



Technische Universität München

TUM School of Medicine and Health

**Langzeitergebnisse nach biologischem Aortenklappenersatz  
bei Patienten mit und ohne Patienten-Prothesen-Mismatch**

Michaela Stefanie Graser

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der  
Technischen Universität München zur Erlangung einer

**Doktorin der Medizin**

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Lutz Renders

Prüfende der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Sabine Bleiziffer

2. Prof. Dr. Hendrik Sager

Die Dissertation wurde am 18.04.2024 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 09.10.2024  
angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

I.	Abbildungsverzeichnis .....	III
II.	Tabellenverzeichnis.....	IV
III.	Abkürzungsverzeichnis .....	V
1	Einleitung.....	1
1.1	Die Aortenklappe .....	1
1.1.1	Aufbau der Aortenklappe.....	1
1.1.2	Funktion der Aortenklappe .....	4
1.2	Vitien der Aortenklappe .....	5
1.2.1	Aortenklappenstenose .....	5
1.2.1.1	Prävalenz und Ätiologie.....	5
1.2.1.2	Pathophysiologie.....	7
1.2.1.3	Klinische Symptomatik .....	7
1.2.1.4	Diagnostik.....	8
1.2.1.5	Therapie.....	9
1.2.2	Aortenklappeninsuffizienz .....	12
1.2.2.1	Prävalenz und Ätiologie.....	12
1.2.2.2	Pathophysiologie.....	13
1.2.2.3	Klinische Symptomatik .....	14
1.2.2.4	Diagnostik.....	14
1.2.2.5	Therapie.....	15
1.3	Operative Möglichkeiten der Versorgung der Erkrankungen der Aortenklappe .....	17
1.3.1	Mechanischer Herzklappenersatz .....	17
1.3.2	Biologischer Herzklappenersatz .....	18
1.3.3	Herzklappenersatz (mechanisch vs. biologisch) .....	20
1.3.4	Herzklappenrekonstruktion.....	21
1.3.5	Ballonvalvuloplastie .....	21
1.4	Das Konzept des Patienten-Prothesen-Mismatch .....	22
1.5	Ziel der Studie .....	24
2	Material und Methoden .....	25
2.1	Patientenkollektiv .....	25
2.2	Fragebögen und Untersuchungstechniken.....	25
2.3	Statistische Analysen .....	26
3	Ergebnisse .....	27
3.1	Demographische Basisdaten.....	27
3.2	Klappentypen und Häufigkeit eines PPM .....	28

3.3	Primärer Endpunkt – Letalität .....	30
3.3.1	Überlebenszeitanalyse .....	30
3.3.2	Überleben in Abhängigkeit von PPM.....	31
3.3.3	Überleben in Abhängigkeit des Alters .....	33
3.3.4	Überleben in Abhängigkeit der verwendeten Klappentypen und PPM .....	36
3.3.5	Überleben in Abhängigkeit der präoperativen Ejektionsfraktion und PPM .....	41
3.3.6	Multivariate Analyse.....	45
3.4	Sekundärer Endpunkt: Reoperationsrate .....	46
3.4.1	Reoperationsrate.....	46
3.4.2	Typ der Reoperation .....	47
3.4.3	Reoperationen in Abhängigkeit von PPM .....	47
3.4.4	Reoperationsrate in Abhängigkeit der Klappenprothese und PPM .....	50
3.4.5	Reoperationsrate in Abhängigkeit der präoperativen EF und PPM.....	52
3.4.6	Reoperationsrate in Abhängigkeit des Alters .....	53
3.4.7	Multivariate Analyse.....	56
3.5	Ergebnisdarstellung NYHA-Stadien und subjektiver Gesundheitszustand .....	57
3.6	Darstellung der erhobenen Echodaten .....	58
4	Diskussion.....	60
4.1	Konzept und Bedeutung des PPM .....	60
4.2	Überleben und PPM .....	63
4.3	Diskussion der Ergebnisse in Bezug auf die verwendeten Klappenprothesen .....	65
4.4	Diskussion des Zusammenhangs zwischen PPM und dem Überleben der Patienten in Bezug auf die präoperative EF.....	67
4.5	Diskussion der Ergebnisse in Bezug auf das Alter und dem Überleben .....	68
4.6	Diskussion der Ergebnisse in Bezug auf den Einfluss der Vorerkrankungen .....	68
4.7	Reoperation.....	69
4.8	Mögliche Strategien zur Vermeidung eines PPM aus der Literatur.....	72
4.9	Limitationen .....	73
5	Zusammenfassung.....	74
IV.	Literaturverzeichnis .....	75
V.	Danksagung.....	A
VI.	Anhang .....	B

## I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der Aortenklappe.....	2
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Aortenwurzelstrukturen im Längsschnitt.....	3
Abbildung 3: Übersicht der häufigsten Ursachen der Aortenklappenstenose.....	6
Abbildung 4: Flowchart zur Behandlung der schweren Aortenklappenstenose.....	11
Abbildung 5: Flowchart zur Behandlung der Aortenklappeninsuffizienz.....	16
Abbildung 6: Beispiel einer mechanischen Klappenprothese.....	18
Abbildung 7: Verschiedene Typen biologischer Aortenklappenprothesen .....	19
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben.....	30
Abbildung 9: Überlebensfunktion in Abhängigkeit der Schwere des PPM.....	31
Abbildung 10: Überlebensfunktion für die Gegenüberstellung kein/moderates PPM vs. schweres PPM .....	32
Abbildung 11: Überlebensfunktion in Abhängigkeit des Alters zum Zeitpunkt der Operation.....	33
Abbildung 12: Überlebensfunktion in Abhängigkeit des PPM in der Altersgruppe 1 (< 65 Jahre).....	34
Abbildung 13: Überlebensfunktion in Abhängigkeit des PPM in der Altersgruppe 2 (65–80 Jahre).....	35
Abbildung 14: Überlebensfunktion in Abhängigkeit des PPM in der Altersgruppe 3 (> 80 Jahre).....	35
Abbildung 15: Überlebensfunktion nach Klappentyp.....	36
Abbildung 16: Überlebensfunktion nach Klappentyp in der Gruppe ohne PPM.....	38
Abbildung 17: Überlebensfunktion nach Klappentyp in der Gruppe mit moderatem PPM.....	39
Abbildung 18: Überlebensfunktion nach Klappentyp in der Gruppe mit schwerem PPM.....	40
Abbildung 19: Überleben je nach präoperativer EF.....	42
Abbildung 20: Überlebensfunktion je nach präoperativer EF und PPM; Gruppe ohne PPM.....	43
Abbildung 21: Überlebensfunktion je nach präoperativer EF und PPM; Gruppe moderates PPM.....	43
Abbildung 22: Überlebensfunktion je nach präoperativer EF und PPM; Gruppe schweres PPM.....	44
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Zeitspanne bis zur Notwendigkeit einer erneuten Operation an der Herzklappe bei Patienten ohne Endokarditis.....	46
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve: Reoperation in Abhängigkeit der Schwere des PPM bei Patienten ohne Endokarditis .....	48
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für die Gegenüberstellung kein/moderates PPM vs. schweres PPM in Bezug auf die Reoperationsrate bei Patienten ohne Endokarditis.....	49
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für die Reoperationsrate nach Altersgruppe .....	53
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für die Reoperationshäufigkeit nach PPM in der Altersgruppe 1 (< 65 Jahre).....	54
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für die Reoperationshäufigkeit nach PPM in der Altersgruppe 2 (65–80 Jahre).....	55
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für die Reoperationshäufigkeit nach PPM in der Altersgruppe 3 (> 80 Jahre).....	55

## II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen der Aortenklappenstenose.....	5
Tabelle 2: Einteilung der Schwere einer Aortenklappenstenose.....	9
Tabelle 3: Übersicht der Aortenklappeninsuffizienz in Abhängigkeit der erkrankten Struktur.....	13
Tabelle 4: Einteilung der Schweregrade der Aortenklappeninsuffizienz.....	15
Tabelle 5: Verwendung der unterschiedlichen Prothesenarten 2021 in Deutschland.....	17
Tabelle 6: Auswahlkriterien der passenden Prothesenart.....	20
Tabelle 7: Vergleich der verschiedenen Klappenprothesenarten mit jeweiligen Vor- und Nachteilen..	21
Tabelle 8: Einteilung des Patienten-Prothesen-Mismatch nach Blais.....	23
Tabelle 9: NYHA-Stadien gemäß der Klassifizierung der New York Heart Association.....	26
Tabelle 10: Basisdaten der Studienkohorte je nach PPM-Schweregrad.....	27
Tabelle 11: Übersicht Häufigkeit und Schwere eines PPM nach Klappentypen.....	28
Tabelle 12: Übersicht der Verteilung der verwendeten Klappengrößen.....	29
Tabelle 13: Verteilung der Überlebensrate und -zeit in Abhängigkeit des PPM.....	31
Tabelle 14: Gegenüberstellung kein/moderates PPM vs. schweres PPM bezüglich des Überlebens..	32
Tabelle 15: Überleben in Abhängigkeit des Alters,.....	33
Tabelle 16: Mortalität nach Altersgruppen.....	34
Tabelle 17: Überleben nach Klappentyp.....	36
Tabelle 18: Überlebensrate je nach Klappentyp in der Gruppe mit fehlendem PPM.....	37
Tabelle 19: Überlebensrate je nach Klappentyp in der Gruppe mit moderatem PPM.....	38
Tabelle 20: Überlebensrate je nach Klappentyp in der Gruppe mit schwerem PPM.....	40
Tabelle 21: Überleben bei gestenteten Klappen vs. bei nicht-gestenteten Klappen.....	41
Tabelle 22: Überleben bei bovinen Klappen vs. porcinen Klappen.....	41
Tabelle 23: Einfluss der präoperativen EF auf das Überleben.....	41
Tabelle 24: Zusammenhang zwischen PPM, Überleben sowie der präoperativen EF.....	42
Tabelle 25: Uni-und multivariable Analyse des Mortalitätsrisikos nach Aortenklappenersatz.....	45
Tabelle 26: Übersicht der durchgeführten Reoperationen.....	47
Tabelle 27: Verteilung der Häufigkeit einer Reoperation je nach Schwere des PPM bei Patienten ohne Endokarditis.....	47
Tabelle 28: Gegenüberstellung kein/moderates PPM vs. schweres PPM in Bezug auf die Reoperationsrate bei Patienten ohne Endokarditis.....	48
Tabelle 29: Verteilung der Häufigkeit einer Reoperation je nach Schwere des PPM bei Patienten mit Endokarditis.....	49
Tabelle 30: Reoperationsrate nach Klappentyp.....	50
Tabelle 31: Verteilung Reoperationsrate in der Gruppe mit fehlendem PPM je nach Klappentyp.....	51
Tabelle 32: Verteilung der Reoperationsrate in der Gruppe mit moderatem PPM je nach Klappentyp.....	51
Tabelle 33: Verteilung der Reoperationsrate in der Gruppe mit schwerem PPM je nach Klappentyp..	52
Tabelle 34: Reoperationsrate nach präoperativer Ejektionsfraktion.....	52
Tabelle 35: Verteilung der Reoperationen je nach präoperativer EF und Schwere des PPM.....	53
Tabelle 36: Verteilung der Reoperation in Abhängigkeit des Alters.....	53
Tabelle 37: Reoperationshäufigkeit nach Alter und PPM.....	54
Tabelle 38: Uni-und multivariable Analyse des Reinterventionsrisikos nach Aortenklappenersatz.....	56
Tabelle 39: Postoperative NYHA Verteilung in Abhängigkeit des PPM.....	57
Tabelle 40: Verteilung des subjektiv empfundenen Gesundheitszustandes in Abhängigkeit des PPM.....	57
Tabelle 41: $P_{max}$ nach PPM-Schweregrad.....	58
Tabelle 42: $P_{mean}$ nach PPM-Schweregrad.....	58
Tabelle 43: EOA nach PPM-Schweregrad.....	58
Tabelle 44: LVEF nach PPM-Schweregrad.....	59
Tabelle 45: LVEDD nach PPM-Schweregrad.....	59
Tabelle 46: LVESD nach PPM-Schweregrad.....	59
Tabelle 47: Aorteninsuffizienz nach PPM-Schweregrad.....	59

