drei Verfahren angewandt:

1. M-mode-Echokardiografie
2. B-mode-zweidimensionale (2-D) Echokardiografie
3. Doppler-Echokardiografie

Die ebenfalls mögliche dreidimensionale (3-D) Echokardiografie fand in dieser Arbeit keine Verwendung.

M-mode

Mit dem „M-mode“ (m steht für "time motion") erhält man ein eindimensionales Bild. Entlang eines Schallstrahls werden dem Schallkopf Informationen zur Tiefe übermittelt. Daraus wird das Bild erstellt. Dabei ist es auch möglich, die zeitliche Relation wiederzugeben.

B-mode

Das „B-mode“ (b für "brightness") erstellt ein zweidimensionales Bild des Herzens. Es beruht auf Helligkeitsabstufungen, die durch Reflexion von mit dem Schallkopf in ein Gewebe unterschiedlicher akustischer Durchlässigkeit abgegeben Ultraschallwellen entstehen.

Doppler

Die Einführung der Dopplertechnik ermöglichte erstmals neben der qualitativen Identifizierung auch eine Quantifizierung von Herzklappenstenosen durch die Echokardiografie (Richards KL et al., 1986 / Hatle L et al., 2001). Dieser technische Fortschritt hat zu einer weiten Verbreitung zur Beurteilung der Klappen-Hämodynamik geführt.

Die Doppler-Echokardiographie erlaubt die Bestimmung von Blutfluss-Geschwindigkeiten, aber auch von Gewebe- und Myokardgeschwindigkeiten. Beim Auftreffen des Ultraschallsignals auf sich bewegende Erythrozyten ändert sich die gemessene Schallgeschwindigkeit, auf diese Weise kann der Blutfluss beurteilt werden. Man differenziert die pulse wave (pw) von der continuous wave (cw).

pw/cw

Bei der pw kann man mittels abwechselndem Senden und Empfangen eines Schallsignals den Blutfluss lokalisiert messen. Bei der cw hingegen werden durch einen kontinuierlichen Schallstrahl größere Blutflussänderungen entlang der gesamten Schallstrahlrichtung registriert, dies wird in Abhängigkeit der Zeit dokumentiert.

Farb-Doppler

Ein in der Kardiologie regelmäßig verwendetes Verfahren ist die Farb-Doppler-Echokardiografie, die die intrakardialen Flüsse im 2D-Bild darstellt. Die rote Farbe entspricht hierbei einem Fluss auf den Schallkopf zu, wohingegen die blaue einen Fluss vom Schallkopf weg anzeigt (Kurowski V, 2004).

Der Schallkopf wird auf verschiedene Weise auf den Thorax zur Untersuchung platziert. Man unterscheidet unter anderem die parasternale lange und kurze Achse von der apikalen Darstellung (Shapiro LM und Kenny A, 2001).

Holen et al. (1976) benutzten erstmals die modifizierte Bernoulli-Gleichung, um den Druckgradienten über eine Herzklappe aus dem Flussgeschwindigkeitsprofil der Doppelmessung zu berechnen. Der maximale und der mittlere systolische Druckgradient (MPGs) in der linken Herzkammer (LVOT), gemessen 1 cm unter der Klappe, werden in einer apikalen drei oder fünf Kammeransicht dargestellt.

Für die LVOT-Messungen wurde bei diesen Patienten der pulsierende Wellendoppler und für die Klappenmessungen der kontinuierliche Wellendoppler benutzt. Bei Vorliegen eines Sinus-Rhythmus wurden die besten drei Messungen gemittelt. Im Falle von Patienten mit Vorhofflimmern wurden mindestens fünf der besten Messungen gemittelt.

2.4 Echokardiografische Beurteilung von Aortenklappenprothesen

2.4.1 Öffnungsfläche nach der Kontinuitätsgleichung (EOA)

Die Verwendung der Kontinuitätsgleichung wurde analog zur Gorlin-Formel bei der invasiven Messung eingeführt, die Gorlin-Formel ist aufgrund praktischer Ungenauigkeiten nicht so präzise (Gorlin R et al., 1951 / Rifkin RD, 2000 / Blais C et al., 2001).

Die Öffnungsfläche wird aus der Fläche des links-ventrikulären Ausflusstraktes und der prä- und postvalvulären Flussgeschwindigkeit berechnet.

$$EOA = \left(\frac{LVOT}{2}\right)^2 * \pi * \left(\frac{VTI_{LVOT}}{VTI_{Klappe}}\right)$$

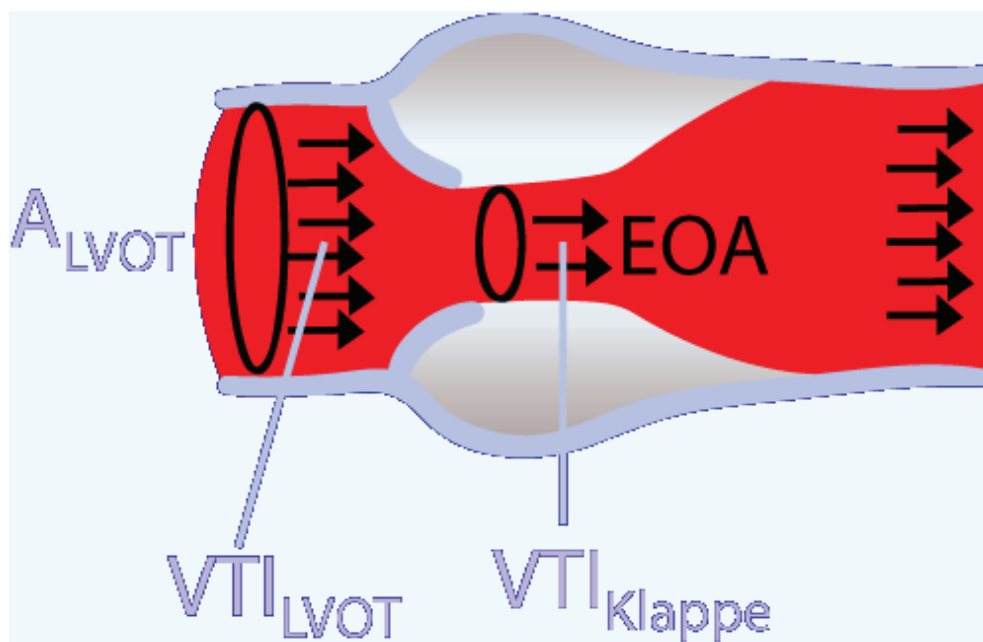


Abbildung 3: Schema zur EOA

LVOT: Fläche des linksventrikulären Ausflusstraktes; VTI_{LVOT} : Geschwindigkeits-Zeit-Integral der Strömung im linksventrikulären Ausflusstrakt; VTI_{Klappe} : Geschwindigkeits-

Zeit-Integral der Strömung über der Aortenklappe.

Die mit dieser Methode bestimmten Klappenöffnungsflächen zeigen für Aorten-Klappenstenosen gute Übereinstimmung mit den Resultaten der bereits erwähnten Gorlin-Formel.

2.4.2 Klappenöffnungsflächenindex (EOAI)

Der transvalvuläre Druckgradient erklärt sich im Wesentlichen durch das Herzzeitvolumen und die für den Blutfluss bereitgestellte Klappenöffnungsfläche. Das Herzzeitvolumen in Ruhe korreliert wiederum sehr gut mit der Körperoberfläche des Patienten. So entsteht als Verhältnis zwischen effektiver Klappenöffnungsfläche (EOA) zu Körperoberfläche (BSA) der Klappenöffnungsflächenindex (EOAI).

Der Klappenöffnungsflächenindex (EOAI) ist demzufolge wie folgt definiert:

"effektive Klappenöffnungsfläche (EOA) pro Körperoberfläche"

und erlaubt eine Aussage darüber, ob ein Patienten-Prothesen-Mismatch vorliegt.

$$EOAI = \left(\frac{\text{Klappenöffnungsfläche}(EOA)}{\text{Körperoberfläche}(BSA)} \right) \leq 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$$

Die Körperoberfläche wurde nach der Formel von Du Bois bestimmt.

$$\text{Körperoberfläche} = 0,007184 * \text{Größe}(cm)^{0,725} * \text{Gewicht}(kg)^{0,425}$$

2.5 Definition des „Patienten-Prothesen-Mismatch (PPM)“

Zur Bestimmung bzw. Definition, ob ein PPM vorliegt, greifen wir in dieser Arbeit auf die gängige Definition nach Pibarot und Dumesnil (Blais C et al., 2003) zurück, der den Klappenöffnungsflächenindex (EOAI) als Kriterium von PPM einführt. Danach gilt:

| | |
|---------------------|--|
| Kein Mismatch: | EOA Index $> 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ |
| Moderates Mismatch: | EOA Index = $0,65\text{-}0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ |
| Schweres Mismatch: | EOA Index $< 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ |

Liegt der Klappenöffnungsflächenindex (EOAI) zwischen $0,65$ und $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ wird vom Vorliegen eines moderates PPM, ein Wert unter $0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ BSA wird als schwerer PPM bezeichnet. Liegt der Wert über $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ BSA, spricht man von einem nicht signifikanten PPM oder keinem PPM.

2.6 Statistische Analyse

2.6.1 Deskriptive Analyse

Zur statistischen Analyse verwendeten wir das Programm SPSS Version 16.0. Zur deskriptiven Statistik dienten absolute und prozentuale Häufigkeiten sowie Mittelwerte \pm Standardabweichung.

2.6.2 Signifikanz

Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz von Unterschieden zwischen den Gruppen setzten wir den Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen ein. Um den Einfluss der Risikofaktoren, Begleiterkrankungen und des Patienten-Prothesen-Mismatch auf die Überlebensrate zu untersuchen, wurde eine multifaktorielle, multivariate Varianzanalyse durchgeführt. P-Werte kleiner als $0,05$ ($p < 0,05$) wurden wie üblich als signifikant eingeschätzt.

2.6.3 Überlebenskurven

Das Überleben der Patienten sowohl mit und ohne Mismatch bzw. mit moderatem und

schwerem PPM und PPM Gruppen wurde mittels Kaplan-Meier-Überlebensanalyse und Differenz zwischen den Gruppen mittels "log-rang-Test" überprüft. Alle statistischen Tests entsprechen den üblichen Methoden, siehe dazu z.B. Hüsler und Zimmermann (1993).

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

Es wurden 645 Patienten nachuntersucht, die zwischen Juli 2000 und Januar 2007 am Deutschen Herzzentrum München einem Aortenklappenersatz mit biologischen Klappenprothesen erhielten. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Anzahl der Patienten, das durchschnittliche Operationsalter, die Geschlechterverteilung und die Überlebensrate.

Die Tabelle zeigt ebenso die Anzahl der Patienten mit ihren Risikofaktoren (Nikotinabusus, Hyperlipidämie, präoperative Einschätzung nach NYHA, präoperative EF) und Begleiterkrankungen (Diabetes, COPD, arterielle Hypertonie, KHK), die gemäß den übereinstimmenden Literaturangaben für das Überleben eine Rolle spielen können. Dabei sind jeweils sowohl die absoluten Häufigkeiten als auch die prozentualen Häufigkeiten angegeben.

| Parameter | Häufigkeit absolut | Häufigkeit % |
|-----------------------------|--------------------------|----------------|
| Anzahl der Patienten | 645 | |
| Operationsalter (in Jahren) | 72,3±7,6 | |
| Geschlecht | 281 Frauen 364 Männer | 43,6% 56,4% |
| COPD | 88 | 13,6% |
| Koronare Herzerkrankung | 340 | 52,7% |
| Diabetes mellitus | 159 | 24,7% |
| Hyperlipidämie | 431 | 66,8% |
| Nikotinabusus | 164 | 25,4% |
| Arterielle Hypertension | 523 | 81,1% |
| präopNYHA | | |
| 1 | 16 | 2,5% |
| 2 | 188 | 29,1% |
| 3 | 420 | 65,1% |

| | | |
|------------------------------------|-----|-------|
| 4 | 21 | 3,3% |
| Präoperative Auswurfsfraktion EF | | |
| > 50% | 498 | 77,2% |
| 35-50% | 117 | 18,1% |
| < 35% | 26 | 4,0% |
| zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung | | |
| lebend | 590 | 91,5% |
| tot | 52 | 8,1% |

Tabelle 2: Präoperative Risikofaktoren und Begleiterkrankungen

Abkürzungen: COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; präopNYHA: präoperative Herzinsuffizienzklassifikation nach New York Heart Association; präopEF: präoperative Auswurfsfraktion des linken Ventrikels

3.2 Alters- und Geschlechtsverteilung zum Operationszeitpunkt

Das Alter zum Operationszeitpunkt lag zwischen 35 und 90 Jahren, das durchschnittliche Patientenalter lag bei $72,3 \pm 7,6$ Jahren; der Median bei 72,27 Jahren.

Von den insgesamt 645 operierten Patienten waren 281 (43,6%) weiblich und 364 (56,4%) männlich. Aus der Abbildung 4 wird deutlich, dass der Anteil der männlichen Patienten unter 60 Jahren weniger als 5% beträgt, der Anteil der über 60-Jährigen dagegen mehr als 95%, mit einem absoluten Maximum in der Altersgruppe der 70-80-Jährigen.

Abbildung 5 zeigt für die 364 weiblichen Patienten ein ganz analoges Bild.