### III. Abkürzungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ACE</b>	Angiotensin-Converting-Enzyme
<b>ACVB</b>	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
<b>AI</b>	Aorteninsuffizienz
<b>AKE</b>	Aortenklappenersatz
<b>AP</b>	Angina Pectoris/ Brustenge
<b>AS</b>	Aortenklappenstenose
<b>AVR</b>	Aortic valve replacement/ Aortenklappenersatz
<b>BSA</b>	Body Surface Area/ Körperoberfläche
<b>BAV</b>	bicuspid aortic valve/ Bikuspidale Aortenklappe
<b>CE</b>	Carpentier-Edwards
<b>COPD</b>	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>CW-Doppler</b>	Continuous Wave Doppler
<b>EF</b>	Ejektionsfraktion
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>EOA</b>	effective orifice area/ effektive Öffnungsfläche der Aortenklappe
<b>EOAI</b>	effective orifice area index/ effektiver Öffnungsflächenindex
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>FU</b>	Follow-up
<b>GOA</b>	geometrische Öffnungsfläche
<b>HI</b>	Herzindex
<b>HZV</b>	Herzeitvolumen
<b>ICR</b>	Interkostalraum
<b>KHK</b>	koronare Herzkrankheit
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>LDL</b>	Low Density Lipoprotein
<b>LVEDD</b>	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
<b>LVEDV</b>	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
<b>LVEF</b>	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
<b>LVESD</b>	linksventrikulärer endsystolischer Diameter

<b>LVOT</b>	left ventricular outflow tract/ linksventrikulärer Ausflusstrakt
<b>LVOTA</b>	left ventricular outflow tract area/ linksventrikuläre Ausflusstraktfläche
<b>MKE</b>	Mitralklappenersatz
<b>MKP</b>	Mitralklappenplastik
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>Pmax</b>	maximaler Druck über der Aortenklappe
<b>Pmean</b>	mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe
<b>PPM</b>	Patienten-Prothesen-Mismatch
<b>RF</b>	Risikofaktor
<b>RR</b>	Blutdruck ( <i>nach dem Erfinder der apparativen Blutdruckmessung Scipione Riva-Rocci</i> )
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SJM</b>	St. Jude Medical
<b>TAVI</b>	transcatheter aortic valve implantation/ Transkatheter-Aortenklappenimplantation
<b>TEE</b>	transösophageale Echokardiografie
<b>TKP</b>	Trikuspidalklappenplastik
<b>TTE</b>	thorakale Echokardiografie
<b>UAV</b>	unicuspid aortic valve/Unikuspide Aortenklappe

Anmerkung: Zur besseren Lesbarkeit des Textes wird im Text das generische Maskulin verwendet. Angesprochen sind grundsätzlich beide Geschlechter.

# 1 Einleitung

Herzklappenerkrankungen nehmen in ihrer Häufigkeit aufgrund der zunehmend älter werdenden Bevölkerung immer weiter zu und erfordern häufig eine entsprechende Behandlung [1]. Vor allem die Prävalenz von Erkrankungen der Aortenklappen steigt aufgrund der zu Grunde liegenden degenerativen Prozesse weiter an [2]. Der Herzklappenersatz mittels biologischer oder mechanischer Klappenprothese ist die übliche Therapieform bei einer Aortenklappenstenose oder -insuffizienz [1, 3]. Einen entscheidenden Einfluss auf die Langzeitergebnisse haben hierbei die jeweils gewählte Prothesenart und -größe. In den letzten Jahren war das Hauptaugenmerk vieler Studien der mögliche Einfluss von zu kleinen Klappenprothesen auf die Langzeitergebnisse.

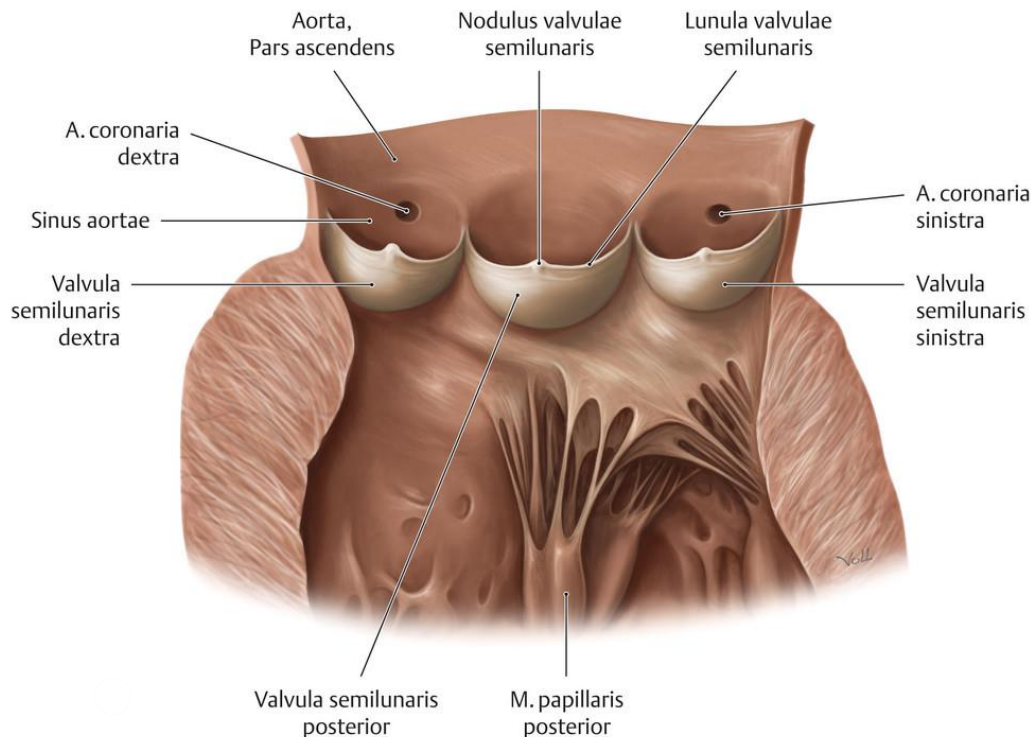
## 1.1 Die Aortenklappe

### 1.1.1 Aufbau der Aortenklappe

Die Aortenklappe ist eine der vier Herzklappen und bildet zusammen mit dem linksventrikulären Ausflusstrakt, dem Klappenannulus, den Sinus valsalvae und dem sinutubulären Übergang die funktionelle Aortenwurzel und trennt den linken Ventrikel von der Aorta.

Aufgrund ihres Aufbaus zählt die Aortenklappe zu den Taschenklappen (Semilunarklappen) und besteht normalerweise aus drei halbmondförmigen Taschen (siehe Abbildung 1 und 2). Die einzelnen Taschen stehen miteinander über Kommissuren in Verbindung, die mit der Aortenwand verbunden sind. Die Bereiche zwischen den freien Rändern der Klappentaschen, der Kommissuren und der Aortenwand werden als Sinus valsalvae (manchmal auch als Sinus aortae) bezeichnet und bilden die anatomische Aortenwurzel (siehe auch Abb. 1) [4]. Die anatomische Bezeichnung der Sinus valsalvae und der zugehörigen Klappentasche ergibt sich aus dem Abgang der rechten und linken Koronararterie aus dem jeweiligen Sinus. Die linkskoronare Tasche ist diejenige, aus der die linke Koronararterie abgeht und, analog dazu, die rechtskoronare Tasche die, aus der die rechte Herzkranzarterie entspringt. Die Klappentasche und der Sinus, aus denen keine Koronararterie hervorgeht, wird als nonkoronar bezeichnet [4] (Abb. 2). Die drei Kommissuren, die die einzelnen Taschen voneinander trennen, heißen wie folgt: rechts-links, rechts-nonkoronar und links-nonkoronare Kommissur.