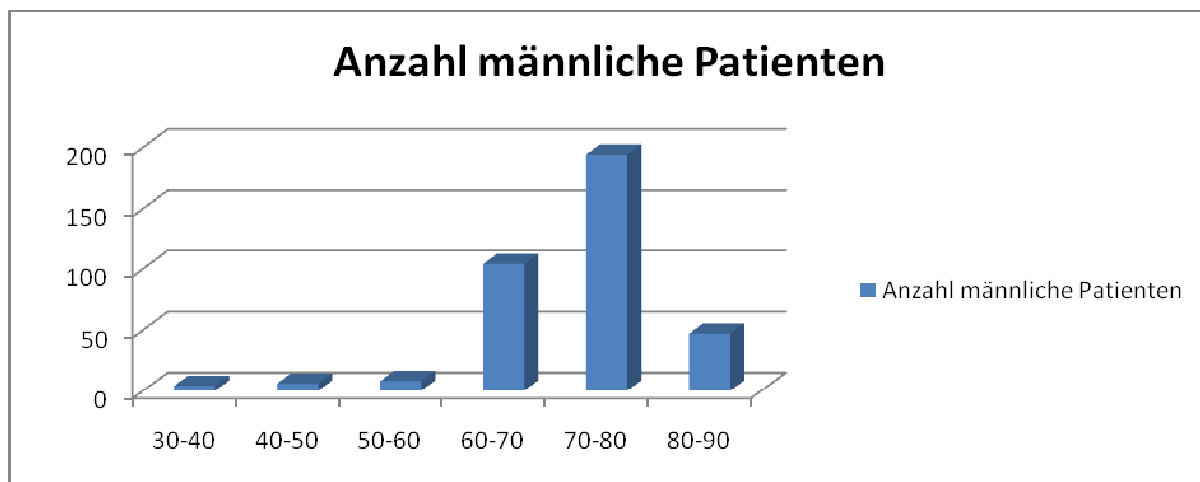


Abbildung 4: Altersverteilung der männlichen Patienten

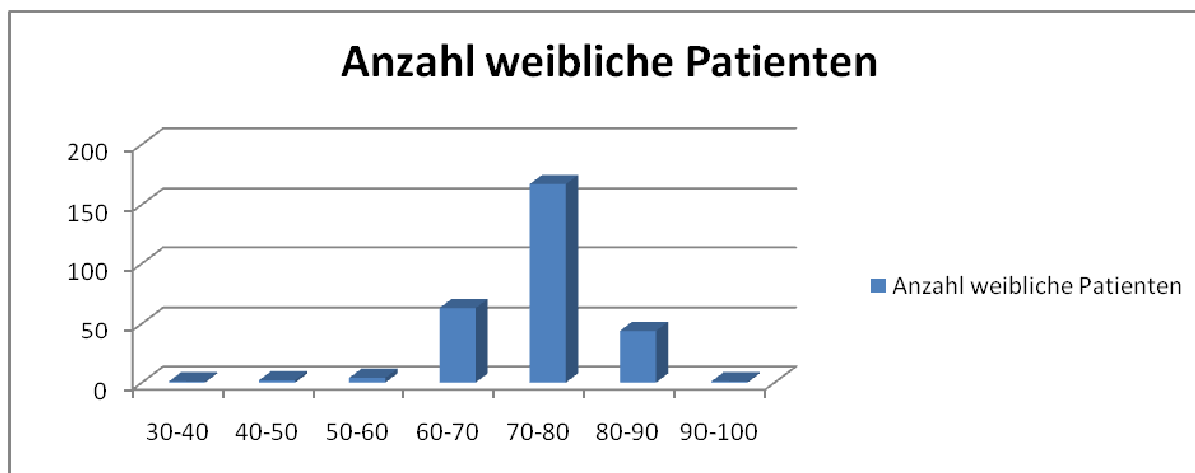


Abbildung 5: Altersverteilung der weiblichen Patienten

3.3 Intraoperative Daten

Die Charakterisierung der Patienten mit ihren präoperativen bzw. intraoperativen Daten ist in folgender Tabelle zusammengestellt:

| | |
|---|-------------|
| Parameter | |
| Anzahl der Patienten | 645 |
| Intraoperativ zusätzlich: | |
| Koronare Bypass Operation | 223 (34,6%) |
| Mitral- und/oder tricuspидale Maßnahmen | 7 (1,1%) |
| Andere | 42 (6,5%) |

Tabelle 3: Intraoperative Befunde des Patientenkollektivs

3.4 Inzidenz von PPM

Die Postoperative echokardiografische Messung des EOAI ergab eine Häufigkeit von PPM von 256 Patienten (39,7%), bei 389 Patienten (60,3%) lag kein PPM vor. Bei 175 Patienten (21,1%) lag ein moderates/mittelgradiges und bei 81 Patienten (12,6%) lag ein schweres PPM vor.

3.5 Demografische und präoperative Daten bei Patienten mit und ohne PPM

Die folgende Tabelle 4 zeigt die Parameter der Patienten mit Bioprothesen abhängig vom Vorliegen eines PPM.

Die Tabelle zeigt, ob die Parameter wie Alter oder Geschlecht bei den Patienten mit oder ohne PPM unterschiedlich verteilt sind und ob der Unterschied signifikant ist (P-Wert).

Die Anzahl der weiblichen Patienten ohne PPM beträgt 150 von insgesamt 389 ohne PPM (38,9%), die der männlichen Patienten ohne PPM 239 von 389 (61,4%).

Die 131 weiblichen Patienten bilden mit 51,2% den größeren Anteil mit PPM als die 125 männlichen (48,8%). Dieser Unterschied war signifikant mit einem Wert von 0,002.

Die Anzahl der an Diabetes mellitus erkrankten Patienten beläuft sich auf 78 von 256 (30,5%) mit PPM, ohne PPM 81 von 387 (20,9%) ($p=0,007$).

Es lässt sich erkennen, dass der Parameter "Geschlecht" die höchste Signifikanz besitzt ($p=0,002$), nachfolgend der Parameter Diabetes mellitus ($p=0,007$). Bei einigen Parametern liegen nicht zu allen Patienten Daten vor.

| Parameter | kein PPM | mit PPM | P |
|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------|
| Anzahl der Patienten (n=645) | 389 (60,3 %) | 256 (39,7 %) | |
| Alter bei OP (in Jahren) | 72,3±7,9 | 72,3±7,5 | 0,946 |
| Geschlecht | | | |
| weiblich (n=281) | 150 (38,6%) | 131 (51,2%) | 0,002 |
| männlich (n=364) | 239 (61,4%) | 125 (48,8%) | |
| präopNYHA | n=389 | n=256 | 0,298 |
| I | 8 (2,1%) | 8 (3,1%) | |
| II | 123 (31,6%) | 65 (25,4%) | |
| III | 247 (63,5%) | 173 (67,6%) | |
| IV | 11 (2,8%) | 10 (3,9%) | |
| COPD | n=388 | n=256 | 0,907 |
| nicht vorhanden | 334 (86,1%) | 222 (86,7%) | |
| vorhanden | 54 (13,9%) (Fehlwert n=1) | 34 (13,3%) | |
| KHK | n=388 | n=256 | 0,375 |
| nicht vorhanden | 189 (48,7%) | 115 (44,9%) | |
| vorhanden | 199 (51,3%) (Fehlwert n=1) | 141 (55,1%) | |
| Diabetes mellitus | n=387 | n=256 | 0,007 |
| nicht vorhanden | 306 (79,1%) | 178 (69,5%) | |
| vorhanden | 81 (20,9%) (Fehlwert n=2) | 78 (30,5%) | |
| Hyperlipidämie | n=388 | n=256 | 0,864 |
| nicht vorhanden | 127 (32,7%) | 86 (33,6%) | |
| vorhanden | 261 (67,3%) (Fehlwert n=1) | 170 (66,4%) | |
| Nikotinabusus | n=388 | n=255 | 0,269 |
| nicht vorhanden | 283 (72,9%) | 196 (76,9%) | |
| vorhanden | 105 (27,1%) (Fehlwert n=1) | 59 (23,1%) (Fehlwert n=1) | |

| | | | |
|---|-----------------------------|------------------------------|-------|
| arterielle Hypertonie nicht vorhanden | n=389 75 (19,3%) | n=256 47 (18,4%) | 0,837 |
| vorhanden | 314 (80,7%) | 209 (81,6%) | |
| präopEF | n=385 | n=256 | 0,806 |
| 1 | 301 (78,2%) | 197 (77%) | |
| 2 | 70 (18,2%) | 47 (18,4%) | |
| 3 | 14 (3,6%) (Fehlwert n=4) | 12 (4,7%) | |
| Überleben zum Nachbeobach- tungs-zeitpunkt | | | 0,138 |
| lebend | 362 (93,3%) | 228 (89,8%) | |
| verstorben | 26 (6,7%) (Fehlwert n=1) | 26 (10,2%) (Fehlwert n=2) | |

Tabelle 4: Abhängigkeit des PPM von klinischen Parametern

Abkürzungen: COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; präopNYHA: präoperative Herzinsuffizienzklassifikation nach New York Heart Association; präopEF: präoperative Auswurfsfraktion des linken Ventrikels

Während das Vorliegen eines Diabetes mellitus und weibliches Geschlecht statistisch hochsignifikante Werte in Bezug auf das Vorhandensein von PPM zeigen, gilt für alle anderen Faktoren folgendes: präoperative NYHA, COPD, KHE, Hyperlipidämie, Nikotin, arterielle Hypertonie sowie präoperative Ejektion sind nicht signifikant mit dem Vorliegen eines PPM korreliert.

Tabelle 5 gibt die Anzahl der Patienten in der jeweiligen PPM-Schweregruppe an (n=645). 389 Patienten (60,3%) haben kein relevantes, 175 Patienten (27,1%) haben ein mittelgradiges/moderates und 81 Patienten (12,6%) haben ein hochgradiges PPM. Das durchschnittliche Alter in den PPM-Gruppen war etwa gleich.

Im Vergleich zur Tabelle 4 hat Tabelle 5 eine Spalte mehr: während die Spalte "kein PPM" unverändert ist, teilen sich die Daten "mit PPM" in Tabelle 5 in die Spalten "moderates PPM" und "schweres PPM" auf.

| Parameter | Kein PPM | Moderates PPM | Schweres PPM | P |
|-----------------------|-------------------------------|---------------|--------------|-------|
| Patienten (n=645) | 389 | 175 | 81 | |
| Alter bei OP (Jahre) | 72,3±7,9 | 72,4±7,6 | 72,0±8,6 | 0,946 |
| Geschlecht | | | | |
| weiblich | 150 (38,6%) | 89 (50,9%) | 42 (51,9%) | 0,007 |
| männlich | 239 (61,4%) | 86 (49,1%) | 39 (48,1%) | |
| präopNYHA | n=389 | n=175 | n=81 | |
| I | 8 (2,1%) | 7 (4%) | 1 (1,2%) | 0,102 |
| II | 123 (31,6%) | 51 (29,1%) | 14 (17,3%) | |
| III | 247 (63,5%) | 110 (62,9%) | 63 (77,8%) | |
| IV | 11 (2,8%) | 7 (4%) | 3 (3,7%) | |
| COPD | n=388 | n=175 | n=81 | |
| nicht vorhanden | 334 (86,1%) | 152 (86,9%) | 70 (86,4%) | 0,986 |
| vorhanden | 54 (13,9%) (Fehlwert n=1) | 23 (13,1%) | 11 (13,6%) | |
| KHE | n=388 | n=175 | n=81 | |
| nicht vorhanden | 189 (48,7%) | 78 (44,6%) | 37 (45,7%) | 0,639 |
| vorhanden | 199 (51,3%) (Fehlwert n=1) | 97 (55,4%) | 44 (54,3%) | |
| Diabetes | n=387 | n=175 | n=81 | |
| nicht vorhanden | 306 (79,1%) | 121 (69,1%) | 57 (70,4%) | 0,023 |
| vorhanden | 81 (20,9%) (Fehlwert n=2) | 54 (30,9%) | 24 (29,6%) | |
| Hyperlipidämie | n=388 | n=118 | n=81 | |
| nicht vorhanden | 127 (32,7%) | 57 (32,6%) | 29 (35,8%) | 0,863 |
| vorhanden | 261 (67,3%) (Fehlwert n=1) | 118 (67,4%) | 52 (64,2%) | |
| Nikotinabusus | n=388 | n=175 | n=80 | |
| nicht vorhanden | 283 (72,9%) | 138 (78,9%) | 58 (72,5%) | 0,296 |
| vorhanden | 105 (27,1%) | 37 (21,1%) | 22 (27,5%) | |
| arterielle Hypertonie | n=389 | n=175 | n=81 | |

| | | | | |
|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------|-------|
| nicht vorhanden | 75 (19,3%) | 24 (13,7%) | 23 (28,4%) | 0,019 |
| vorhanden | 314 (80,7%) | 151 (86,3%) | 58 (71,6%) | |
| präopEF | n=385 | n=175 | n=81 | 0,892 |
| 1 | 301 (78,2%) | 136 (77,7%) | 61 (75,3%) | |
| 2 | 70 (18,2%) | 32 (18,3%) | 15 (18,5%) | |
| 3 | 14 (3,6%) (Fehlwert n=1) | 7 (4%) | 5 (6,2%) | |
| Überleben zum Stichtag | | | | 0,101 |
| lebend | 362 (93,3%) | 158 (91,3%) | 70 (86,4%) | |
| verstorben | 26 (6,7%) (Fehlwert n=1) | 15 (8,7%) (Fehlwert n=2) | 11 (13,6%) | |

Tabelle 5: Abhängigkeit der PPM-Schweregrade von klinischen Parametern

Die Frauen bilden den größeren Anteil der Patienten mit schweren PPM mit 52%, wogegen die Männer mit 61% den größeren Teil der Patienten mit leichten PPM darstellen. Die Geschlechterverteilung in den jeweiligen PPM-Gruppen ist mit einem p von 0,007 deutlich signifikant unterschiedlich.

Ein Diabetes mellitus Erkrankung liegt bei 81 (20,9%) Patienten mit leichtem PPM vor, bei 54 (30,9%) Patienten mit moderatem PPM und bei 24 (29,6%) Patienten mit schwerem PPM. Damit haben Patienten mit moderatem und schweren PPM signifikant häufiger einen Diabetes mellitus ($p=0,023$).