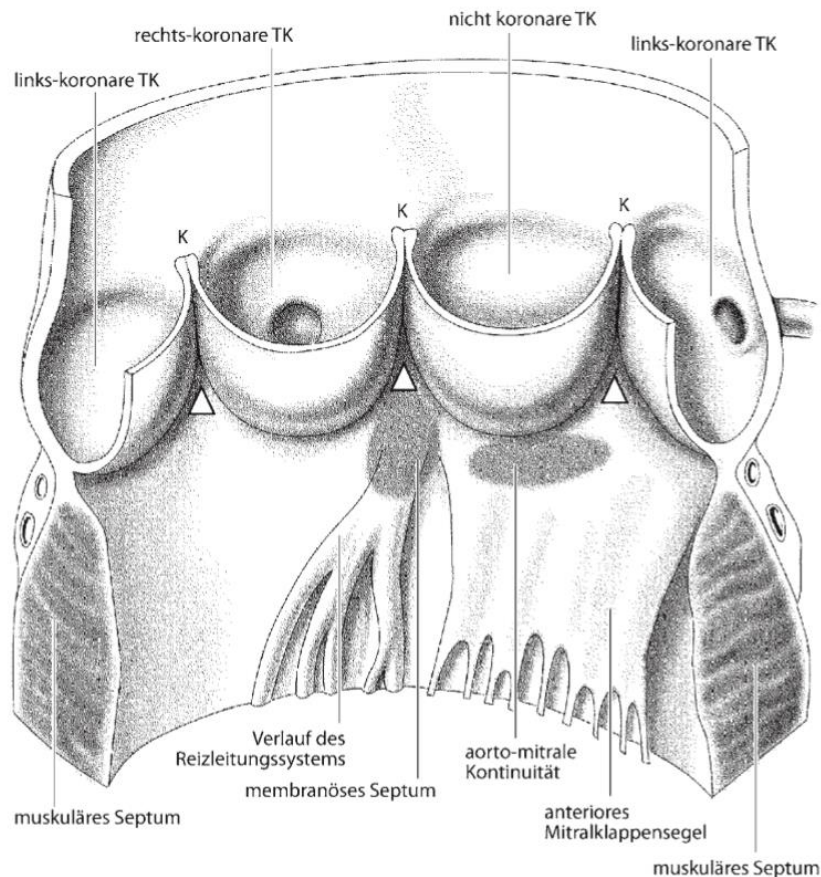
**Abbildung 1: Anatomie der Aortenklappe**

Die Aorta ascendens ist aufgeschnitten und wie ein Buch aufgeklappt. Es sind die Abgänge der linken und rechten Koronararterie (Aa. coronaria sinistra und dextra) im Sinus aortae hinter der jeweiligen Valvula semilunaris dargestellt. Am freien Rand jeder Valvula semilunaris befindet sich ein feines Knötchen (Nodus valvulae semilunaris) sowie seitlich davon ein feiner Saum (Lunula valvulae semilunaris), welcher zusammen mit dem Nodus für einen dichten Verschluss der Klappe sorgt. Ebenfalls dargestellt ist einer der drei Papillarmuskeln (M. papillaris posterior), die das Schließen der Klappen ermöglichen. Abbildung aus [5]

Verschiedene anatomische Strukturen stehen in enger Verbindung zu der Aortenklappe und der Aortenwurzel. Wie in Abb. 2 dargestellt, befinden sich unterhalb der Kommissuren Trigona. Das Trigonum unterhalb der rechts-nonkoronaren Kommissur beinhaltet einen wichtigen Bestandteil des Reizleitungssystems des Herzens, das sog. His-Bündel. Dieses sorgt für eine Fortleitung der elektrischen Erregung von den Vorhöfen auf das Arbeitsmyokard der Ventrikel und perforiert im Bereich des besagten Trigonums das Herzskelett und zieht auf die Ventrikelebene hinüber. Dieser Bereich ist bei einem Ersatz der Aortenklappe mit einer Prothese von großer Bedeutung: Verletzungen des His-Bündels können zu einer temporären oder dauerhaften Störung der Reizleitung im Sinne eines AV-Blocks führen. Unterhalb des Trigonums der links-nonkoronaren Kommissur befindet sich die sog. ‚aortomitrale Kontinuität‘, die in Richtung des anterioren Mitralsegels zieht. Diese anatomische Struktur spielt eine Rolle bei chirurgischen Eingriffen, die eine Wurzelenerweiterung beinhalten.

Die anatomischen Beziehungen zu den umliegenden kardialen Strukturen stellen sich wie folgt dar: die non-koronare Tasche liegt gegenüber der Wand des rechten Atriums.

Die rechts-nonkoronare Kommissur liegt oberhalb des His-Bündels und des membranösen Septums, wohingegen die links-rechtskoronare Kommissur gegenüber der posterioren Kommissur der Pulmonalklappe und die angrenzenden Taschen gegenüber des rechtsventrikulären Infundibulums. Der laterale Teil der linkskoronaren Tasche und des Sinus sind die einzigen Strukturen, die nicht in unmittelbarer Nähe anderer kardialer Strukturen stehen, sondern mit dem Perikardraum.



**Abbildung 2: Schematische Darstellung der Aortenwurzelstrukturen im Längsschnitt**

Das His-Bündel liegt im Bereich des membranösen Septums. Wird diese Struktur im Rahmen der Operation beschädigt kann es postoperativ zu einer vorübergehenden oder gar permanenten AV-Blockierung kommen. K = Kommissur; Δ = Trigonum; TK = Taschenklappe, Abbildung aus [6]

Die einzelnen Taschen der Aortenklappe bestehen aus drei Schichten: die äußerste Schicht besteht aus Endothelzellen, die kontinuierlich in aortale und ventrikuläre Endothelzellen übergehen. Unterhalb der äußersten Schicht befindet sich eine Schicht, die aus ‚Verlängerungen‘ der Intima der Aorta und Ventrikelendokard besteht und dementsprechend als ‚arterialis‘ bzw. ‚ventricularis‘ bezeichnet wird. Den Kern der Segeltaschen bildet die Lamina spongiosa aus lockerem Bindegewebe.

### 1.1.2 Funktion der Aortenklappe

Die Aortenklappe dient als Richtungsventil zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta. Sie öffnet und schließt passiv aufgrund der Druckunterschiede zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta während des Herzzyklus: Vereinfacht gesagt entsteht durch die Kontraktion des linken Ventrikels während der Systole Druck im Bereich des linksventrikulären Ausflusstrakts. Dieser Druck bewirkt, dass sich die Taschen während der Ejektionsphase öffnen [4]. Unter physiologischen Bedingungen strömt das Blut mit einer Geschwindigkeit von  $1,35 \pm 0,35$  m/s und einem laminaren, zentralen Fluss über die geöffnete Klappe in die Aorta. Während dieser Phase kommen den Sinus valsalvae zwei wichtige Funktionen zu: Zum einen gewährleisten sie das Offenhalten der links- bzw. rechtskoronaren Öffnungen, um so den Blutfluss in die Koronararterien sicherzustellen [7]. Jedoch werden während der Systole die intramuralen Gefäße komprimiert und der Blutfluss in den Koronarien sinkt stark ab [8].

Zum anderen bilden sich durch eine Flusssteigerung in den Sinus valsalvae während der Systole Vortices, welche die Klappentaschen von der Aortenwand drücken und so den schnellen Klappenschluss mit Beginn der späten Systole einleiten. Durch Druckänderungen in der Aorta wird der Schluss der Aortenklappe schließlich beendet. Erst mit der Diastole nimmt der Blutfluss in den Koronargefäßen wieder deutlich zu und die Gefäße füllen sich wieder [8]. Während die Taschen der Aortenklappe geöffnet sind, verschließen sie nicht die Öffnungen zu den Koronararterien aufgrund der Aussparungen des Sinus Valsalva. So wird ein Blutfluss in die Koronarien auch während der Klappenöffnung gewährleistet [7].

Das komplizierte Zusammenspiel von Blutfluss, dynamischen Änderungen in Ventrikel und funktioneller Aortenwurzel und den besonderen mechanischen Eigenschaften der Aortenklappe erlaubt ein Öffnen der Klappe bei minimalen Druckgradienten und ein Schluss der Klappe bei minimalem Rückstrom.

## 1.2 Vitien der Aortenklappe

Bei den Vitien der Aortenklappe kann man die reine Aortenklappenstenose (AS), die reine Aortenklappeninsuffizienz (AI) sowie die Kombination beider unterscheiden, wobei in Kombination meist eines der beiden Vitien klinisch ausgeprägter erscheint [6].

### 1.2.1 Aortenklappenstenose

Bei der AS handelt es sich um eine Verengung der Öffnungsfläche der Aortenklappe, so dass das Blut nur noch mit erhöhtem Druck in den Körperkreislauf ausgeworfen werden kann. Durch eine zunehmende Kalzifizierung werden die Segel immobil und können Öffnungs- und Schließbewegungen nicht mehr vollständig durchführen

#### 1.2.1.1 Prävalenz und Ätiologie

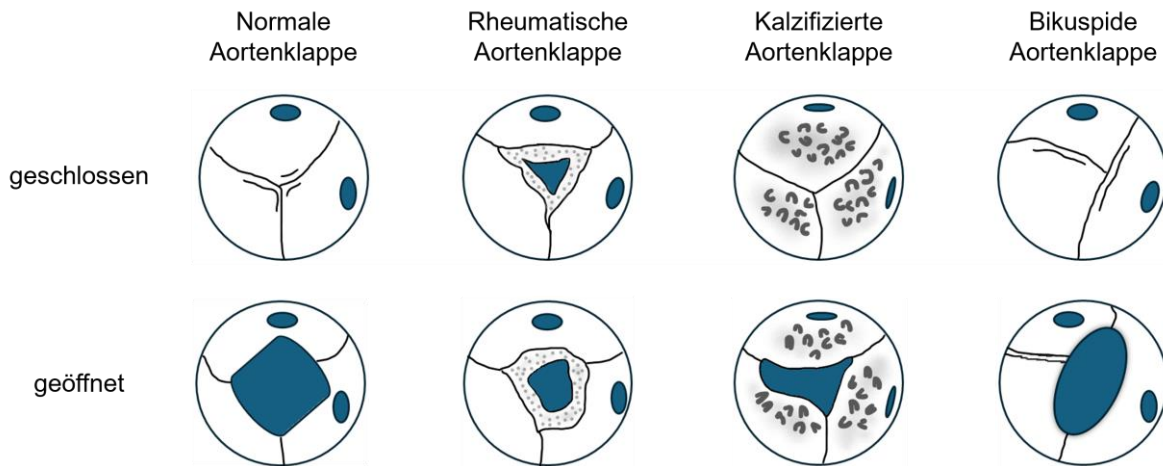
Die AS ist in Europa und Nordamerika die häufigste Herzklappenerkrankung [9]. Sie tritt häufiger bei Männern auf und ihr Vorkommen steigt mit zunehmendem Alter [4, 10]. Die häufigsten Ursachen der AS in Deutschland ist die altersbedingte Kalzifikation mit einer Prävalenz von 2–7 Prozent bei Personen über 65 Jahren [9]. Eine Übersicht über weitere mögliche Ursachen zeigt Tabelle 1.

Vorkommen	Genese
Häufig	Kalzifizierende Genese Rheumatisches Fieber Bikuspide Aortenklappe
Ungewöhnlich	Irradiation Drogenabusus Angeborene Herzfehler, z.B. subaortale Membran
Selten	Hypercholesterinämie bei Kindern Morbus Paget Unikuspide Klappen (UAV) Supravalvuläre Stenose

Tabelle 1: Ursachen der Aortenklappenstenose  
Tabelle modifiziert nach [9]

Durch kalkhaltige Ablagerungen an den Segeln der Aortenklappe werden, ähnlich der Pathophysiologie der Arteriosklerose, Entzündungsprozesse ausgelöst, welche letztendlich zu einer Immobilisierung der Taschen und somit zu einer Einengung des Lumens der Aortenklappe führen. Charakteristisch kommt es zu kalzifizierten Läsionen der Taschen, die sich tief in den Annulus der Klappe ausbreiten können (siehe Abb. 3) [4]. Die Risikofaktoren für die Entwicklung einer kalzifizierenden AS sind daher

ähnlich zu den Risikofaktoren der Arteriosklerose wie beispielsweise erhöhte Lipoprotein(LDL)-Cholesterin-Werte, Diabetes mellitus, Rauchen und arterieller Hypertonus [4].



**Abbildung 3: Übersicht der häufigsten Ursachen der Aortenklappenstenose**

Darstellung der entsprechend verkleinerten Öffnungsfläche der Aortenklappe im geschlossenen Zustand und bei Klappenöffnung Abbildung modifiziert nach [11]

Die zweite wichtige Ursache für die Entstehung einer AS ist die bikuspide Aortenklappe: Bei dieser angeborenen Variante besteht die Aortenklappe statt aus drei nur aus zwei Taschen. Diese Anomalie entsteht meist im Rahmen der Embryogenese durch Verschmelzung zweier Taschen, wodurch die Klappenöffnungsfläche deutlich verkleinert wird, wie es in Abb. 3 auch dargestellt ist. Sie betrifft 1–2 Prozent der Bevölkerung, wobei Männer deutlich häufiger betroffen sind als Frauen. (M: F 3:1) [12]. Aufgrund der bikuspiden Konfiguration der Klappe wirken unterschiedliche biomechanische Kräfte auf Klappe und Aorta, die zu einer schnelleren Progression einer Klappenstenose in eine signifikante AS führen, sodass bei Patienten mit einer bikuspiden Klappe die AS bis zu zwei Dekaden früher als bei einer trikuspiden Klappe auftritt [13].

Eine AS aufgrund eines rheumatischen Fiebers ist in den Industrieländern mittlerweile sehr selten geworden. In Entwicklungsländer ist das rheumatische Fieber jedoch die häufigste Ursache für Herzerkrankungen bei Kindern. Im frühen Stadium kommt es zu Ödembildung, Lymphozyteninfiltration und zur Revaskularisierung der Taschen. Im späteren Stadium treten zusätzlich Verdickungen der Taschen auf, die dann zur Verschmelzung einer oder mehrerer Taschen führen (siehe Abb. 3) [14].

### 1.2.1.2 Pathophysiologie

Pathophysiologisch kommt es, unabhängig der Genese, bei allen Formen durch die verkleinerte Öffnungsfläche der Aortenklappe zu einem teilweise massiv erhöhten Widerstand für den linken Ventrikel, wodurch der Ventrikel deutlich mehr Druck aufbauen und die Ejektionszeit verlängern muss, um das Blut in den Körperkreislauf zu pumpen. Kompensatorisch kommt es zu einer linksventrikulären Hypertrophie mit Abnahme der Compliance und einer daraus resultierenden diastolischen Funktionsstörung. Ohne Behandlung führt die Progredienz der Erkrankung zu kardialer Dekompensation mit dilatativer Kardiomyopathie, reduzierter Ejektionsfraktion und konsekutiver pulmonaler Hypertonie.

Die Mortalität bei einer unbehandelten symptomatischen hochgradigen Aortenstenose liegt bei 50 % innerhalb eines Jahres, bei 70 bis 80 % innerhalb von zwei Jahren [15].

### 1.2.1.3 Klinische Symptomatik

Je nach Schweregrad des Vitiums treten Beschwerden bei den Patienten früher oder später auf. Leicht- bis mittelgradige Stenosierungen können relativ lange asymptomatisch bleiben. Mit zunehmendem Ausmaß der Stenose nimmt auch die hämodynamische Relevanz der Stenosierung zu. Diese versucht der Körper zunächst durch eine Hypertrophie des linken Ventrikels zu kompensieren. Die durchschnittliche Klappenöffnungsfläche bei Beginn der Symptomatik liegt bei 0,6 bis 0,8 cm<sup>2</sup> [16].

Mit zunehmender Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn und der damit einhergehenden linksventrikulären Hypertrophie treten Symptome bei den Patienten auf [4]. Die Kardinalsymptome der Aortenklappenstenose sind Angina-Pectoris-Beschwerden (AP-Beschwerden), Synkopen sowie Symptome, die im Rahmen einer Herzinsuffizienz auftreten können. Zu diesen zählen beispielsweise die Belastungsdyspnoe, später auch die (nächtliche) Ruhedyspnoe sowie eher unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit und Müdigkeit. Eine seltene Form der Manifestation einer AS stellen gastrointestinale Blutungen aufgrund von Angiodysplasien im Bereich des Colon ascendens und des Caecums dar (Heyde-Syndrom).

Die AP-Symptomatik und die Symptomatik der Herzinsuffizienz zum späteren Zeitpunkt lassen sich durch die Kompensationsmechanismen des linken Ventrikels erklären: Durch die Kombination aus linksventrikulärer Hypertrophie, erhöhtem systolischem Druck und verlängerter Ejektionszeit kommt es zu einem erhöhten Sauerstoffbe-

darfs des Ventrikels; gleichzeitig ist die Perfusion der Koronararterien durch die verkürzte Diastole (= Füllungszeit des Ventrikels) reduziert. Daher tritt die Symptomatik zu Beginn meist nur unter Belastung und später erst auch in Ruhe auf [4, 17]. Das Auftreten von Synkopen im Rahmen der AS wird vor allem durch die zerebrale Minderperfusion durch die reduzierte Ejektionsfraktion erklärt [4].

Mit dem Auftreten von Symptomen sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten ohne operative Intervention drastisch.

Von den 35 % der Patienten mit AP-Symptomatik überleben nur 50 % die nächsten fünf Jahre, bei den 15 % der Patienten mit Synkopen überleben lediglich 50 % drei Jahre und bei Symptomen der Herzinsuffizienz liegt das mittlere Überleben lediglich bei zwei Jahren [4, 18]. Daher sind neu aufgetretene Symptome in Zusammenhang mit einer AS eine absolute Indikation für eine operative Intervention [4, 19].

### *1.2.1.4 Diagnostik*

Im Rahmen der Diagnostik ist neben der Anamnese, mit Schwerpunkt auf Klärung der oben genannten Symptomatik, die körperliche Untersuchung zielführend.

Bei der körperlichen Untersuchung kann typischerweise ein Systolikum mit Punktum maximum über dem zweiten Intercostalraum (ICR) rechts parasternal, mit Fortleitung in die Carotiden auskultiert werden. Bei der Palpation des Pulses kann ein schwacher (parvus) und nur langsam das Maximum erreichender (tardus) Puls ein Hinweis auf eine schwere oder dekompensierte AS sein.

Unerlässlich ist die echokardiografische Untersuchung. Sie dient nicht nur der Verifizierung des Verdachts einer AS, sondern sie dient auch der Beurteilung des Grads der Klappenkalzifizierung, der linksventrikulären Pumpfunktion, der Druckgradienten und der Flussgeschwindigkeiten, die benötigt werden zur Einteilung des Schweregrades des jeweilig vorliegenden Vitiums (Tabelle 2). Außerdem können so eventuelle Begleiterkrankungen bspw. der Aorta oder weiterer Herzklappen detektiert werden [1]. Die echokardiografische Untersuchung gilt heute als Standard zur Einteilung des Schweregrads der AS [20]. Im Rahmen dieser wird mittels CW-Doppler die Flussgeschwindigkeit des Jets über der Aortenklappe gemessen. Mithilfe der Bernoulli-Gleichung kann hieraus wiederum der Druckgradient kalkuliert werden. Aus Jet-Geschwindigkeit, Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) und der Ge-

schwindigkeit im LVOT kann wiederum über die Kontinuitätsgleichung die Klappenöffnungsfläche berechnet werden (genaue Formel siehe 1.4 Konzept des Patienten-Prothesen-Mismatch). Je nach Öffnungsfläche wird dann der Grad der Aortenklappenstenose bestimmt.

Parameter	Mild	Moderat	Schwer
<b>Aortenklappenöffnungsfläche [cm<sup>2</sup>]</b>	> 1,5	1,0–1,5	< 1,0
<b>Aortenklappenöffnungsindex [cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>]</b>			< 0,6
<b>Mittlerer Druckgradient [mmHg]</b>	< 25	25–40	> 40
<b>Maximale Flussgeschwindigkeit [m/s]</b>	< 3,0	3,0–4,0	> 4,0

**Tabelle 2: Einteilung der Schwere einer Aortenklappenstenose**  
Tabelle modifiziert nach [4]

Ergänzend können bildgebende Verfahren wie bspw. Röntgenaufnahmen des Thorax, Stress-Echokardiographie sowie CT- und MRT-Untersuchungen durchgeführt werden [1].

#### 1.2.1.5 Therapie

##### 1.2.1.5.1 Medikamentöse Therapie

Laut den ESC-Guidelines von 2017 kann keine medikamentöse Therapie das Outcome bei Patienten mit AS verbessern. Jedoch gibt es die Empfehlung zur medikamentösen Therapie für Patienten, die nicht für eine Operation oder TAVI geeignet sind oder zur Überbrückung bis zur Operation. Diese Patienten sollen entsprechend der Herzinsuffizienz-Leitlinien behandelt werden. Bei der Therapie einer eventuell bestehenden arteriellen Hypertonie wird empfohlen diese vorsichtig zu senken, da Patienten mit einer AS eine ausgeprägte Neigung zu Hypotonien bis hin zum plötzlichen Herztod zeigen können. Darüber hinaus wird die Aufrechterhaltung eines normofrequenten Sinusrhythmus dringend empfohlen [1].