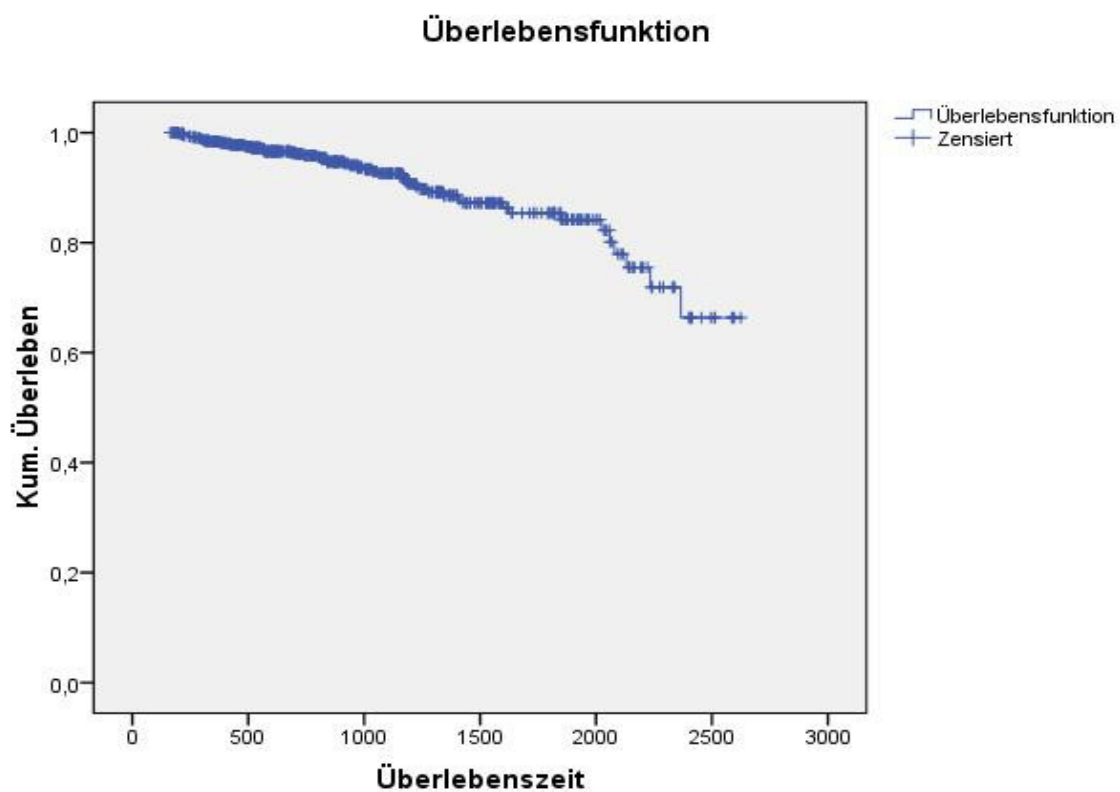
Eine arterielle Hypertonie liegt bei 314 (80,7%) Patienten ohne signifikantes PPM vor, bei 151 (86,3%) mit moderatem PPM und bei 58 (71,6%) Patienten mit schwerem PPM. Daraus lässt sich ein signifikanter ($p=0,019$) Einfluss der Variable Hypertonie berechnen.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung sind 26, 15 bzw. 11 Patienten ohne, mit moderatem bzw. mit schwerem PPM verstorben. Das entspricht 6,7%, 8,7% bzw. 13,6%. Diese Werte sind allerdings mit $p=0,101$ nicht signifikant unterschiedlich.

3.6 Univariate Überlebenszeitanalyse mit Kaplan-Meier-Kurven

3.6.1 Überleben aller Patienten

In der folgenden Abbildung wird die Überlebenszeit aller Patienten abgebildet, die Zeit wird dabei in Tagen angegeben.



N=642 (92,1% = 591 zensiert)

Abbildung 6: Überlebenszeit aller Patienten, Zeit in Tagen angegeben (5-Jahres-Überleben)

3.6.2 Faktoren mit signifikanten Unterschied auf das Überleben

3.6.2.1 Einfluss des Diabetes mellitus auf die Überlebensrate

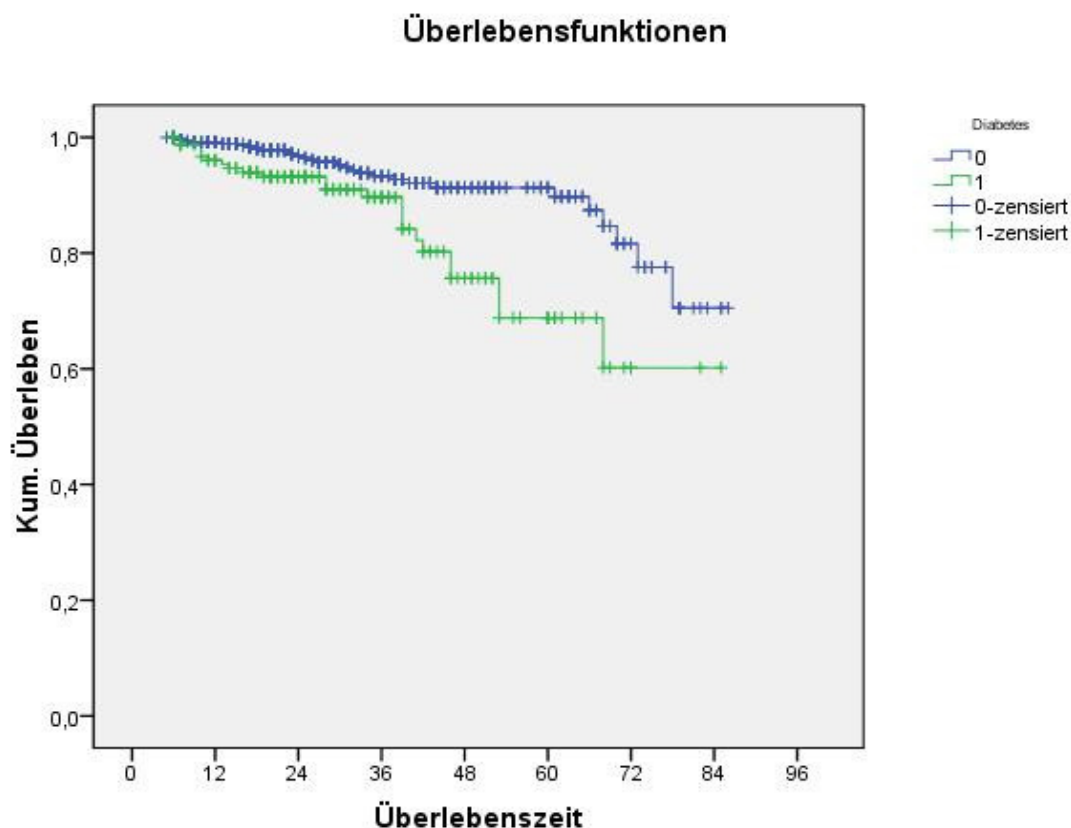
Von den 483 Patienten, die keinen Diabetes mellitus haben, sind 29 im Verlauf verstorben. Dagegen gibt es 23 verstorbene Patienten von insgesamt 158 Patienten mit Diabetes mellitus. Diese Zahlen verdeutlichen die höhere Todesrate bei Patienten mit Diabetes.

In der Tabelle 6 zeigt sich, dass sich bei den Patienten ohne Diabetes die Überlebensrate von 99,6% nach 6 Monaten auf 98,9% nach 5 Jahren verringert, während sie sich bei Patienten mit Diabetes mellitus von 98,7% nach 6 Monaten auf deutlich geringere 93,2% nach 5 Jahren entwickelt. Statistisch zeigt sich, dass ein vorliegender Diabetes einen hochsignifikanten Einfluss (RR: 2,54; KI: 1,46-4,43; $p < 0,001$) auf die Überlebensrate besitzt.

| Variable | Ausprägung | Überlebenszeit | | | | Mittlere Überlebenszeit | P-Wert (log-Rang Test) |
|----------|------------|----------------|--------|---------|---------|-------------------------------|------------------------|
| | | 6 Mon. | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre | | |
| Diabetes | 0 (nein) | 99.6% | 99.4% | 99.1% | 98.9% | 78±1.5 95%KI: 0.75-0.81 | <0.001 |
| | 1 (ja) | 98.7% | 96.1% | 93.2% | 93.2% | 68.3±3.1 95% KI: 0.67-0.75 | |

Tabelle 6: Abhängigkeit der Überlebenszeit bei Diabetes mellitus

Die dazugehörige Abbildung 7 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patienten mit und ohne Diabetes mellitus; die Angabe der Zeit erfolgt in Monaten.



(Ausprägung 0: **N=483**, davon 454 zensiert) und mit Diabetes mellitus (Ausprägung 1: **N=158**, davon 135 zensiert), Überlebenszeit in Monaten

Abbildung 7: Überlebenskurve bei Diabetes mellitus

3.6.2.2 Einfluss der präoperativen Ejektionsfraktion auf die Überlebensrate

Die präoperative Auswurfsfraktion des linken Ventrikels hat einen statistisch deutlich signifikanten Einfluss auf das Überleben (RR: 2,17; 95% KI: 1,47-3,22; $p < 0,001$). In der Gruppe mit einer EF $\geq 50\%$ sind 31 von 496 Patienten im Verlauf verstorben. In der zweiten Gruppe mit einer EF von 35%-50% sind 14 von 117 Patienten verstorben. Die dritte Gruppe (EF: $\leq 35\%$) schließlich umfasst 25 Patienten, von denen sieben verstorben sind.

Aus Tabelle 7 ist zu entnehmen, dass sich bei Patienten mit guter präoperativer EF (Ausprägung 1) die Überlebensrate von 99,8% nach 6 Monaten auf 98,5% nach 5 Jahren verringert; bei Patienten mit mittelmäßiger präoperativer EF (Ausprägung 2) von

99% nach 6 Monaten auf 87,5% nach 5 Jahren. Bei Patienten mit schlechter präoperativer EF (Ausprägung 3) sank die Überlebensrate von 92% nach 6 Monaten auf 0% nach 5 Jahren.

| Variable | Ausprägung | Überlebenszeit | | | | Mittlere Überlebenszeit | P-Wert (log-Rang Test) |
|----------|------------|----------------|--------|---------|---------|-------------------------------|---------------------------|
| | | 6 Mon. | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre | | |
| präop EF | 1 | 99.8% | 99.4% | 98.5% | 98.5% | 77.9±1.5 95%KI: 0.75-0.80 | p<0.001 |
| | 2 | 99% | 98% | 95.5% | 87.5% | 67.3±2.7 95% KI: 0.62-0.73 | |
| | 3 | 92% | 86.6% | 0% | 0% | 43.8±3.3 95% KI: 0.37-0.50 | |

Tabelle 7: Abhängigkeit der Überlebenszeit bei präoperativer Auswurfsfraktion des linken Ventrikels

Abbildung 8 zeigt die entsprechenden Kaplan-Meier-Überlebenskurven der präoperativen Auswurfsfraktion des linken Ventrikels (EF).

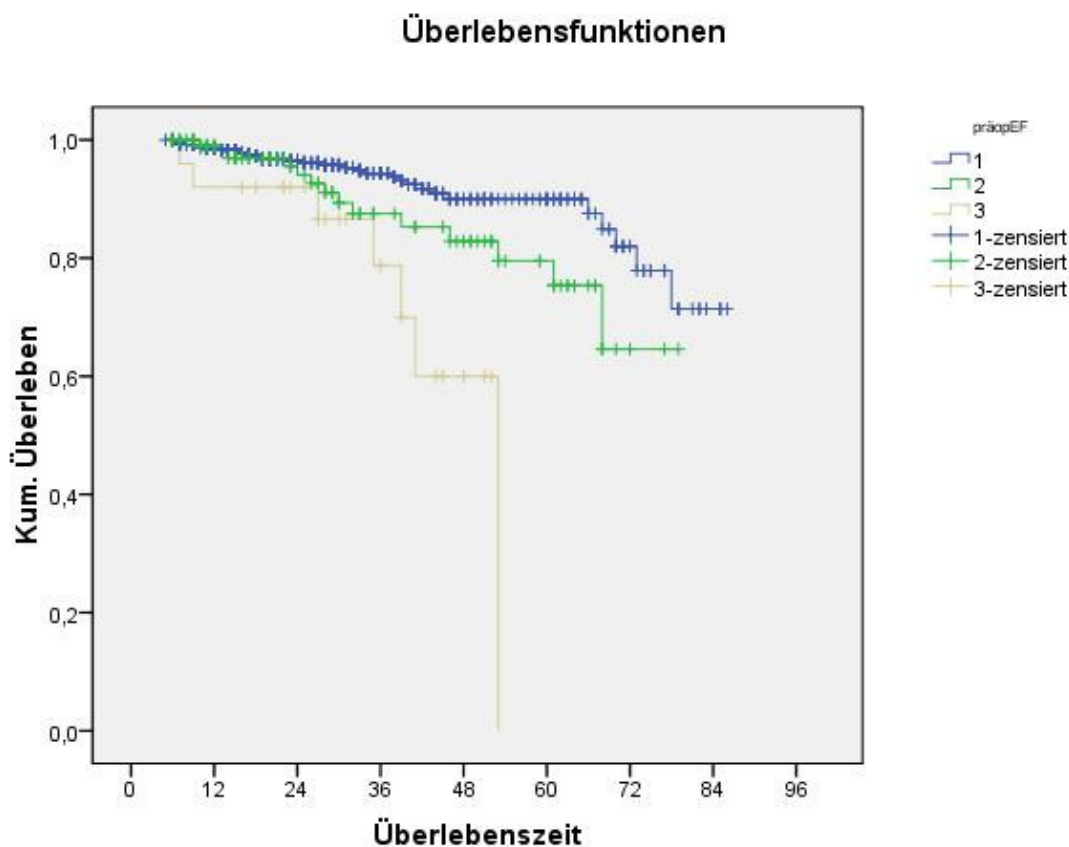


Abbildung 8: Überlebenskurve abhängig von der präoperativen Auswurfsfraktion des linken Ventrikels (EF)

Ausprägung 1: Gute präoperative EF (**N=496**, davon 465 zensiert)

Ausprägung 2: Mittelmäßige präoperative EF (**N=117**, davon 103 zensiert)

Ausprägung 3: Schlechte präoperative EF (**N=25**, davon 18 zensiert)

Überlebenszeit in Monaten

3.6.2.3 Einfluss der KHK auf die Überlebensrate

Die koronare Herzerkrankung (KHK) als Begleiterkrankung zeigt einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben (RR: 2,56; 95% KI:1,34-4,09; $p=0,003$). Insgesamt wurden 338 Patienten mit KHK erfasst, davon sind 39 Patienten verstorben, von den 304 Patienten ohne KHK 13 Patienten.

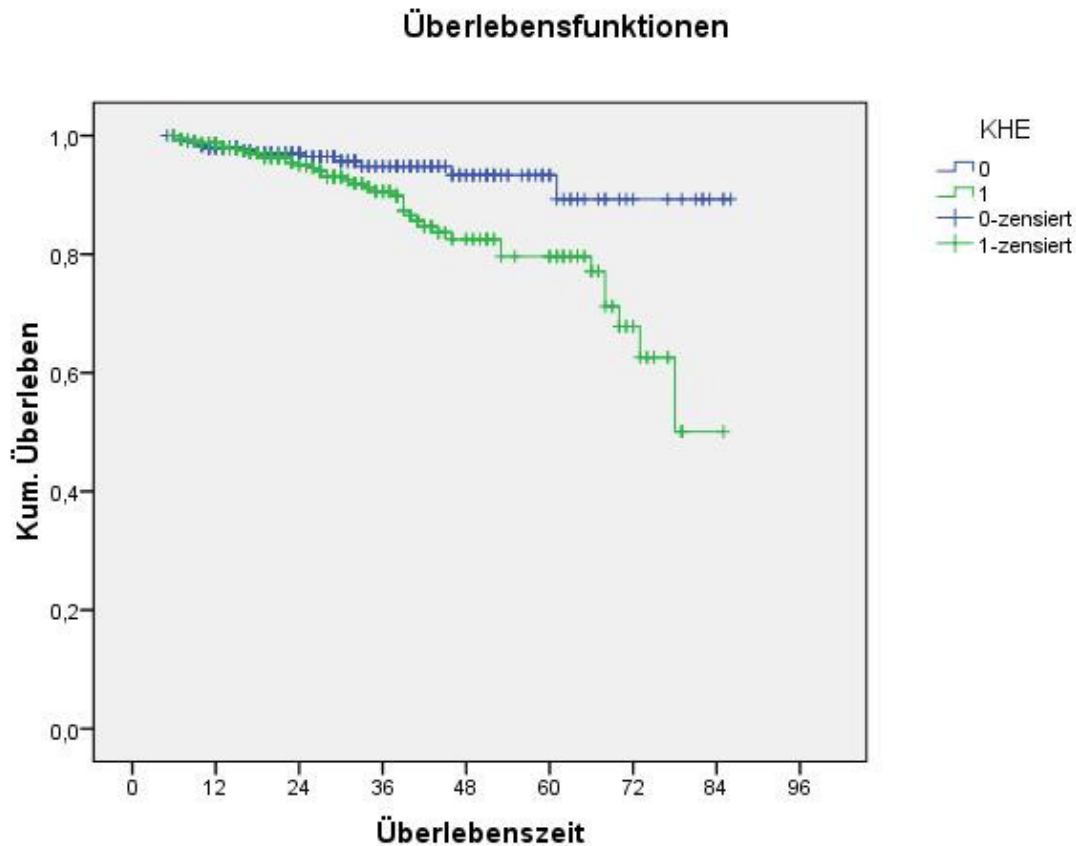
In der Tabelle 8 zeigt sich, dass sich bei den Patienten ohne KHK die mittlere Überlebensrate von 99,3% nach 6 Monaten auf 93,9% nach 5 Jahren verringert, bei den Pati-

enten mit KHK von 99,7% nach 6 Monaten auf 77,1%. Das Überleben zeigte einen signifikanten Unterschied (RR: 2,56; 95% KI: 1,340-4,904; $p=0,003$).

| Variable | Ausprägung | Überlebenszeit | | | | Mittlere Überlebenszeit | P-Wert (log-Rang Test) |
|----------|------------|----------------|--------|---------|---------|------------------------------|------------------------------|
| | | 6 Mon. | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre | | |
| KHK | 0 | 99.3% | 97,5% | 96,3% | 93.9% | 81.3±1.5 95%KI: 0.78-0.84 | 0.003 |
| | 1 | 99.7% | 95,5% | 84.9% | 77,1% | 71±2.02 95% KI: 0.67-0.75 | |

Tabelle 8: Abhängigkeit der Überlebenszeit bei KHK

Die Abbildung 9 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patienten mit und ohne KHK.



Ausprägung 0 = nein **N=304**, davon 291 zensiert, 1 = ja **N=338**, davon 299

Zensiert, Überlebenszeit in Monaten

Abbildung 9: Überlebenskurve abhängig vom Vorliegen einer koronaren Herz-
Erkrankung (KHK)

3.6.2.4 Einfluss der COPD auf die Überlebensrate

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung zeigt einen signifikanten Einfluss auf das Überleben (RR: 2,02; 95% KI: 1,06-3,86; $p=0,05$). In der untersuchten Gruppe befanden sich 88 Patienten mit COPD, von denen zwölf verstorben sind; von den 554 ohne COPD 40 Patienten.

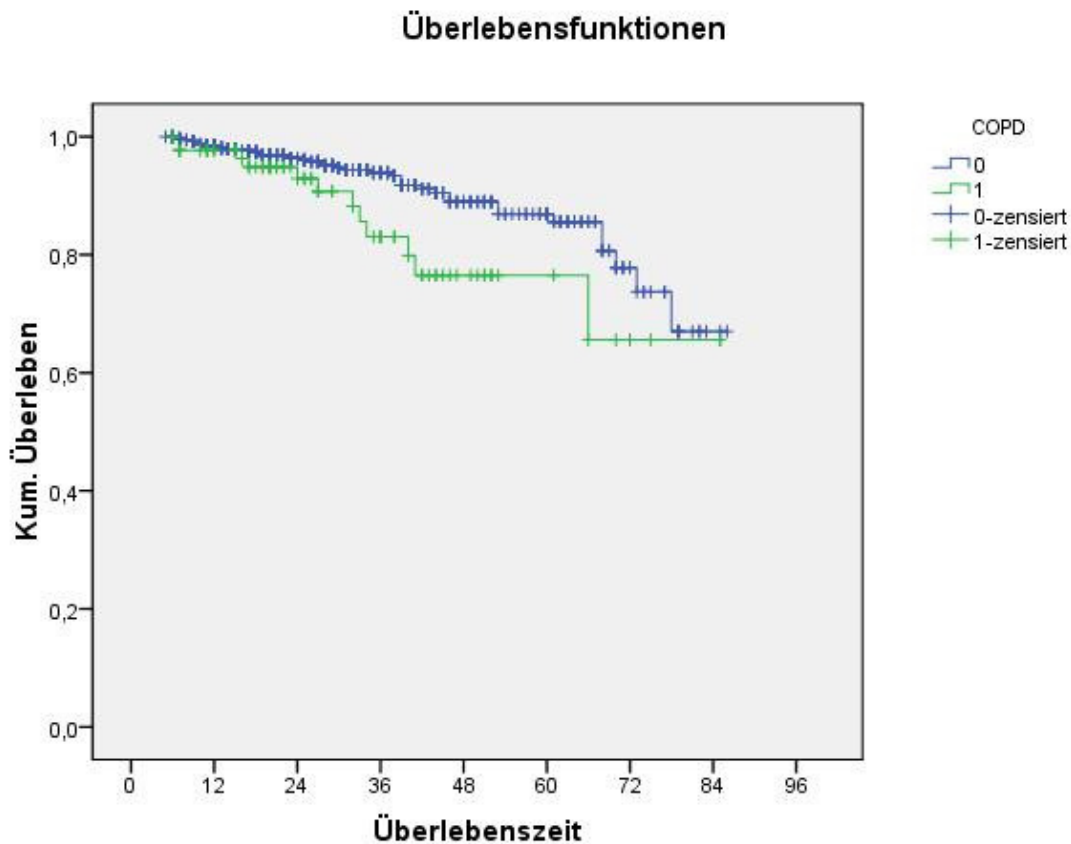
In der Tabelle 9 zeigt sich, dass sich bei Patienten ohne COPD die Überlebensrate von 98,8% nach 6 Monaten auf 98,5% nach 5 Jahren verringert, während sie sich bei Patienten mit COPD von 97,6% nach 6 Monaten auf 76,7% nach 5 Jahren verringert. Das

Überleben der Patienten ist hinsichtlich des Vorliegens von COPD signifikant unterschiedlich (RR: 2,025; 95% KI: 1,060-3,86; $p=0,026$).

| Variable | Ausprägung | Überlebenszeit | | | | Mittlere Überlebenszeit | P-Wert (log-Rang Test) |
|----------|------------------------|----------------|--------|---------|---------|--------------------------------|------------------------------|
| | | 6 Mon. | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre | | |
| COPD | 0 (nicht vorhanden) | 99.8% | 99.6% | 98.9% | 98.5% | 76.4±1.52 95%KI: 0.73-0.79 | 0.026 |
| | 1 (vorhan- den) | 97.6% | 97.6% | 92.8% | 76.7% | 69.4±4.04 95% KI: 0.61-0.77 | |

Tabelle 9: Abhängigkeit der Überlebenszeit bei COPD

Die Abbildung 10 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurve für COPD.



Ausprägung 0 = nein **N=554**, davon 514 zensiert, 1 = ja **N=88**, davon 76 zensiert

Überlebenszeit in Monaten

Abbildung 10: Überlebenskurve abhängig von der COPD

3.6.3 Faktoren ohne signifikanten Unterschied auf das Überleben

3.6.3.1 Einfluss der NYHA-Klassifikation auf die Überlebensrate

Beim Risikofaktor „Präoperative NYHA-Klassifikation“ zeigt sich kein signifikanter Unterschied (RR: 1,74; 95% KI: 0,98-3,12; $p=0,061$). Es sind 16 Patienten dem NYHA-Stadium 1 zugeordnet, von denen alle überlebt haben. Dem NYHA Stadium 2 gehören 182 Patienten an, hier sind 8 verstorben. Zur dritten Gruppe der NYHA-Klassifikation

zählen 418 Patienten, von denen 42 gestorben sind; damit befindet sich die größte Gruppe der Verstorbenen in dieser Gruppe. Zum NYHA-Stadium 4 zählen 21 Patienten (zwei verstorbene).

3.6.3.2 Einfluss des Geschlechtes auf die Überlebensrate

Das Geschlecht zeigt keinen signifikanten Unterschied auf das Überleben (RR: 0,86; 95% KI: 0,50-1,49; $p=0,605$). Von den 280 weiblichen Patienten sind 26 Patienten verstorben, von 362 männlichen ebenfalls 26.

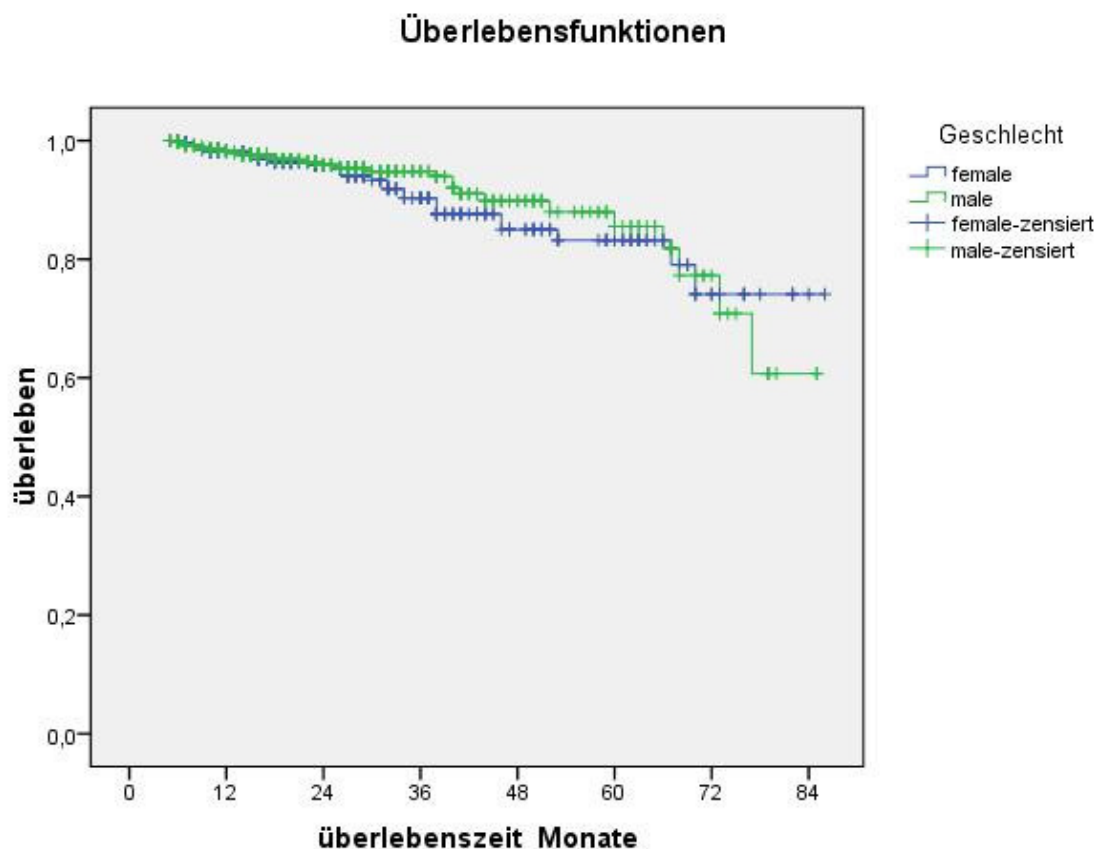
Der Tabelle 10 ist zu entnehmen, dass sich bei den weiblichen Patienten die Überlebensrate von 99,6% nach 6 Monaten auf 96,8% nach 5 Jahren verringert, bei den männlichen Patienten von 99,7% nach 6 Monaten auf 97,9% nach 5 Jahren.

Das Überleben zeigte in den Gruppen (1=Frau; 2=Mann) keinen signifikanten Unterschied (RR: 0,87, 95% KI: 0,50-1,49; $p=0,51$).

| Variable | Ausprägung | Überlebenszeit | | | | Mittlere Überlebenszeit | P-Wert (log-Rang Test) |
|------------|------------|----------------|--------|---------|---------|-------------------------------|------------------------------|
| | | 6 Mon. | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre | | |
| Geschlecht | 1 (Frau) | 99.6% | 98.5% | 98.1% | 96.8% | 75.4±1.99 95%KI: 0.71-0.79 | 0.51 |
| | 2 (Mann) | 99.7% | 99.2% | 98.6% | 97.9% | 75±1.94 95% KI: 0.71-0.78 | |

Tabelle 10: Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Geschlecht

Abbildung 11 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das männliche und weibliche Geschlecht.



Ausprägung weiblich **N=280**, davon 254 zensiert, männlich **N=362**, davon 336 zensiert
Abbildung 11: Überlebenskurve abhängig vom Geschlecht

3.6.3.3 Einfluss von Hyperlipidämie, Nikotinabusus und arterieller Hypertonie

Von 212 Patienten ohne Hyperlipidämie verstarben 16, von den 430 mit Hyperlipidämie 36. Statistisch hat die Hyperlipidämie keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben (RR: 1,21; 95% KI: 0,66-2,209; $p=0,61$).