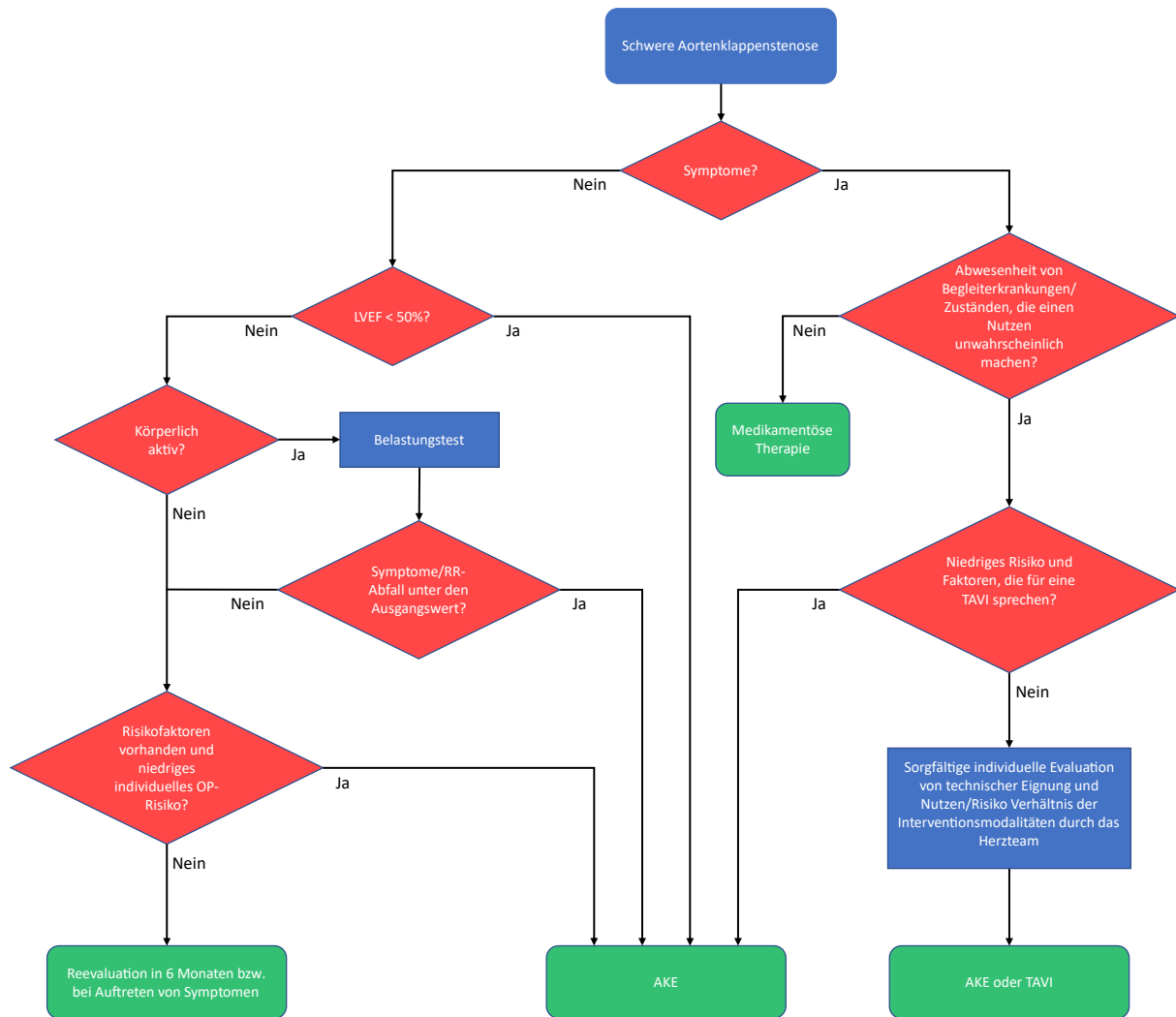
##### 1.2.1.5.2 Operative Versorgung der Aortenklappenstenose

Entsprechend der ESC-Guidelines für Herzklappenerkrankungen 2017 ist eine operative Versorgung der AS dringend indiziert bei allen symptomatischen Patienten mit schwerer hochgradiger Aortenstenose (mittlerer Druckgradient > 40 mmHg oder maximale Flussgeschwindigkeit > 4,0 m/s). Außerdem wird die Intervention für Patienten mit einer low-flow Aortenstenose mit niedrigem Gradienten (< 40 mmHg) und reduzierter Ejektionsfraktion (EF) empfohlen [1].



Für asymptotische Patienten mit einer schweren AS wird der chirurgische Aortenklappenersatz empfohlen, wenn zusätzlich eine systolische linksventrikuläre Dysfunktion (LVEF < 50 %) vorliegt oder ein Belastungstest pathologische Veränderungen zeigt, die eindeutig mit der AS zusammenhängen. Eine weitere Indikation für eine operative Versorgung der AS bei asymptotischen Patienten ist die gleichzeitige Notwendigkeit eines koronaren Bypasses, Eingriffe an der Aorta oder Pathologien weiterer Herzklappen [1].

Für asymptotische Patienten, die zunächst nachkontrolliert werden sollen, ist es aufgrund der unterschiedlich schnellen Progression notwendig, diese mindestens alle sechs Monate auf das Vorhandensein von Symptomen (Veränderungen der Belastungsgrenze) zu untersuchen sowie eine Reevaluation der echokardiografischen Parameter durchzuführen. Liegt bei einer leicht- oder mittelgradigen AS eine Kalzifizierung vor, sollten die Patienten jährlich untersucht werden. Bei jüngeren Patienten und einer nur leichtgradigen AS können die Untersuchungszeiträume auf zwei bis drei Jahre ausgeweitet werden. Abb. 4 gibt eine schematische Übersicht über die verschiedenen Möglichkeiten zur Versorgung der Aortenklappenstenose.



**Abbildung 4: Flowchart zur Behandlung der schweren Aortenklappenstenose**

AS = Aortenklappenstenose; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; RR = Blutdruck (nach Riva-Rocci); AKE = Aortenklappenersatz; TAVI = transcatheter aortic valve implantation (Transkatheter-Aortenklappenimplantation); Herzteam = interdisziplinäres erfahrenes Team bestehend aus Spezialisten in den Bereichen Bildgebung, Herzchirurgie, Kardioanästhesie, Kardiotechniker etc., Abbildung modifiziert nach [1]

## 1.2.2 Aortenklappeninsuffizienz

Bei einer AI kommt es zu einem inkompletten Schluss der Aortenklappe, was einen Rückstrom des Blutes aus der Aorta in den linken Ventrikel während der Diastole zur Folge hat. Hinsichtlich der Pathophysiologie muss zwischen einer akuten und einer chronischen AI unterschieden werden, da diese sich in unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbildern manifestieren.

### 1.2.2.1 Prävalenz und Ätiologie

Es gibt eine Reihe an möglichen Ursachen für eine AI. Sie kann im Rahmen einer Erkrankung der Klappe selbst auftreten oder durch eine Erkrankung der Aortenwurzel verursacht werden. Dabei kann die AI entweder akut oder chronisch auftreten. Hierbei führt vor allem die akut auftretende Form der AI schnell zu einer kardialen Dekompensation, da der linke Ventrikel kaum Zeit hat sich an den plötzlichen Anstieg des enddiastolischen Volumens anzupassen [21].

Die häufigsten Ursachen für eine Erkrankung des Klappenapparates selbst sind angeborene Herzfehler wie beispielsweise eine bikuspidale Aortenklappe, Endokarditiden, degenerative Prozesse, myxomatöse Erkrankungen.

Genauso können auch Erkrankungen oder Verletzungen der Aortenwurzel, zum Beispiel im Rahmen einer Aortendissektion oder einem Trauma, zu einer akut auftretenden AI führen. Bindegewebserkrankungen, wie z.B. das Ehlers-Danlos- oder das Marfan-Syndrom führen zu einem inkompletten Schluss der einzelnen Taschen der Aortenklappe und damit letztendlich zur AI [22-24]. Die AI tritt häufig in Kombination mit einer Aortenklappenstenose im Rahmen einer kalzifizierenden Genese oder aufgrund eines rheumatischen Fiebers auf. Eine Übersicht über häufige Gründe für eine AI gibt Tabelle 3.

Erkrankte Struktur	Ursache
<b>Klappen-Tasche</b>	Rheumatische Erkrankung Aortenklappensklerose/-kalzifizierung Angeborene Fehlbildungen (BAV, UAV) Infektiöse Endokarditis Myxomatöse Klappenerkrankungen Seltener: Drogen, Trauma, Strahlenschäden, abakterielle Endokarditiden
<b>Aortenwurzel</b>	Chronische arterielle Hypertension Marfan-Syndrom Aortendissektion Ehlers-Danlos-Syndrom Osteogenesis imperfecta Aortitis im Rahmen einer Syphilis Vaskulitiden: Takayasu-Arteritis, Reiter-Syndrom, Riesenzellarteritis
<b>Kombination</b>	Bikuspide Aortenklappe Spondylitis ankylosans

**Tabelle 3: Übersicht der Aortenklappeninsuffizienz in Abhängigkeit der erkrankten Struktur**  
BAV = bikuspidale Aortenklappe; UAV = unikuspidale Aortenklappe, Tabelle modifiziert nach [25]

### 1.2.2.2 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der AI variiert je nach Ursache und Verlauf der Insuffizienz. Kommt es akut zu einer AI, z.B. durch Aortendissektion, Trauma oder Endokarditis, fehlt dem linken Ventrikel die Zeit, Kompensationsmechanismen zu entwickeln. Das zurückströmende Blut verursacht einen plötzlichen Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (LVEDV) und vermindert die effektive Auswurfleistung drastisch. Durch Steigerung der Kontraktilität des Ventrikels und der Herzfrequenz versucht der Körper in der Akutphase die Auswurfleistung des Herzens konstant zu halten. Diese Kompensationsmechanismen können das Auswurfvolumen nur kurzfristig konstant halten, so dass es früher oder später zur Reduktion der Auswurfleistung bis hin zum kardiogenen Schock kommt [4, 25, 26]. Ein meist begleitend auftretendes Lungenödem resultiert aus dem erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck mit konsekutiv erhöhtem Druck in der Lungenstrombahn.

Bei der chronischen Form hat der Herzmuskel mehr Zeit für Kompensationsmechanismen. Durch die chronische Volumenbelastung kommt es zu einer zunehmenden Dilatation und einer exzentrischen Hypertrophie der Wanddicke des linken Ventrikels. Als Resultat steigt das Schlagvolumen des Ventrikels zunächst an. Es kommt zu einer charakteristischen großen Blutdruckamplitude (hohe systolische und niedrig diastolische Blutdruckwerte) bei chronischen AI-Patienten, deren Zeichen bei der körperlichen Untersuchung wichtige Hinweise liefern können. Mit zunehmender Insuffizienz der

Klappe reicht die Hypertrophie allerdings nicht mehr aus, um die Auswurfleistung konstant zu halten und es kommt zu einer interstitiellen Fibrose [27]. Die effektive Ejektionsfraktion (EF) nimmt ab und zugleich sinkt die Koronarperfusion bei gleichzeitig gesteigertem Sauerstoffbedarf des Herzens. Langfristig resultiert aus der Summe der Mechanismen eine linksventrikuläre Dysfunktion sowie letztendlich eine progrediente Herzinsuffizienz [4, 28].

#### 1.2.2.3 *Klinische Symptomatik*

Die Symptome der Patienten sind davon abhängig, ob die AI akut oder chronisch auftritt, wie stark die Insuffizienz ausgeprägt ist und wie groß die Compliance des Ventrikels ist. Bei einer chronischen AI können die Patienten auch lange asymptomatisch bleiben, während die Größe des linken Ventrikels zunimmt. Erst ab einem gewissen Grad der Hypertrophie können Symptome der Herzinsuffizienz, wie Dyspnoe, Orthopnoe, Müdigkeit und Abgeschlagenheit auftreten. Patienten mit einer stark ausgeprägten Insuffizienz können Palpitationen bei Stress oder starker emotionaler Anspannung wahrnehmen sowie nächtliche AP-Beschwerden entwickeln [4, 6].

#### 1.2.2.4 *Diagnostik*

Wie auch bei der AS muss auch beim Verdacht auf eine AI zunächst die Anamnese erhoben werden und eine gründliche körperliche Untersuchung des Patienten durchgeführt werden. Bei dieser lassen sich vor allem Zeichen der großen Blutdruckamplitude finden. Zu ihnen zählen die oben bereits erwähnte große Blutdruckamplitude, ein schneller (celer) und harter (durus) Pulsschlag, der sog. Wasserhammerpuls, das pulssynchrone Kopfnicken (Musset-Zeichen), ein sichtbarer Kapillarpuls vor allem unter den Fingernägeln oder an den Lippen (Quincke-Zeichen) sowie Pulsationen der Uvula (Müller-Zeichen). Bei der Auskultation des Herzens kann ein Diastolikum über dem zweiten ICR rechts parasternal wahrgenommen werden. All diese Symptome können in ihrer Ausprägung sehr variabel sein und vor allem bei der akut auftretenden AI auch vollständig fehlen.

Wichtigstes Hilfsmittel zur Untersuchung des Herzens, sowohl bei Verdacht auf eine AI als auch zur Verlaufskontrolle, ist daher die transthorakale Echokardiografie (TTE). Mit ihr können alle wichtigen Parameter wie das Vorhandensein einer Pathologie der Aortenklappe, das Ausmaß und die Ätiologie der AI sowie die Größe und die Funktion des Ventrikels nichtinvasiv erhoben werden. Die Parameter und die entsprechenden

Grenzwerte zur Einteilung der Schweregrade einer Aortenklappeninsuffizienz zeigt Tabelle 4.

Indikator	Mild	Moderat	Stark
Jet-Breite [% LVOT]	> 25	25–65	> 65
Vena-contracta-Weite [cm]	> 0,3	0,3–0,6	> 0,6
Regurgitationsvolumen [ml/Schlag]	< 30	30–59	≥ 60
Regurgitationsfraktion [%]	< 30	30–49	≥ 50
Regurgitationsöffnungsfläche [cm <sup>2</sup> ]	< 0,10	0,10–0,29	≥ 0,30

**Tabelle 4: Einteilung der Schweregrade der Aortenklappeninsuffizienz**

LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt, Tabelle modifiziert nach [4]

Eine transösophageale Echokardiografie (TEE) ist bei Patienten mit unklarer AI indiziert oder wenn als Ursache eine Aortendissektion, eine Endokarditis oder ein Trauma vermutet wird. Als ergänzende diagnostische Maßnahmen stehen EKG, Röntgen, CT oder MRT sowie eine Koronarangiographie zur Verfügung.

#### 1.2.2.5 Therapie

##### 1.2.2.5.1 Medikamentöse Therapie

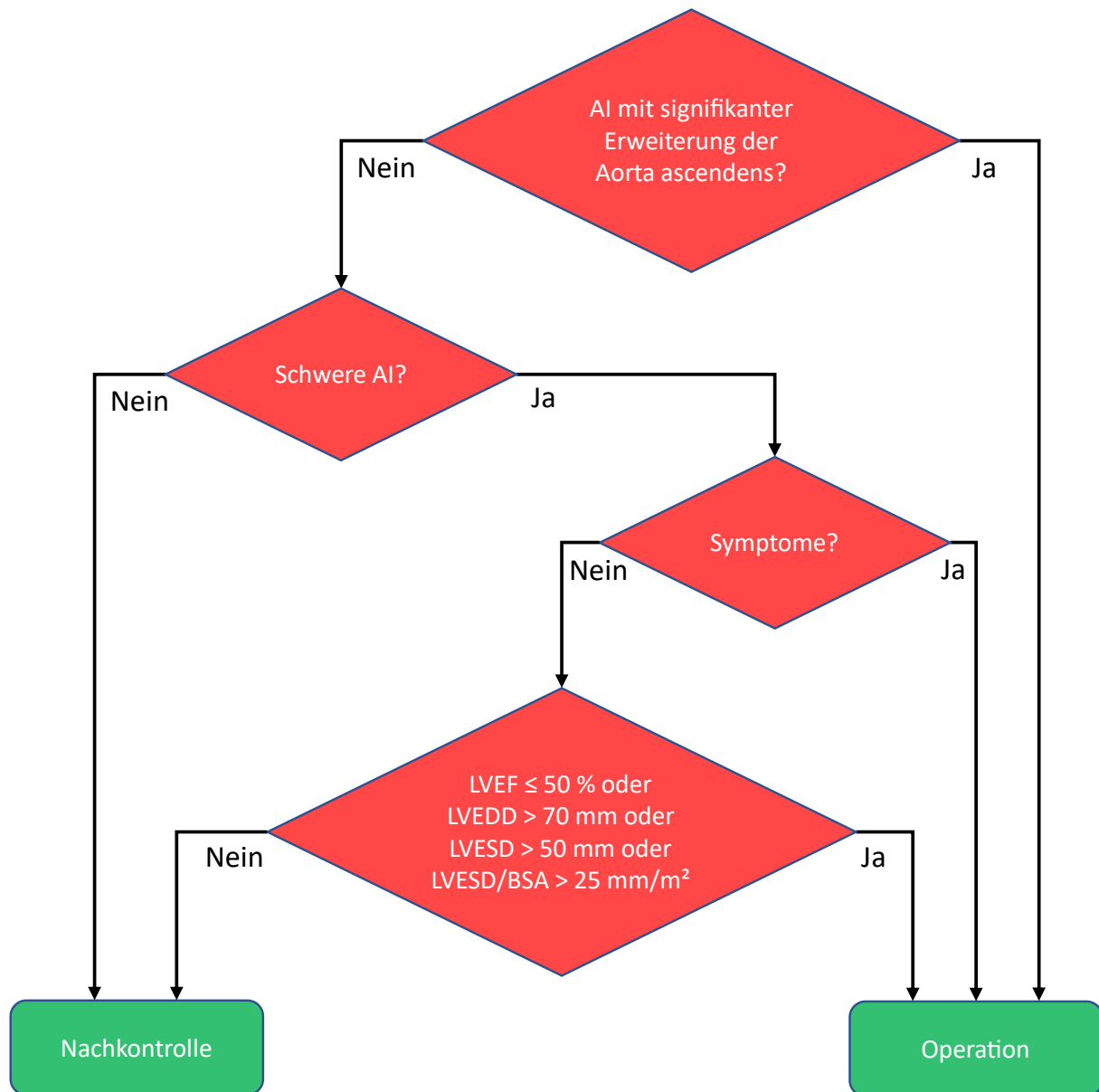
Eine medikamentöse Therapie bei Patienten mit chronischer AI, die nicht für eine operative Intervention geeignet sind, kann zu einer Symptomverbesserung führen. Laut Leitlinie sollte bei Patienten mit einem Marfan-Syndrom die Gabe von Betablockern vor und nach der Operation in Erwägung gezogen werden [1, 29].

##### 1.2.2.5.2 Operative Therapie

Laut den ESC-Guidelines von 2017 und 2021 ist eine operative Therapie bei jedem symptomatischen Patienten sowie bei asymptomatischen Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) < 50 Prozent sowie bei pathologischen Veränderungen an der Aorta indiziert [1, 30]. Zum Management der AI gibt es folgende Empfehlung in den ESC-Guidelines:

Eine Operation wird dann empfohlen, wenn eine AI mit signifikanter Erweiterung der Aorta ascendens vorliegt. Der Grenzwert für diese Erweiterung liegt bei einem maximalen Durchmesser der Aorta von ≥ 45 mm für Patienten mit Marfan-Syndrom und vorhandenen Risikofaktoren (RF) (familiäre Prädisposition für Aortendissektionen und/oder Zunahme des Aortendiameters > 2 mm/Jahr, Kinderwunsch). Bei Patienten

mit bikuspidaler Aortenklappe und Risikofaktoren (Aortenisthmusstenose, arterielle Hypertonie, familiäre Prädisposition; siehe oben) liegt der Grenzwert bei  $\geq 50$  mm. Für alle anderen Patienten wird eine Operation ab Werten von  $\geq 55$  mm empfohlen. Die untenstehende Abbildung Nr. 5 zeigt die Handlungsempfehlungen der ESC-Guidelines [1].