Analog lässt sich auch für den Nikotinabusus und die arterielle Hypertonie keine Signifikanz nachweisen (RR: 1,57; 95% KI: 0,88-2,79; $p=0,13$ für Nikotinabusus; RR: 1,37; 95% KI: 0,64-2,91; $p=0,34$ für arterielle Hypertonie).

3.6.3.4 Einfluss von PPM (dichotomisiert)

In der folgenden Abbildung sind die Überlebenskurven für das Vorliegen eines PPM dichotomisiert, d.h., "vorhanden ja/nein", abgebildet. Die Unterschiede sind nicht signifikant.

| Variable | Ausprägung | Mittlere Überlebenszeit | P-Wert (log-Rang Test) |
|----------|---------------------|------------------------------------|------------------------|
| PPM | 0 (nicht vorhanden) | 76.89±1.828 95% KI: 73.33-80.45 | 0,10 |
| | 1 (vorhanden) | 72.73±2.23 95% KI: 68.36-77.09 | |

Ausprägung 0 **N=388**, davon 362 zensiert, 1 **N=254**, davon 228 zensiert

Tabelle 11: Abhängigkeit der Überlebenszeit des PPM

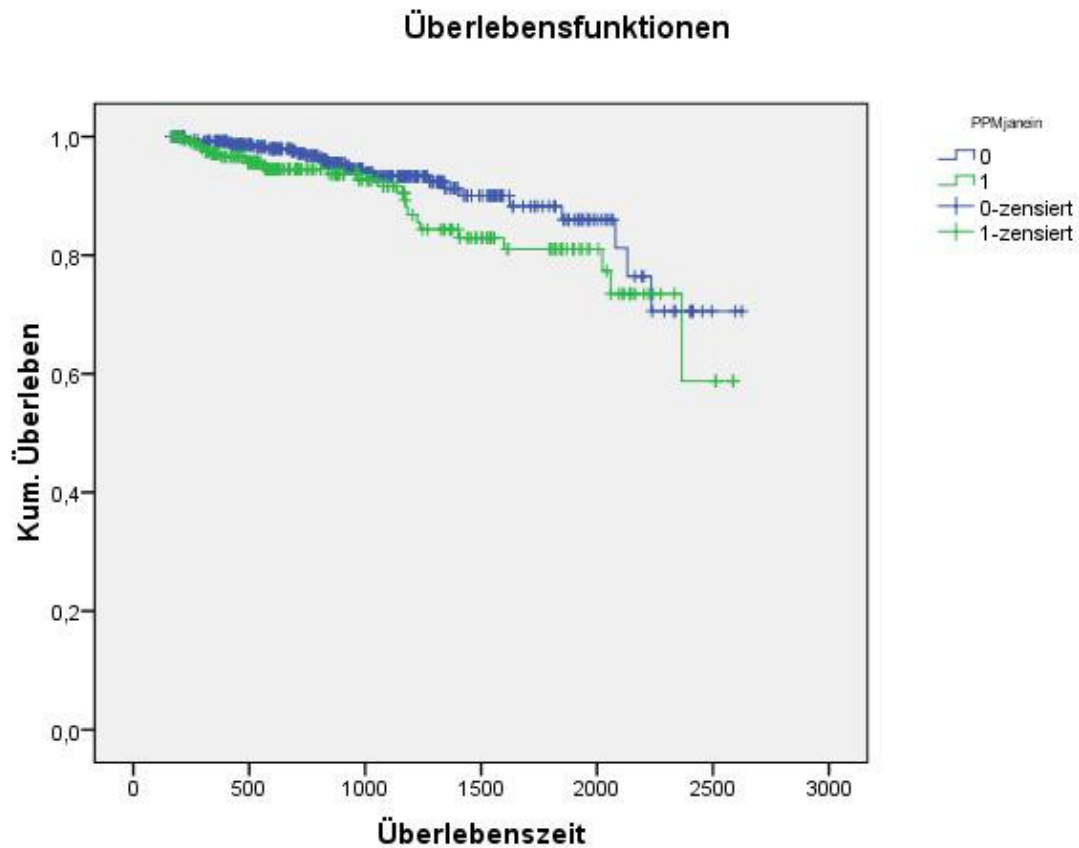


Abbildung 12: Überlebenskurve "PPM ja/nein"

0= kein PPM, 1= PPM , Überlebenszeit in Tagen

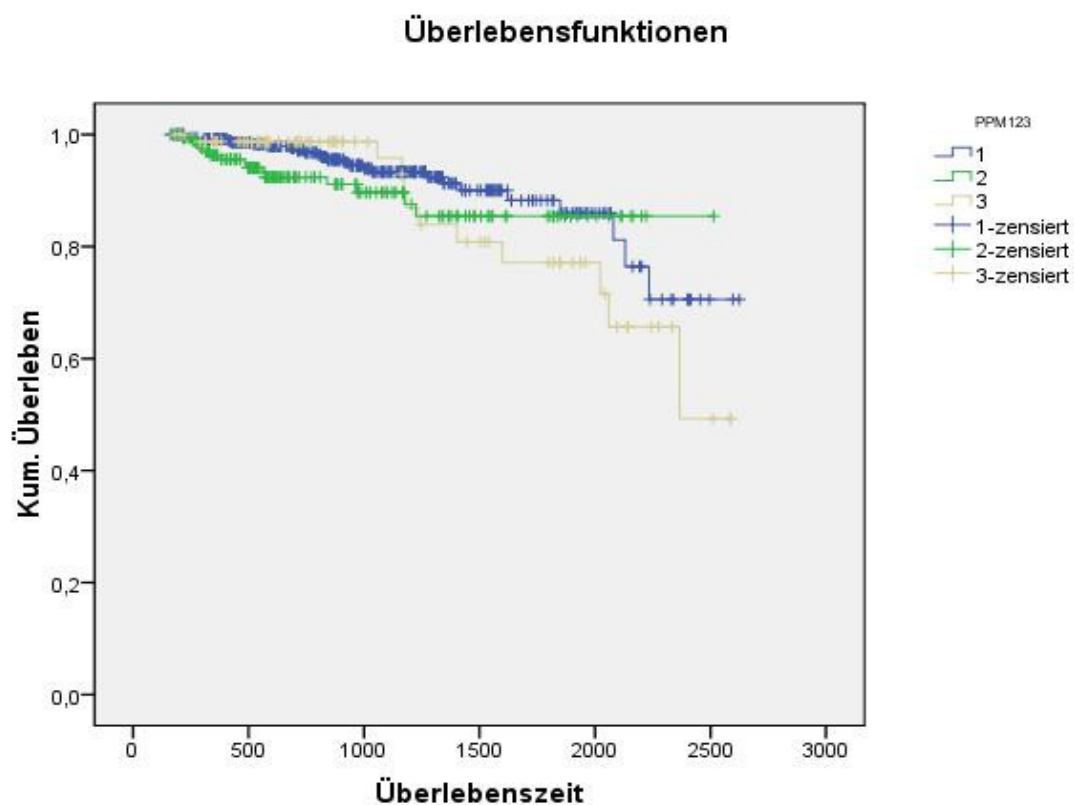
3.6.3.5 Einfluss von PPM nach Schweregrad

Auch die Unterschiede für die verschiedenen Ausprägungen des PPM sind nicht signifikant. Im Folgenden sind sowohl die entsprechenden statistischen Werte als auch die Abbildung dargestellt.

Gesamtvergleiche

| | Chi- Quadrat | Freiheits- grade | Sig. |
|---------------------------|-----------------|---------------------|------|
| Log Rank (Mantel- Cox) | 3,076 | 2 | ,215 |

Tabelle 12: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Schweregrade von PPM



Ausprägung 1=nicht signifikant **N=388**, davon 362 zensiert, 2=moderates PPM **N=173**, davon 158 zensiert, 3=schweres PPM **N=81**, davon 70 zensiert, Überlebenszeit in Tagen

Abbildung 13: Überlebenskurve "PPM 123"

3.7 Multivariate Überlebenszeitanalyse

Im multivariatem Modell aller Parameter gegen die Überlebenszeit ergab sich ein signifikanter Einfluss folgender drei Faktoren: Diabetes mellitus, präoperative Ausflussfraktion des linken Ventrikels (präopEF) und Alter. Einen Auszug aus der statistischen Ergebnisberechnung zeigt Tabelle 13.

| | df | Signifikanz | Exp(B) |
|----------------|----|-------------|----------|
| Geschlecht | 1 | ,353 | ,747 |
| präopNYHA | 3 | ,941 | |
| präopNYHA(1) | 1 | ,924 | 1928,992 |
| präopNYHA(2) | 1 | ,921 | 2474,655 |
| präopNYHA(3) | 1 | ,921 | 2546,716 |
| COPD | 1 | ,190 | 1,575 |
| KHE | 1 | ,261 | 1,492 |
| Diabetes | 1 | ,032 | 1,854 |
| Hyperlipidämie | 1 | ,887 | ,952 |
| Nikotinabusus | 1 | ,245 | 1,469 |
| Hypertonie | 1 | ,580 | 1,265 |
| präopEF | 2 | ,039 | |
| präopEF(1) | 1 | ,314 | 1,407 |
| präopEF(2) | 1 | ,012 | 3,143 |
| AlterbeiOP | 1 | ,008 | 1,072 |

Tabelle 13: Multivariate Überlebensanalyse

Erläuterungen: der Wert "präopNYHA" mit drei Freiheitsgraden (df=3; d.h. es existieren 4 Ausprägungen) wurde nicht vergeben; analog "präopEF".

Lesebeispiel:

Diabetes-Patienten weisen ein ca. 1,8-fach höheres Risiko auf als Nicht-Diabetiker. Die Patienten mit schlechterer präoperativer Herzfunktion des linken Ventrikels besitzen ein ca. 3,1-fach höheres Risiko als Patienten mit guter präoperativer Funktion. Pro Jahr, das ein Patient älter ist, erhöht sich das Risiko zu versterben um den Faktor 1,07.

3.8 Cox-Analyse

3.8.1 Univariate Cox-Analyse

Bei der univariaten COX-Analyse (siehe Tabelle 14) zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit für die folgenden Parameter:

- Diabetes,
- COPD,
- präopEF (<35%) und
- KHK.

Der am deutlichsten signifikante Unterschied ergab sich dabei für den Parameter präopEF (<35%) mit $p < 0,000$, gefolgt von Diabetes $p = 0,001$ und KHK mit $p = 0,002$. Der p-Wert für COPD beträgt 0,033.

Die p-Werte für die übrigen klinischen Parameter zeigen keine Signifikanz.

| | RR | 95% Konfidenzintervall | p (log-Rang Test) |
|----------------|-------|------------------------|-------------------|
| präopEF (<35%) | 2,177 | 1,472 – 3,221 | < 0,000 |
| Diabetes | 2,549 | 1,467 – 4,431 | 0,001 |
| KHE | 2,564 | 1,340 – 4,904 | 0,002 |
| COPD | 2,025 | 1,060 – 3,869 | 0,033 |
| Geschlecht | 0,866 | 0,503 - 1,493 | 0,060 |

| | | | |
|----------------|-------|---------------|-------|
| präopNYHA | 1,742 | 0,974 - 3,116 | 0,061 |
| PPMja/nein | 1,686 | 0,972 – 2,925 | 0,063 |
| PPM123 | 1,372 | 0,977 – 1,926 | 0,067 |
| Nikotinabusus | 1,571 | 0,884 – 2,792 | 0,124 |
| Hypertonie | 1,369 | 0,642 – 2,918 | 0,416 |
| Hyperlipidämie | 1,208 | 0,661 – 2,209 | 0,538 |

Tabelle 14: Univariate Analyse nach COX

Abkürzungen: präopEF: präoperative Auswurfsfraktion des linken Ventrikels <35%; KHE: Koronare Herzerkrankung; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; präopNYHA: präoperative Herzinsuffizienzklassifikation nach New York Heart Association; PPMja/nein: PPM vorhanden ja/nein; PPM123: PPM nein / moderat / schwer

3.8.2 Multivariate Cox-Analyse

Um einen signifikanten „Zufalls-“Befund auszuschließen (bei univariaten Analysen nach Cox „addieren“ sich die Toleranzen im Konfidenzintervall), wurde mit den gleichen Daten eine multivariate Analyse angeschlossen. Dabei stellte sich heraus, dass nach dieser Vorgehensweise lediglich die Parameter Alter bei OP ($p=0,005$), präopEF(<35%) mit $p=0,008$ und Diabetes mellitus mit $p=0,042$ einen signifikanten Einfluss auf das Überleben haben. Tabelle 15 zeigt die entsprechenden Werte.

| | RR | 95% Konfidenzintervall | P-Wert (log-Rang Test) |
|-----------------|-------|------------------------|------------------------|
| Alter bei OP | 1,074 | 1,021 – 1,130 | 0,005 |
| präopEF(<35%) | 3,275 | 1,357 – 7,906 | 0,008 |
| Diabetes | 1,806 | 1,021 – 3,195 | 0,042 |
| KHE | 1,744 | 0,880 – 3,454 | 0,111 |
| präopEF(35-50%) | 1,528 | 0,798 – 2,926 | 0,201 |
| PPM | 1,489 | 0,853 – 2,601 | 0,161 |
| PPM(2_moderat) | 1,481 | 0,775 – 2,828 | 0,235 |
| PPM(3=schwer) | 1,501 | 0,729 – 3,090 | 0,270 |
| PPM(1=nein) | | | 0,375 |
| Geschlecht | 0,822 | 0,463 - 1,462 | 0,505 |

Tabelle 15: Multivariate Analyse nach Cox

Abkürzungen: präopEF: präoperative Auswurfsfraktion des linken Ventrikels; KHE: Koronare Herzerkrankung; PPM: PPM vorhanden ja/nein; PPM123: PPM nein / moderat / schwer

4 Diskussion

Erkrankungen des Herzens gehören zu den häufigsten "Zivilisationskrankheiten" in den westlichen Ländern, die Bedeutung für die Volkswirtschaften kann kaum unterschätzt werden (Gaziano JM, 2004). Darüber hinaus liegt die große Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen seit Jahren an der Spitze der erfassten Todesursachen (siehe u.a. die Angaben der "Gesundheitsberichterstattung des Bundes" unter www.bge-bund.de oder die vom Statistischen Bundesamt unter www.destatis.de).