**Abbildung 5: Flowchart zur Behandlung der Aortenklappeninsuffizienz**

AI = Aortenklappeninsuffizienz; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVESD = linksventrikulärer systolischer Durchmesser; BSA = Body surface area (Körperoberfläche).  
Abbildung modifiziert nach [1].

### 1.3 Operative Möglichkeiten der Versorgung der Erkrankungen der Aortenklappe

Allein im Jahr 2021 wurden deutschlandweit 92 838 chirurgische Eingriffe am Herzen durchgeführt, davon insgesamt 7 698 an der Aortenklappe [31].

Die operative Behandlung von erkrankten Aortenklappen kann dabei entweder durch eine Rekonstruktion der Klappe oder einen Ersatz mit einer biologischen oder mechanischen Prothese erfolgen. Tabelle 5 zeigt die entsprechenden Zahlen für die Verwendung der einzelnen Prothesentypen für den Aortenklappenersatz bzw. die Anzahl an Rekonstruktionen der Aortenklappe aus dem Jahr 2021 in Deutschland.

Prothesenart	Anzahl	Verstorben	Sterblichkeit in %
Xenograft	6 754	209	3,1
Mechanische Prothese	748	13	1,7
Rekonstruktion	175	4	2,3
Homograft	21	0	0,0
Insgesamt	7 698	226	2,9

**Tabelle 5: Verwendung der unterschiedlichen Prothesenarten 2021 in Deutschland**  
Tabelle modifiziert nach [31]

Eine andere Behandlungsoption stellt der kathetergestützte Klappenersatz (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) dar. Da sich die vorliegende Arbeit mit dem Auftreten eines Patienten-Prothesen-Mismatch bei operativ eingesetzten Prothesen beschäftigt, liegt der Schwerpunkt auf mechanischen und biologischen Herzklappenprothesen.

#### 1.3.1 Mechanischer Herzklappenersatz

Bei den mechanischen Prothesen gibt es Einflügel-, Doppelflügel-, oder Kugelprothesen (siehe Abbildung 6). Letztere (und erstere) sind jedoch mittlerweile nur noch von historischer Bedeutung und werden heutzutage nicht mehr implantiert.

Mechanische Aortenklappenprothesen zeichnen sich vor allem durch ihre langjährige Haltbarkeit aus. Dem gegenüber stehen ein höheres Risiko der Thrombosierung sowie eine lebenslange notwendige Antikoagulation und den damit verbundenen Risiken, in erster Linie die Blutungsgefahr. Des Weiteren kommt es bei manchen Typen der mechanischen Prothese zu einem hörbaren Klappenschluss, was von vielen Patienten



als störend und langfristig als sehr belastend empfunden wird [3, 25]. Die mechanischen Prothesen werden vor allem jüngeren Patienten (< 65 Jahre) aufgrund der längeren Haltbarkeit und dem Vermeiden einer erneuten Operation empfohlen [6]. Weitere Kriterien, die für einen mechanischen Klappenersatz sprechen können, sind eine bereits bestehende Antikoagulation oder Begleiterkrankungen, die eine schnelle Degeneration einer biologischen Prothese begünstigen würden (bspw. Niereninsuffizienz oder Hyperparathyreoidismus) [32].



**Abbildung 6: Beispiel einer mechanischen Klappenprothese**  
 SJM Regent™ Mechanical Heart Valve FlexCuff™ Sewing Ring (Abbott/St. Jude)

### 1.3.2 Biologischer Herzklappenersatz

In den letzten Jahren wurden biologische Klappenprothesen häufiger für den Ersatz der Aortenklappe verwendet als mechanische Klappenprothesen (siehe auch Tabelle 5). Sie bieten den großen Vorteil, dass keine lebenslange Antikoagulation notwendig ist [25]. Sie sind die empfohlenen Prothesen für ältere Patienten (> 70 Jahre) oder Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung, Patientinnen mit Kinderwunsch oder bei Patienten, welchen keine mechanische Herzklappe aufgrund eines zu hohen Blutungsrisikos eingesetzt werden kann [6, 32].

Zu den biologischen Herzklappenprothesen zählen die sog. Autografts (patienteneigene Herzklappen als Ersatz für die Aortenklappe wie beispielsweise bei der Ross-Operation), Homografts (Verwendung menschlicher Leichenklappen) und Xenografts (Gestentete oder freie (gerüstlose) Bioprothesen).

Die Xenografts werden entweder vom Schwein oder vom Rind gewonnen. Die Schweineklappe besteht aus drei einzelnen Taschen, die von der Aortenklappe des Schweins gewonnen wurden, die ggf. auf einem Polymer- oder Metallstent verankert werden können und so die Prothese bilden. Die zweite Alternative ist die Prothese aus Rinderperikard, bei welcher einzelne Schichten des Rinderperikards um einen stützenden Stent gelegt werden [32]. Abbildung 7 zeigt zwei mögliche Modelle biologischer Aortenklappenprothesen.



**Abbildung 7: Verschiedene Typen biologischer Aortenklappenprothesen**  
Epic™ Plus Stented Tissue Valve (Abott/St.Jude) und Trifecta™ Aortic Pericardial Valve (Abott/St.Jude)

Die Verwendung menschlicher Leichenklappen (Homografts) wird vor allem bei ausgedehnten Endokarditiden empfohlen, da hierbei auf prothetisches Fremdmaterial verzichtet werden kann. Die Verwendung dieser Homografts bieten außerdem folgende Vorteile: Keine Notwendigkeit einer Antikoagulation, niedriges thrombembolisches Risiko bei vergleichbaren Langzeitergebnisse anderer biologischer Prothesen [6]. Dem gegenüber steht die weitaus höhere Komplexität des Eingriffs zur Implantation der Klappenprothese [25].

### 1.3.3 Herzklappenersatz (mechanisch vs. biologisch)

Für den Herzklappenersatz stehen verschiedene Prothesen zur Verfügung. Bei der Prothesenwahl sollten die durchschnittliche Lebenserwartung, Begleiterkrankungen, soziale Komponenten (Hobbies, Kinderwunsch bei Frauen etc.), Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation und vor allem der Patientenwunsch berücksichtigt werden [32]. Die zu berücksichtigenden Faktoren bei der Entscheidungsfindung der passenden Prothese zeigt die untenstehende Tabelle 6.

Faktor	Mechanische Prothese	Biologische Prothese
Alter < 60 Jahre	+	-
Alter 60–70 Jahre	+	+
Alter > 70 Jahre	-	+
Lebenserwartung < 10 Jahre	-	+
Alter < 60 Jahre, aber hohes Verletzungsrisiko <sup>1</sup>	-	+
Bereits bestehende Notwendigkeit einer Antikoagulation <sup>2</sup>	+	-
Dialysepflichtigkeit	-	+
Endokarditis	+	+
Kontraindikation für Phenprocoumon <sup>3</sup>	-	+

**Tabelle 6: Auswahlkriterien der passenden Prothesenart**

„+“ spricht für die Verwendung der Prothesenart; „-“ spricht gegen die Verwendung der Prothesenart; <sup>1</sup>: Hohes Verletzungsrisiko z.B. durch Sport, Beruf etc., <sup>2</sup>: Je nach Indikation zur Antikoagulation (z. B. Antikoagulation bei Vorhofflimmern) kann es durchaus sinnvoll sein, sich für die Implantation einer biologischen Prothese zu entscheiden <sup>3</sup>: z. B. eingeschränkte Compliance des Patienten, Unverträglichkeit, Schwangerschaftswunsch, hohes Blutungsrisiko

Tabelle modifiziert nach [33, 34]

Der ideale Herzklappenersatz zeichnet sich durch eine lange Haltbarkeit, ein geringes Thromboserisiko, gute hämodynamische Verhältnisse sowie eine leichte Implantierbarkeit aus [32]. Leider existiert bis heute dieser ideale Klappenersatz nicht, sodass die jeweiligen Vor- und Nachteile der Prothesen in jedem Fall individuell abgewogen werden müssen. Tabelle 7 zeigt eine Übersicht über die verschiedenen Vor- und Nachteile der jeweiligen Prothesenart.

	<b>Vorteile</b>	<b>Nachteile</b>
<b>Mechanische Prothese</b>	Lange Haltbarkeit Leichte Implantierbarkeit Guter EOAI	Notwendige Antikoagulation Embolie-/Blutungsrisiko Hörbares Klicken der Prothese
<b>Gestentete Bioprothese</b>	Leichte Implantierbarkeit Keine Antikoagulation notwendig	Begrenzte Haltbarkeit Schlechter EOAI bei kleinen Klappenprothesen
<b>Gerüstfreie Bioprothese</b>	Größerer EOAI als gestentete Klappenprothesen Ersatz der Aortenwurzel als zusätzliche Option möglich	Begrenzte Haltbarkeit Komplexere Operationstechnik Reoperationen an der Klappe sind schwerer durchführbar
<b>Homograft</b>	Exzellenter EOAI Besonders geeignet für Patienten mit Endokarditis	Schwierige OP-Technik Begrenzte Verfügbarkeit Begrenzte Haltbarkeit
<b>Autograft</b>	Exzellenter EOAI Lange Haltbarkeit möglich	Schwierige OP Höheres Risiko für Spätkomplikationen oder Versagen der transplantierten Klappe

**Tabelle 7: Vergleich der verschiedenen Klappenprothesenarten mit jeweiligen Vor- und Nachteilen**  
EOAI = effektiver Öffnungsflächenindex. Tabelle modifiziert nach [4]

### 1.3.4 Herzklappenrekonstruktion

Für die Rekonstruktion erkrankter Aortenklappen wurden verschiedene Behandlungsoptionen etabliert [35]. Vorteil der Klappenrekonstruktion ist eine Reduktion von Komplikationen, die in Zusammenhang mit dem Klappenersatz stehen, wie z.B. das Auftreten thrombembolischer Ereignisse oder infektiöse Endokarditiden. Demgegenüber steht das Risiko eines Rezidivs der Erkrankung, das eine erneute Operation notwendig machen kann. Die Klappenrekonstruktion ist vor allem bei Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz sinnvoll. Bei Patienten mit einer stenosierten Aortenklappe ist die Rekonstruktion nur möglich, wenn es zu einer Verschmelzung der Klappentaschenrändern gekommen ist, die restlichen Segel aber noch intakt sind [6]. Allerdings ist die Klappenrekonstruktion bei Aortenklappenstenosen mit einem sehr frühem Auftreten von einer Klappeninsuffizienz im postoperativen Verlauf oder einer Stenose durch erneute Kalzifizierungsprozesse vergesellschaftet [25].