Zu den Herzerkrankungen im engeren Sinne, die mit einem unmittelbaren pathophysiologischen Korrelat einhergehen (im Gegensatz zum z.B. ebenfalls zu den Herz-Kreislauf-Erkrankungen gerechneten Bluthochdruck) zählen die erworbenen Klappenvitien (Herzklappenfehler). Grundsätzlich kann jede der vier Klappen pathophysiologische Funktionseinschränkungen entwickeln, die des linken Herzens sind allerdings häufiger betroffen (Geißler HJ et al., 2009).

In der überwiegenden Mehrzahl handelt es sich bei den Vitien um eine Stenose der Aortenklappe. Während symptomlose Klappenfehler keiner Therapie bedürfen, hat sich als Goldstandard bei manifesten Symptomen der Ersatz der geschädigten Klappe etabliert. Eine besondere Herausforderung stellt der multimorbide, oftmals ältere und/oder voroperierte Patient dar (Angaben nach: Geißler HJ et al., 2009).

Der Eingriff selbst kann inzwischen als "Routine"-Eingriff bezeichnet werden, Zahlen aus dem Jahr 2007 berichten von mehr als 30.000 solcher Eingriffe in einem Kalenderjahr, das entspricht ca. 150 entsprechender OPs pro Tag innerhalb der Bundesrepublik (Gummert JF et al., 2008). Die Zahl nimmt weiter zu, Gründe sind sowohl die Altersentwicklung als auch das Fortschreiten und die Standardisierung der OP-Technik. Die Diagnose eines Herzklappenfehlers ergibt sich aus Klinik, dem EKG, dem Herz-Echokardiografie und gegebenenfalls einer Herzkatheteruntersuchung.

Das OP-Verfahren selbst ist größtenteils standardisiert, das minimal invasive Verfahren mittels Kathetertechnik gewinnt allerdings langsam gegenüber der konventionellen "offenen" Technik unter Einsatz der obligaten Herz-Lungen-Maschine an Bedeutung (Perleth M, 2007 / Plass A et al., 2009). Eines besonderen Augenmerks bedarf unabhängig vom eigentlichen, sonstigen OP-Verfahren die Auswahl der geeigneten "Ersatzklappe" das Thema dieser Arbeit. Zum Einsatz kommen heute in der überwiegenden Mehrzahl biologische Klappen, die mechanischen sind weltweit auf dem Rückzug (Misfeld M und Sievers HH, 2006).

Fast alle biologischen Klappen werden aus Gewebe bzw. Herzklappen des Schweins oder des Rinds gefertigt (porcin / bovin). Die Auswahl zwischen den möglichen Varianten erfolgt aufgrund der Einschätzung des Risikoprofils durch den Operateur anhand der Klinik, dem Allgemeinzustand des Patienten und sonstiger, in der Chirurgie, Inneren Medizin und Anästhesiologie gängiger Kriterien.

Wie jedes invasive Vorgehen ist eine Herzklappenoperation nicht ohne Risiken, wie üblich werden im Einzelnen kurzfristige "perioperative" Risiken unterschieden von der Langzeitprognose. Einfluss auf die Langzeitprognose haben bezogen auf die Klappe selbst bezogen u.a. die beiden Faktoren Thrombogenität und die natürlicherweise beschränkte Haltbarkeit des zumeist biologischen Materials.

Während Prognose-Faktoren wie die Thrombogenität oder Begleiterkrankungen des Patienten von der Durchführung der eigentlichen Operation kaum beeinflusst werden (können), könnte die Entscheidung für eine bestimmte Größe der Klappe einen objektiv messbaren und beeinflussbaren Prognose-Faktor darstellen. Die Frage, ob überhaupt und wenn ja, welchen Einfluss die Klappengröße hat, wird in der Literatur sehr kontrovers diskutiert. Dieser Prognoseparameter wird als Patient-Prothesis-Mismatch (PPM) bezeichnet, er bezeichnet ein Missverhältnis zwischen vorhandener und optimaler Öffnungsfläche der Klappenprothese. Wird die Größe der implantierten Klappe zu klein gewählt, entwickelt sich durch die relative postoperative Obstruktion eine pathophysiologische Funktionsstörung.

Mismatch und Mortalität

Erstmals in die Diskussion eingebracht wurde das PPM im Jahre 1978 (Rahimtoola SH, 1978). Seitdem hat sich eine Vielzahl von Arbeiten mit dem PPM befasst, die Spannweite der behaupteten Relevanz ist für einen klinischen Faktor ungewöhnlich groß. So existieren für jede Position eine große Zahl von Expertenmeinungen: Verschiedene Autoren betrachten den Einfluss des PPM als überhaupt nicht vorhanden, eine zweite Gruppe als nicht größer als andere bereits bekannte Faktoren und damit als einen unter vielen gleichwertigen, wie z.B. die präoperative EF etc., eine letzte Gruppe schreibt dem PPM eine herausragende Bedeutung zu.

Für diese unterschiedlichen Einschätzungen lassen sich mehrere Erklärungsversuche finden: Zuerst muss das PPM objektiv messbar sein. Dieses Problem ist keineswegs trivial. Möglicherweise spielen Probleme und entsprechende Ungenauigkeiten bei der Messung des PPM eine Rolle (dazu weiter unten). Eine weitere nicht einfach zu lösende Fragestellung ergibt sich aus der Tatsache, dass fast alle PPM-Patienten gleichzeitig an verschiedenen "Risikofaktoren" leiden: Ein Herausrechnen des Faktors PPM ist damit statistisch nur unter Einschränkungen (z.B. Vorliegen aller Daten zu Nebenerkrankungen, genügend große Fallzahl etc.) möglich.

Konventionelle "Messung" des PPM, neuere Methoden

Die Bestimmung bzw. "Messung" des PPM ist problematisch, es wird bisher in der Regel geschätzt bzw. indirekt berechnet. Dazu werden üblicherweise folgende Schritte vorgenommen.

In der klinischen Routine bestimmt sich die Aussage, ob und welcher Schweregrad eines PPM vorliegt, nach dem Wert des Klappen-Öffnungsflächenindex (EOAI). In dessen Berechnungsformel fließen die effektive Öffnungsfläche der Klappe (EOA) wie sie von Rahimtoola angeführt wurde und als "Korrektiv" die Körperoberfläche (BSA) des Patienten ein. Während die Körperoberfläche z.B. nach der Formel von DuBois sehr präzise bestimmbar ist, wird die EOA oft nur aus Mittelwerttabellen geschätzt. Limitationen die-

ser Methode sind die Güte / Qualität der Mittelwerttabellen, und die Tatsache, dass die EOA selbst bei gleichem Klappenmodell an individuellen Patienten eine starke Streuung aufweist.

Die Fläche der Aortenklappe wird nach wie vor oftmals mittels der Formel nach Gorlin (Gorlin R und Gorlin SG, 1951) bestimmt, in die u.a. das Herzzeitvolumen, die systolische Ejektionszeit, die Herzfrequenz und der mittlere transvalvuläre Druckgradient über der Aortenklappe eingeht. Diese Parameter schwanken erheblich und / oder sind selbst teilweise nur indirekt oder als Schätzung zu ermitteln. Die Gorlin-Formel ist daher nicht optimal geeignet. Darüber hinaus ist die Messung über einen Herzkatheter als invasives Verfahren mit Risiken behaftet.

In den letzten Jahren ging man dazu über, die Klappenöffnungsfläche nach der Kontinuitäts-Gleichung zu berechnen (siehe auch Kapitel "Material und Methoden"). Vorteilhaft ist, dass alle notwendigen Parameter hinreichend genau mittels einer Echokardiografie bestimmt werden können, z.B. die Fläche des linksventrikulären Ausflusstraktes und die prä- und postvalvuläre Flussgeschwindigkeit.

Der EOAI errechnet sich als Quotient von Klappenöffnungsfläche (EOA) und Körperoberfläche (BSA) mit der Dimension cm^2/m^2 . Ein Wert größer $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ bedeutet, dass kein Mismatch vorliegt, zwischen $0,65$ und $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ spricht man von einem moderaten, kleiner $0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ von einem schweren Mismatch.

Wie bereits erwähnt, besteht das beschriebene "direkte" Messverfahren der EOAI im Doppler-Echokardiografie der Klappe. Es finden sich bisher nur vereinzelt Studien oder Fallberichte mit einer Messung der PPM auf diesem Weg. Die meisten publizierten Studien verwenden geschätzte EOA-Werte aus Mittelwerttabellen mit den genannten Nachteilen.

In der vorliegenden Untersuchung wird das PPM an allen einbezogenen Patienten direkt d.h., durch eine Herzechokardiografie bestimmt, damit hebt sie sich von den vorangegangenen ab. Die Fragestellung lautet, ob sich ein mittels Herzechokardiografie bestimmtes PPM als Prognosefaktor der Überlebenszeit eignet.

Weitere Parameter

Aufgrund einer Vielzahl von Studien sind andere (klinische) Parameter als Prognosekriterien von kardiologischen Patienten im Allgemeinen und Herzklappenoperierten im Besonderen bekannt oder vermutet (siehe z.B.: Hof D und von Eckardstein A, 2009 / Hodges P, 2009). Zu diesen Faktoren zählen das Geschlecht, das Alter bei OP, das Vorliegen einer COPD, das Vorliegen einer KHK, der Wert der präoperativen EF, die präoperative Symptomatik nach NYHA, das Vorliegen eines Diabetes mellitus, das Vorliegen einer Hyperlipidämie, Nikotinabusus und das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie. Die genannten Faktoren wurden ebenfalls als Prognosefaktor untersucht.

Studiendesign

Das Studiendesign wurde teils retro-, im Wesentlichen aber prospektiv angelegt. Die routinemäßig erhobenen klinischen Befunde vor der Operation bildeten die Grundlage der Datenliste mit den genannten Parametern wie COPD, Diabetes mellitus etc. Die postoperative Überlebenszeit konnte den im Herzzentrum geführten Krankenunterlagen entnommen werden, ggf. wurden Hinweise des Hausarztes berücksichtigt. Falls die Patienten zum Stichtag noch lebten, wurde für die Darstellung in Kaplan-Meier-Kurven die Überlebenszeit zensiert. Zum Ausgleich dieses Defizits wurde wie üblich für statistische Zwecke von der Software ein standardisierter Schätzer eingerechnet.

Eingeschlossen in die Untersuchung wurden n=645 Patienten. Das wesentliche Einschlusskriterium war die Voraussetzung, dass am Herzzentrum eine Klappenersatzoperation durchgeführt worden war. Des Weiteren mussten die zwei Herzechokardiografie-Untersuchungen sowohl in der Klinik durchgeführt worden sein als auch deren Ergebnisse vorliegen. Bei den anderen klinischen Parametern (z.B. dem Vorliegen eines Diabetes) lagen nicht zu allen Patienten Daten vor. Da dies nur Einzelfälle und insbesondere bei keinem Parameter mehr als 1% betroffen waren, konnte von einer ausreichenden Datenbasis ausgegangen werden.

Fallzahl

Auf der einen Seite müssen genügend Fälle untersucht werden, damit (statistische) Aussagen überhaupt möglich sind, auf der anderen Seite könnte eine zu große Fallzahl ethisch fragwürdig sein (Eng J, 2003 / Halpern SD et al., 2002). Zur Beantwortung die-

ser Frage dient die Fallzahlabeschätzung oder Fallzahlplanung, in die allerdings sowohl Kenntnisse der zu erwartenden Effekte als auch statistische Parameter wie Streuung und Standardabweichung der klinischen Messwerte einfließen, die ja gerade noch nicht vorliegen. Der Ausweg besteht in der Nutzung der sogenannten "Power-Analyse" (Hüsler J und Zimmermann H, 1993). Für das Beispiel einer üblichen Fehlerwahrscheinlichkeit erster Art von 5% und einem Signifikanzniveau von ebenfalls 5% ergibt sich ein notwendiges Kollektiv von mehr als 400 Patienten. Diese Zahl wird hier erreicht.

Zusammenfassend wurde in dieser Arbeit mit Daten von hoher Qualität gearbeitet, fehlende Werte waren zu vernachlässigen. Die statistischen Schätzer konnten damit allesamt mit ausreichender Genauigkeit gerechnet werden; hierzu kamen die üblichen statistischen Verfahren zur Anwendung.

Auswertung, deskriptiv

Im ersten Schritt erfolgte ein Überblick über deskriptive Parameter des Patientenkollektivs. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 "Präoperative Risikofaktoren und Begleiterkrankungen" gelistet. Das durchschnittliche Alter bei OP betrug $72,3 \pm 7,6$ Jahre, Männer waren leicht in der Mehrzahl. COPD-Fälle fanden sich mit 13,6% eher weniger in der untersuchten Gruppe, auch ein Diabetes mellitus mit knapp unter 25% und aktueller Nikotinabusus mit ebenfalls knapp unter 25% waren weniger zahlreich. Dies könnte an der Vorselektion hinsichtlich einer OP-Fähigkeit liegen.

Typische kardiale Risikofaktoren wie eine Hyperlipidämie (66,8%), und eine arterielle Hypertension (81,1%) waren dagegen bei der Mehrzahl anzutreffen. Das Stadium nach NYHA war zumeist gleich drei, also erheblich symptomatisch und daher für die Indikationsstellung wesentlich. Die präoperative Auswurfsfraktion betrug überwiegend mehr als 50%, dies stellte ebenso ein wichtiges Kriterium zur OP-Indikation dar. Zum Stichtag der Untersuchung lebten mehr als 90% der Patienten. Insgesamt sprechen die vorliegenden Daten für eine repräsentative Auswahl.

PPM und andere Parameter

Im nächsten Schritt (Tabelle 4) erfolgte die Übersicht, welche Patienten ein PPM egal ob geringgradig oder schwer entwickelten, abhängig von den klinischen Parametern. Der Faktor "Geschlecht" zeigte hier die größte Signifikanz, gefolgt vom Faktor "Diabetes

mellitus". Alle anderen Parameter sind nicht signifikant, insbesondere also auch nicht der Status "Überleben".

Nach diesen Daten sind Frauen weit überzufällig öfter als Männer von einem PPM betroffen. Dies ist damit begründet, dass bei Frauen kleinere anatomische Verhältnisse vorliegen und sie daher öfter kleinere Prothesen erhalten.

Der Faktor Diabetes mellitus zeigt auch eine große Signifikanz, da Diabetiker oft übergewichtig sind und das PPM über die Körperoberfläche berechnet wird. Es resultiert daraus, dass das PPM häufiger bei Übergewichtigen vorkommt (Mohty D., 2009). Man sollte in diesem Fall wenn möglich eine größere Prothese wählen.

Sinnvollerweise werden diese Ergebnisse zusammen mit den in Tabelle 5 zusammengestellten betrachtet: Hier fand eine Aufschlüsselung nach der Schwere des PPM statt. Auch hier ist der Faktor Geschlecht am höchsten signifikant, ebenso der Faktor Diabetes, zusätzlich auch der Faktor arterielle Hypertonie; die anderen waren wie schon oben statistisch nicht auffallend.

Es lässt sich damit sagen jedenfalls in diesem Patientengut dass Frauen, Diabetiker und Hypertoniker überzufällig häufig von einer PPM betroffen sind. Dabei ist, wie üblich bei statistischen Signifikanzen, zu beachten, dass daraus keine Kausalität abzuleiten ist. Für ein erhöhtes Auftreten eines PPM bei Frauen gibt es bereits einige Hinweise in anderen Studien; Diabetes mellitus und Hypertonie sind ebenfalls als Risikofaktoren "etabliert" (u.a. Koch CG et al., 2005 / Mannacio VA et al., 2009 / Plass A et al., 2009). Das untersuchte Patientengut unterstützt diese Ergebnisse.

Überlebenszeit (Parameter außer PPM)

Der nächste Schritt der Auswertung der Daten folgte der Frage nach einem Zusammenhang zwischen klinischen Parametern und der Überlebenszeit, wie er sich in der Tabellen 4ff. darstellte.

Zuerst zu den signifikanten Korrelationen: Diabetes mellitus, präoperative EF, KHK und COPD die ersten drei hoch-, letzteres gerade noch signifikant: Aufgrund der hier vorlie-

genden Daten sind diese bei kardialen Problemen häufigen "Nebendiagnosen" ein negativer Prognosefaktor für das Überleben. Dies dürfte mit der klinischen Erfahrung und fast allen entsprechenden Untersuchungen übereinstimmen und bestätigt den bisherigen Kenntnisstand.

Vom Datenmaterial her fast interessanter sind die in der vorliegenden Untersuchung nicht als signifikant beobachteten Faktoren: NYHA, Geschlecht, Hyperlipidämie, Nikotinabusus und arterielle Hypertonie (Abbildungen 11 ff., Tabellen 10 ff.).

Die Faktoren "Stadium nach NYHA", "Hyperlipidämie", "Nikotinabusus" und "arterielle Hypertonie" sind als Risikofaktoren für kardiale Beschwerdebilder vielfach bestätigt worden. Insofern könnte es auf den ersten Blick überraschen, dass es hier vorliegenden Datenmaterial keine Korrelation mit der Überlebenszeit gibt. Allerdings muss beachtet werden, dass es ja hier gerade nicht um die Überlebenszeit über der Gesamtbevölkerung geht, sondern um solche nach Aortenklappenersatz-Operation. Das bedeutet aber auch, dass sich bei diesen manifest kardiologisch (schwer) erkrankten Patienten das NYHA-Stadium in nicht bekannter Weise durch die Therapie verändert hat oder haben könnte. Als Therapie sind neben dem operativen Eingriff auch medikamentöse Umstellungen denkbar und anzunehmen. Es fehlt dementsprechend die Datenbasis, den fehlenden Einfluss der genannten Parameter zu begründen.

Als ebenso wenig signifikanter Faktor hinsichtlich der Überlebenszeit erweist sich das Geschlecht. Anders formuliert bedeutet dies, Frauen wie Männer leben nach einem Aortenklappenersatz gleich lang. Das widerspricht nicht dem bereits genannten Ergebnis, dass Frauen häufiger ein PPM entwickeln denn ein PPM ist in der vorliegenden Untersuchung kein lebenszeitlimitierender Faktor, wie unten noch beschrieben wird. Auch bestätigen andere Untersuchungen, dass das Überleben nach einer Klappen-OP nicht vom Geschlecht abhängt (Vogt PR und Turina MI, 1998 / Sack S et al., 2006).

Im multivariablen Modell aller Parameter gegen die Überlebenszeit ergab sich ein signifikanter Einfluss folgender drei Faktoren: Diabetes, präoperative Ausflussfraktion des linken Ventrikels und Alter (Tabelle 13). Damit unterscheidet sich dieses Ergebnis vom obigen univariablen Modell, wo auch KHK und COPD positiv korreliert waren, nicht aber das Alter. Dennoch scheint die Behauptung nicht ungerechtfertigt, dass beide Berech-

nungen die bekannten "Ko"-Risikofaktoren bestätigen, die je nach Gruppeneinteilung und Faktorzusammenfassung relevant sind oder nicht.

Cox-Analyse

Auch die univariate Cox-Analyse (Tabellen 14 und 15) ergab einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit für die Parameter Diabetes, COPD, präopEF und KHK. Die rechnerisch exaktere multivariate Cox-Analyse lässt das Alter bei OP, die präopEF und den Diabetes mellitus signifikant werden. Diese Ergebnisse entsprechen bis auf eventuell arbiträre Signifikanzschwankungen denen der bisherigen Analyse. Insgesamt bestätigen die multivariablen Berechnungen und auch die Cox-Analyse die Ergebnisse anderer Arbeiten.

PPM und Überlebenszeit

Es lässt sich mit den vorliegenden Daten und angewendeten Methoden kein signifikanter Einfluss von PPM auf die Überlebenszeit feststellen. Das gilt sowohl für den dichotomisierten Faktor "PPM ja/nein" als auch für das kategorisierte (PPM "nein, moderat, schwer").

Die entsprechenden Daten sind in Tabellen 11 und 12 sowie in den Abbildungen 12 und 13 visualisiert.

Wie schon ausgeführt, existieren Studienergebnisse für beide Aussagen: Sowohl "PPM ist ein Faktor für das Überleben" als auch "PPM ist kein Faktor für das Überleben". In den letzten Jahren sind durchaus Ergebnisse veröffentlicht worden, die gegen einen Einfluss sprechen (so z.B.: Monin JL et al., 2007 / Ryomoto M et al., 2008 / Tsutsumi K et al., 2008 / García Fuster R et al., 2007).

Teilweise sehen es andere Studien differenzierter: Schweres PPM könnte demgemäß ein Faktor für kurzfristiges und längerfristiges Überleben sein, die Hypothesen-Wahrscheinlichkeit war in der zitierten Studie allerdings nur schwach signifikant (Urso S et al., 2009). Auch hat ein mäßiges PPM einen negativen Einfluss nur bei Patienten mit linksventrikulärer Minderfunktion, ein schweres PPM nur bei einem OP-Alter unter 70 Jahren und/oder linksventrikulärer Minderfunktion (Mohty D., 2009). PPM beeinflusst

die perioperative Mortalität negativ (Yap CH et al., 2007).

Die multivariate Analyse nach Cox (siehe Tabelle 15) zeigt einen signifikanten Einfluss der Parameter "Alter bei OP" ($p=0,005$), "präopEF(<35%)" mit $p=0,008$ und "Diabetes mellitus" mit $p=0,042$. Das PPM allerdings zeigt keine Signifikanz.

Die Betrachtung der Kaplan-Meier-Überlebenskurven zeigt lediglich einen Trend zu einem verbesserten Überleben, wenn kein PPM vorliegt. Unter einem anderen Studiendesign bzw. einer anderen statistischen Auswertungsmethode (MFP Algorithmus) konnte Bleiziffer (2009) eine Signifikanz der kontinuierlichen Variablen EOAI auf die kardiale Letalität nachweisen. In der genannten Untersuchung waren ebenfalls die signifikanten Parameter "Alter bei OP", "präopEF(<50%)" und "Diabetes mellitus". Dieser Unterschied könnte darauf zurückzuführen sein, dass in der vorliegenden Untersuchung nicht nach kardialer bzw. nicht-kardialer Todesursache unterschieden wurde und PPM als kategoriale Variable verwendet wurde.

Die Letalität nach Aortenklappenersatz im langfristigen Verlauf ist von zahlreichen Faktoren beeinflusst. Die vorliegende Untersuchung zeigte erneut nach diversen statistischen Methoden einen signifikanten Einfluss von Alter, Diabetes und eingeschränkter Pumpfunktion. Diese Parameter sind aus einer Vielzahl von früheren Studien als Parameter mit Einfluss auf das Überleben bekannt (u.a.: Blais 2003 / Howell 2006 / Ruel 2006). Dies zeigt, dass Design und Auswertungsmethodik der vorliegenden Studie sorgfältig gewählt wurden.

Als ursächlich für ein geringere Überlebenszeit für Patienten mit PPM wird der erhöhte transvalvuläre Gradient genannt. Durch den höheren Gradienten wird nach pathophysiologischen Überlegungen die Regression der linksventrikulären Hypertrophie beeinträchtigt. Hier wurde dieser Parameter nicht untersucht.

Das Ausmaß der Regression der linksventrikulären Masse nach einem Ersatz der Aortenklappe hängt wesentlich von der präoperativen Masse ab: Je höher der Ausgangswert, umso höher die (potentielle) Regression. Damit sind aber methodisch andere Einflussfaktoren auf das Überleben, eben auch das PPM, schwerer nachzuweisen. Die Kontroverse um den Einfluss des PPM in der Literatur hat möglicherweise mit einem

nicht optimalen Studiendesign zu tun: Uneinheitliche Grenzwerte, Schätzung der EOAI mit Mittelwerttabellen.

Eine bisher nicht genannte Erklärung für ein eingeschränktes Überleben bei PPM nennen Bakhtary et al. (2007): Die koronare Flussreserve. Es wurde gezeigt, dass nur ein Aortenklappenersatz mit gerüstlosen Bioprothesen zu einer Normalisierung der koronaren Flussreserve führt. Diese ist bei Patienten mit PPM niedriger als bei Patienten ohne PPM.

Aufgrund dieser Ausgangslage kann davon ausgegangen werden, dass das "Phänomen" PPM verschiedene Parameter der postoperativen Wiederherstellung einer normalen Hämodynamik beeinträchtigt. Neben der Erfassung der Klappenöffnungsfläche müssen auch Parameter wie die Art der implantierten Prothese zur Optimierung des langfristigen Operationsergebnisses in Erwägung gezogen werden.

Zusammenfassend kann über die hier untersuchten Patienten gesagt werden, dass zwar keine Signifikanz bezüglich des PPM auf das Überleben nachgewiesen wurde, bei einer anderen oder aufwendigeren Gruppeneinteilung der Patienten wie oben beschrieben signifikante Ergebnisse aber systematisch nicht ausgeschlossen werden können. Es wäre daher sinnvoll, weitere Studien mit ähnlichem Design, möglichst aber mit mehr Patienten und/oder einer längeren Beobachtungszeit, durchzuführen.

Selbst wenn PPM nicht signifikant auf die Überlebenszeit einwirkt, hat es aber Einfluss auf andere Faktoren, z.B. die körperliche Aktivität, und damit auch auf die Lebenssituation der Operierten (Bleiziffer S. et al., 2008 / Ennker J et al., 2005). Der Zusammenhang von "exakt gemessenen" EOAI und Überlebenszeit wurde von Bleiziffer S. et al., 2010 nachgewiesen.

Als Schlussfolgerungen aus den genannten Ergebnissen ist festzuhalten: PPM allein ist kein geeigneter Prädiktionswert für die Überlebenszeit, allerdings ist aufgrund einer schlechteren Prognose in einzelnen Aspekten (körperliche Befindlichkeit, Aktivitätsniveau, kurzfristige OP-Morbidität) ein PPM durch die Auswahl der "idealen" Prothese zu vermeiden. Hilfreich und genauer als Schätzwerte ist die Bestimmung des PPM mittels einer Echokardiografische-Untersuchung.

5 Zusammenfassung

Patienten-Prothesen-Mismatch (PPM) ist definiert als Missverhältnis zwischen optimaler und real implantierter Größe einer heute meist biologischen Ersatzklappe bei Aortenklappenstenose. Die Rolle des PPM ist fraglich, sein Einfluss auf die Überlebenszeit wird kontrovers diskutiert.

Problematisch war in bisherigen Untersuchungen die objektive Messung des PPM, da diese aufgrund indirekt bestimmter Werte berechnet wurde. In der vorliegenden Arbeit stand mithilfe des Herzechos eine genauere Methode zur Verfügung.

In der vorliegenden Studie wurden 645 Patienten untersucht, die sich einer Aortenklappen-OP unterzogen haben. Fraglich war ein Zusammenhang zwischen PPM und Überlebenszeit. Es konnte mit den gesammelten Daten allerdings kein signifikanter Einfluss der PPM auf die Überlebenszeit gesichert werden.

Da das PPM einen gesicherten Einfluss auf andere Parameter nach Herzklappen-OP hat (z.B. körperliche Aktivität), sollte dennoch auf die optimale Auswahl der implantierten Klappe großer Wert gelegt werden. Die bekannten Kofaktoren einer erhöhten Mortalität kardialer Patienten (z.B. Diabetes mellitus, KHK, COPD) konnten auch im untersuchten Patientengut bestätigt werden.

Literaturverzeichnis

- Acar J., Elias J., Luxereau P.
Aortic stenosis and mixed aortic valve disease.
In: Acar J., Bodnar E., eds: Textbook of acquired heart valve disease. Volume I, London: ICR Publishers 1995; 454-486
- Akins C.W.
Mechanical cardiac valvular prostheses.
Ann Thorac Surg 1991; 52(1): 161-172
- Astor B.C., Kaczmarek R.G., Hefflin B., Delay W.R.
Mortality after aortic valve replacement: Results from a nationally representative database. Ann Thorac Surg, 2000; 70(6): 1939-1945
- Bakhtiary, F., Schiemann, M., Dzemali, O., Dogan, S., Schachinger, V., Ackermann, H., Moritz A, Kleine P.
Impact of patient-prosthesis mismatch and aortic valve design on coronary flow reserve after aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol 2007; 49(7), 790-796.
- Blais C., Pibarot P., Dumesnil J.G., Garcia D., Chen D., Durard L.G.
Comparison of valve with effective orifice area regarding flow dependence.
Am J. Cardiol 2001; 88(1): 45-52
- Blais C., Dumesnil J.G., Baillet R., Simard S., Doyle D., Pibarot P.
Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. Circulation 2003;108:983-988
- Bleiziffer S., Eichinger W.B., Hettich I.M., Ruzicka D., Wotke M., Bauernschmitt R., Lange R.
Impact of patient-prosthesis mismatch on exercise capacity in patients after bioprosthetic aortic valve replacement. Heart. 2008 May;94(5):637-41. Epub 2007 Aug 8.
- Bleiziffer S.
Klinische Relevanz des Patienten-Prothesen Mismatch nach Aortenklappenersatz
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Deutschen Herzzentrums München an der Technischen Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. R. Lange) 2009; Habilitationsschrift
- Bleiziffer S., Ali A., Hettich I.M., Akdere D., Laubender R.P., Ruzicka D., Boehm J., Lange R., Eichinger W.
Impact of the indexed effective orifice area on mid-term cardiac-related mortality after aortic valve replacement. Heart 2010;96:865-871.

- Bodnar E.
Mechanical heart valves.
In: Acar J., Bodnar E., eds: Textbook of acquired heart valve disease. Volume II. London: ICR Publishers 1995; 965-1001
- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS; ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease Circulation 2006; 114:e84-e231
- Braunwald E.
Valvular heart disease.
Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. St. Louis; Philadelphia; London; Sydney; Toronto: W.B. Saunders Company, 1997: 1007-1076
- Braunwald E., Isselbacher K.J., Wilson J.D., Martin J.B., Fauci A.S., Kasper D.L. in: Harrison's principles of internal medicine.
Mcgraw-Hill, Columbus, 3ed; 1994: p 1052-1066
- De Carlo M., Milano A., Musumeci G., Tartarini G., Biadi O., Benedetti M., Bortolotti U. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with 21mm St. Jude Medical Aortic Prosthesis. J Heart Valve Dis 1999, 8:522-528
- DeWall R.A., Qasim N., Carr L.
Evolution of mechanical heart valves.
Ann Thorac Surg, 2000; 69(5): 1612-1621
- Doty D.B.
Replacement of the aortic valve with cryopreserved aortic allograft: The procedure of choice for young patients.
J. Card Surg 1994; 9(2 Suppl): 192-195
- DuBois D., DuBois EF.
A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known.
Arch Intern Med 1916; 17:863-71
- Edmunds L.H. Jr.
Evolutions of prosthetic heart valves.
Am Heart J. 2001; 141(5): 849-855
- Eng J.
Sample size estimation: how many individuals should be studied?
Radiology 2003; 227: 309-13.
- Ennker J., Rosendahl U., Albert A., Dumlu E., Ennker I.C., Florath I.
Stentless bioprostheses in small aortic roots: impact of patient-prosthesis mismatch on survival and quality of life.
J Heart Valve Dis. 2005 Jul; 14(4):523-30.

- García Fuster R., Estevez V., Rodríguez I., Cánovas S., Gil O., Hornero F., Martínez-León J.
Prosthesis - patient mismatch with latest generation supra-annular prostheses. The beginning of the end?
Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2007 Aug; 6(4):462-9. Epub 2007 Apr 16.
- Gaziano J.M.
Global Burden of Cardiovascular Disease.
In: Zipes DP et al. (Hrsg.): Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7. Auflage. W.B. Saunders Company; Philadelphia 2004.
- Geißler H.J., Schlensak C., Südkamp M., Beyersdorf F.
Herzklappenchirurgie heute: Indikationsstellung, OP-Technik und ausgewählte Aspekte der Nachsorge bei erworbenen Herzklappenvitien
Dtsch Arztebl Int 2009; 106(13): 224-33
- Gorlin R., Gorlin S.G.
Hydraulic Formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves and central circulatory shunts.
Am Heart J. 1951; 41(1): 1-29
- Grunkemeier G.L., Bodnar E.
Comparison of structural valve failure among different "models" of homograft valves. J Heart Valve Dis 1994; 3(5): 556-560
- Gummert J.F., Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Haverich A;
Cardiac Surgery in Germany during 2007: A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery.
Thorac Cardiovasc Surg 2008; 56: 328–36.
- Halpern S.D., Karlawish J.H.T., Berlin J.A.
The continuing unethical conduct of underpowered clinical trials.
JAMA 2002; 288: 358
- Hammermeister K., Sethi G.K., Henderson W.G., Grover F.L., Oprian C., Rahimtoola S.H.
Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: Final report of the Veterans Affairs randomized trial.
J. Am Coll Cardiol 2000; 36(4): 1152-1158
- Hatle L., Angelsen B.A., Tromsdal A.
Non-invasive assessment of aortic stenosis by Doppler ultrasound.
Br Heart J 1980; 43(3): 284-292
- Herold G.
Aortenklappeninsuffizienz : Innere Medizin
Köln: Gerd Herold, 2008: 159
- Hess O.M. Villari B, Krayenbuehl HP.
Diastolic dysfunction in aortic stenosis.
Circulation 1993; 87 (Suppl 5): IV 73

- Hodges P.
Heart failure: epidemiologic update.
Crit Care Nurs Q. 2009 Jan-Mar; 32(1): 24-32.
- Hof D., von Eckardstein A.
Risk factors in atherosclerotic coronary heart disease.
Ther Umsch 2009 Apr;66(4):253-9.
- Hoffmann G., Lutter G., Cremer J.
Verbesserte Haltbarkeit von biologischen Herzklappen.
Dtsch Arztebl 2008; 105(8): 143-8
- Holen J., Aaslid R., Landmark K., Simonsen S.
Determination of pressure gradient in mitral stenosis with a non-invasive ultrasound Doppler technique.
Acta Med Scand 1976; 199(6):455-460.
- Howell, N. J., Keogh, B. E., Barnet, V., Bonser, R. S., Graham, T. R., Rooney, S. J., Wilson IC, Pagano D.
Patient-prosthesis mismatch does not affect survival following aortic valve replacement.
Eur J Cardiothorac Surg 2006; 30(1), 10-14.
- Hüsler J, Zimmermann H.
Statistische Prinzipien für medizinische Projekte.
Verlag Hans Huber, Bern 1993
- Jamieson W.R.E., Licutenstein S.V.
Cardiac valvular replacement devices: Residual problems and innovative investigative technologies.
In: Szabo Z., Lewis J.E., Fantini G.A., Savalgi R.S., eds: Surgical technology international VII. San Francisco: Universal Medical Press 1998; 229-248
- Khan S.S., Trento A., DeRobertis M., Kass R.M., Sandhu M., Czer L.S., Blanche C., Raissi S., Fontana G.P., Cheng W., Chaux A., and Matloff J.M.
Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement.
The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 122(2):257-69, 2001 Aug
- Kirklin J.W., Barratt-Boyes B.G.
Acquired valvular heart disease in cardiac surgery. Part III
In: J.W. Kirklin, Barratt-Boyer (eds). New York Wiley 1993: p 425
- Koch C.G., Khandwala F., Estafanous F.G., Loop F.D., Blackstone E.H.
Impact of prosthesis-patient size on functional recovery after aortic valve replacement.
Circulation. 2005 Jun 21;111(24):3221-9. Epub 2005 Jun 13.
- Kurowski V.
Diagnostik bei Herzerkrankungen. In: "Basislehrbuch Innere Medizin";
Renz-Pelster, H. Krautzig, S. Braun
J. Elsevier, Urban + Fischer Verlag, München 2004, 3. Auflage, 50-8

- Labovitz A.J.
Assesment of prosthetic heart valve function by Doppler echocardiography. A decade of experience.
Circulation 1989; 80(3): 707-709
- Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie: Aortenklappe.
AWMF-Leitlinien-Register Nr. 011/004; 2001
- Lindroos, M., Kupari, M., Heikkila, J., & Tilvis, R. (1993). Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol*, 21(5), 1220-1225.
- Lund O., Nielsen S.L., Arildsen H., Ilkjaer L.B., Pilegaard H.K.
Standard aortic St. Jude valve at 18 years: Performance profile and determinants of outcome.
Ann Thorac Surg 2000; 69: 1459-1465
- Luxerau P., Baustani T., Acar J.
Aortic insufficiency.
In: Acar J., Bodnar E., eds: Textbook of acquired heart valve disease. Volume I. London: ICR Publishers 1995; 487-520
- Mannacio V.A., De Amicis V., Di Tommaso L., Iorio F., Vosa C.
Influence of prosthesis-patient mismatch on exercise-induced arrhythmias: a further aspect after aortic valve replacement.
J Thorac Cardiovasc Surg. 2009 Sep;138(3):632-8. Epub 2009 Apr 8.
- Misfeld M., Sievers H.-H.
Die Aortenklappenchirurgie – gestern, heute und morgen.
FOCUS MUL (Zeitschrift für Wissenschaft, Forschung und Lehre an der Universität zu Lübeck): 23. Jahrgang – Heft 2 – Juni 2006
- Mohty D., Dumesnil J.G., Echahidi N., Mathieu P., Dagenais F., Voisine P., Pibarot P.
Impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: influence of age, obesity, and left ventricular dysfunction.
J Am Coll Cardiol. 2009 Jan 6;53(1):39-47.
- Monin J.L., Monchi M., Kirsch M.E., Petit-Eisenmann H., Baleynaud S., Chauvel C., Metz D., Adams C., Quere J.P., Gueret P., Tribouilloy C.
Low-gradient aortic stenosis: impact of prosthesis-patient mismatch on survival.
Eur Heart J. 2007 Nov;28(21):2620-6. Epub 2007 Sep 27.
- Okoshi T., Noishiki Y., Tonizawa Y., Morishima M., Taira T., Kawai T., Itah H., Miyata T., Koyanagi H.
A new bioprosthetic cardiac valve with reduced calcification.
ASAIO Trans. 1990. Jul-Sep; 36(3): M 411-4

Perleth M.

Minimal-invasive Chirurgie. Ökonomische Analysen aus der Sicht der Kostenträger.
Chirurg 2007; Volume 78, Number 6, Seiten 511-518

Pibarot P., Dumesmil J.G.

Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient-mismatch in the aortic valve position and its prevention.
J Am Coll Cardiol 2000; 36(4): 1131-1141

Pibarot P., Dumesmil J.G., Jobin J., Lemieux M., Honos G., Duranol L.G.

Usefulness of the indexed effective orifice area at rest in predicting an increase in gradient during maximum exercise in patients with a bioprosthesis in the aortic valve position.
Am J. Cardiol 1999; 83(4): 542-546

Plass A., Scheffel H., Alkadhi H., Kaufmann P., Genoni M., Falk V., Grünenfelder J.

Aortic valve replacement through a minimally invasive approach: preoperative planning, surgical technique, and outcome.
Ann Thorac Surg. 2009 Dec; 88 (6): 1851-6.

Rahimtoola S.H.

The problem of valve prosthesis-patient-mismatch.
Circulation 1978; 58(1): 20-24

Richards K.L., Cannon S.R., Miller J.F., Crawford M.H.

Calculation of aortic valve area by Doppler echocardiography: A direct application of the continuity equation.
Circulation 1986; 73(5): 964-969

Rifkin R.D.

Physiological basis of flow dependence of Gorlin formula valve area in aortic stenosis: Analysis using an hydraulic model of pulsatile flow.
J. Heart Valve Dis 2000; 9(6): 740-751

Ross D., Jackson M., Davies J.

The pulmonary autograft - a permanent aortic valve.
Eur J. Cardiothorac Surg 1992; 6(3): 133-116

Ruel, M., Al-Faleh, H., Kulik, A., Chan, K. L., Mesana, T. G., & Burwash, I. G.

Prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement predominantly affects patients with preexisting left ventricular dysfunction: effect on survival, freedom from heart failure, and left ventricular mass regression.
J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131(5), 1036-1044.

Ryomoto M., Mitsuno M., Yamamura M., Tanaka H., Kobayashi Y., Fukui S., Tsujiya N., Kajiyama T., Miyamoto Y.

Patient-prosthesis mismatch after aortic valve replacement in the elderly.
Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2008 Jul;56(7):330-4. Epub 2008 Jul 8.

- Sack S., Kahlert P., Khandanpour S., Kordish I., Budeus M., Naber C., Philipp S., Möhlenkamp S., Erbel R.
Aortenklappenstenose: von der Valvuloplastie zum perkutanen Klappenersatz
Herz 2006; Volume 31, Number 7
- Shapiro L.M., Kenny A.
Echokardiographie
Verlag Hans Huber, Bern 2001, 1. Auflage, 3-9
- Siewert J.R.
Herzklappenfehler
In: Brauer R.B. (Hrsg.) Basiswissen Chirurgie: 169 ff. Springer 2007 ISBN 9783540299189
- Tsutsumi K., Nagumo M., Nishikawa K., Takahashi R.
Effect of prosthesis-patient mismatch on survival after aortic valve replacement using mechanical prostheses in patients with aortic stenosis.
Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2008 Dec;56(12):577-83. Epub 2008 Dec 16.
- Urso S, Sadaba R, Aldamiz-Echevarria G.
Is patient-prosthesis mismatch an independent risk factor for early and mid-term overall mortality in adult patients undergoing aortic valve replacement?
Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2009 Sep;9(3):510-8. Epub 2009 Jun 4.
- Vogt P.R., Turina M.I.
Der Aortenklappenersatz: Technik und Ergebnisse mit künstlichen Herzklappen und Allografts.
Therapeutische Umschau, Band 55, 1998, Heft 12
- Wang Z., Grainger N., Chambers J.
Doppler echocardiography in normally functioning replacement heart valves: A literature review.
J. Heart Valve Dis 1995; 4(6): 591-614
- Willems T.P., Takkenberg J.J.M., Steyerberg E.W. Kleyburg-Linkers VE, Roelandt JR, Bos E, van Herwerden LA.
Human tissue valves in aortic position: Determinants of reoperation and valve regurgitation.
Circulation 2001; 103: 1515-1521
- Yap C.H., Mohajeri M., Yip M.
Prosthesis-patient mismatch is associated with higher operative mortality following aortic valve replacement.
Heart Lung Circ. 2007 Aug;16(4):260-4. Epub 2007 Apr 17.

Erklärung

Ich versichere hiermit ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werks kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Danksagung

Ich danke herzlich Herrn Prof. Dr. Rüdiger Lange, meinem Doktorvater, er ermöglichte mir das Durchführen dieser Arbeit an seiner Klinik.

Frau Dr. med. Sabine Bleiziffer danke ich ganz herzlich für ihre intensive Unterstützung und für die wundervolle Betreuung.

Ich bedanke mich an allen, die mir bei meinen Fragen behilflich waren, mich unterstützt, motiviert haben, weiterzumachen und die zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.