### 1.3.5 Ballonvalvuloplastie

Neben der Möglichkeit der Klappenrekonstruktion existiert auch das Verfahren die stenosierte Herzklappe mittels Ballons aufzuweiten (Ballonvalvuloplastie). Hierbei wird

ein Draht über die Femoralarterie bis zur Aortenklappe vorgeschoben, um dort mittels eines Ballons die Stenose aufzudehnen [4]. Dieses Verfahren dient in erster Linie der Symptomverbesserung und ist bei Patienten indiziert, die ein zu hohes perioperatives Risiko für einen Klappenersatz aufweisen [36, 37]. So kommt es beispielsweise bei pädiatrischen Patienten, aufgrund der begrenzten Möglichkeit einer Klappenprothese sich an das Körperwachstum anzupassen, bei Patienten in einem akut dekompensierten Zustand oder auch in palliativen Situationen zum Einsatz.

#### 1.4 Das Konzept des Patienten-Prothesen-Mismatch

Das wichtigste Ziel des Klappenersatzes ist die Implantation einer Prothese, die zu einer besseren Hämodynamik und einer postoperativen Normalisierung der Druckgradienten über der Aortenklappe führt. Durch die Normalisierung der Druckgradienten kann es zu einem Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie, einer Verbesserung der Pumpleistung des Herzens und damit einhergehend einer Symptomlinderung für den Patienten kommen [32].

Unerlässlich hierbei ist die Wahl der richtigen Prothesengröße. Es sollte immer die Prothesengröße gewählt werden, die – in Abhängigkeit von den jeweiligen anatomischen Verhältnissen – die größtmögliche effektive Öffnungsfläche der Aortenklappe (effective orifice area, EOA) ermöglicht [32]. Die EOA ist neben den transvalvulären Druckgradienten, die anhand echokardiografischer Messungen und mit Hilfe der Bernoulli-Gleichung berechnet werden können, eine wichtige Standardgröße zur Beurteilung des postoperativen hämodynamischen Outcomes des Patienten nach einem Aortenklappenersatz [38]. Die effektive Öffnungsfläche der Aortenklappe (EOA) wird mit Hilfe der Kontinuitätsgleichung [39] berechnet. Dazu werden in der transthorakalen Echokardiographie die folgenden Parameter erhoben: Der Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes ( $d_{LVOT}$ ), das Geschwindigkeits-Zeit-Integral der Strömung im linksventrikulären Ausflusstrakt ( $VTI_{LVOT}$ ) sowie das Geschwindigkeits-Zeit-Integral über der Aortenklappe ( $VTI_{valve}$ ). Die dazugehörige Formel lautet [40]:

$$EOA [cm^2] = (d_{LVOT} \times 0,5)^2 \times \pi \times \left( \frac{VTI_{LVOT}}{VTI_{valve}} \right)$$

Ein wichtiges Phänomen in diesem Zusammenhang ist das Patienten-Prothesen-Mismatch (PPM). Eingeführt von Rahimtoola, beschreibt dieser Begriff das Vorliegen einer zu kleinen EOA im Verhältnis zur Körpergröße des jeweiligen Patienten bei normal

funktionierender Herzklappenprothese [41-43]. Durch eine relativ zu kleine Öffnungsfläche kommt es zu erhöhten Druckgradienten über der Klappe [44]. Durch die weiterhin erhöhten Druckgradienten kommt es zu einer geringeren Erholung des linken Ventrikels, einem Fortbestehen der Symptomatik und langfristig einem erhöhtem Risiko für kardiologische Komplikationen [45].

Ein wichtiger und weit verbreiteter Parameter zur Charakterisierung, aber auch zur Abschätzung des Risikos für das Auftreten eines PPM ist die auf die Körperoberfläche des individuellen Patienten indizierte EOA (indexed EOA, EOAI). Die Indizierung der gemessenen EOA erfolgt, indem die EOA der Aortenklappenprothese durch die Körperoberfläche des Patienten geteilt wird [32, 43, 44, 46].

$$EOAI \left[ \frac{cm^2}{m^2} \right] = \frac{EOA}{BSA}$$

EOAI: indizierte effektive Öffnungsfläche der Aortenklappe; EOA: Effektive Klappenöffnungsfläche; BSA: Body surface area/Körperoberfläche

Hierbei wird die Körperoberfläche mit Hilfe der DuBois-Formel berechnet [47]:

$$BSA [m^2] = 0,007184 \times h [cm]^{0,725} \times w [kg]^{0,425}$$

BSA: Body surface area/Körperoberfläche; h: Körpergröße; w: Körpergewicht

Für die EOAI wurde gezeigt, dass sie unmittelbar mit den postoperativen Gradienten zusammenhängt [45]. Der Zusammenhang wird wie folgt erklärt: Der transvalvuläre Gradient hängt zum einen von der EOA, zum anderen vom transvalvulären Fluss über der Klappe ab. Der transvalvuläre Fluss wiederum korreliert mit dem Herzzeitvolumen (HZV), welches unter Ruhebedingungen auch von der Körperoberfläche des Patienten beeinflusst wird. Daher ergibt sich aus dem Quotienten von Klappenöffnungsfläche und Körperoberfläche des Patienten die indizierte EOA [48]. Je nach Wert der EOAI kann eine Einteilung eines PPM in eine schwere, mittlere und leichte Form erfolgen. Die genauen Werte zeigt die untenstehende Tabelle 8.

Definition	EOAI der Aortenklappenprothese [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]
Schweres PPM	< 0,65
Moderates PPM	0,65–0,85
Kein PPM	> 0,85

**Tabelle 8: Einteilung des Patienten-Prothesen-Mismatch nach Blais**

EOAI = indizierte effektive Klappenöffnungsfläche; PPM = Patienten-Prothesen-Mismatch, Tabelle modifiziert nach [6, 49]

Ein moderates PPM tritt häufig nach Aortenklappenersatz auf (20–70 Prozent) und kann mit schwerwiegenden Konsequenzen für die jeweiligen Hämodynamik, das Remodeling des linken Ventrikels sowie der insgesamten Mortalität einhergehen [45, 49, 50].

### 1.5 Ziel der Studie

Ziel dieser Studie war es, eine Langzeitnachbeobachtung eines Patientenkollektivs von n = 645 Patienten nach biologischem Aortenklappenersatz mit folgender Fragestellung durchzuführen:

1. Haben Vorliegen und Schweregrad eines PPM Einfluss auf die Langzeitmortalität?
2. Gibt es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines PPM und der Notwendigkeit eines erneuten Eingriffs an der Aortenklappe?
3. Wie wird die Lebensqualität der Patienten subjektiv empfunden?

Hierfür wurden auch mögliche Einflussgrößen wie Alter, Vorerkrankungen, verwendete Klappenprothese und präoperativer EF näher untersucht. Außerdem wurde geprüft, inwiefern die oben genannten Punkte die Endpunkte Letalität und Reoperationsrate beeinflussen.

Entsprechend dem Studienaufbau aus dem Jahr 2010 wurden die überlebenden Patienten des ursprünglichen Patientenkollektivs in folgende Gruppen unterteilt:

- Vorhandenes PPM
- Fehlendes PPM

Die Gruppe mit PPM wurde dann je nach Schwere in entsprechende Gruppen unterteilt und in Hinblick auf die oben genannten Punkte untersucht.

## 2 Material und Methoden

Ziel der Studie ist zu ermitteln, ob PPM im Langzeitverlauf einen Einfluss auf die Letalität, die Haltbarkeit der Prothesen und die Symptomatik der Patienten hat. Primärer Endpunkt ist die Letalität. Sekundärer Endpunkt ist die Reoperationsrate. Die Studie wurde von der Ethikkommission der TU München geprüft und genehmigt (128/18 S).

### 2.1 Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Follow-up-Studie eines Kollektivs von 645 Patienten, welche zwischen Juli 2000 und Januar 2007 einen biologischen Aortenklappenersatz an der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Deutschen Herzzentrum in München erhalten haben. In einer ersten Untersuchung des Kollektivs im Jahre 2010 wurde der mittelfristige Einfluss des PPM auf das Überleben nach biologischer AKE mit unterschiedlichen Prothesen untersucht. Basierend auf dieser Studie wurde neun Jahre nach der Datenerhebung der Langzeiteinfluss des PPM in diesem Kollektiv nachuntersucht. In Analogie zu der primären Studie definierten wir PPM, wenn eine EOAI  $< 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  vorliegt, wobei eine EOAI zwischen  $0,65$  und  $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  einem moderaten PPM und eine EOAI  $< 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  einem schweren PPM entspricht (siehe Tabelle 8).

### 2.2 Fragebögen und Untersuchungstechniken

Die entsprechenden Patienten wurden anhand der klinikinternen Datenbank identifiziert und postalisch kontaktiert. Bei fehlender Rückmeldung wurde anhand der Daten des Einwohnermeldeamtes eine erneute Kontaktaufnahme unternommen. Das jeweilige Anschreiben bestand aus einem Fragebogen (siehe Anhang), in dem die Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand einschätzen sollten, sowie Angaben über einen eventuellen erneuten Eingriff am Herzen beantworten sollten. Ergänzend wurden die aktuelle Medikation und die alltägliche subjektive Belastbarkeit der Patienten erfragt. Zusätzlich wurden die aktuellen echokardiographischen Befunde entweder aus der klinikinternen Datenbank ergänzt oder postalisch von den behandelnden Kardiologen angefordert.

Die folgenden Parameter wurden in einer Tabelle erfasst und gespeichert: Alter, Geschlecht, primäre Operation, NYHA-Status, Zweiteingriff (ja/nein), und, falls ein zweiter Eingriff stattfand, um welche Art es sich hierbei gehandelt hat.



Der NYHA-Status wurde hierbei gemäß den Vorgaben der New York Heart Association erhoben und dient der Einschätzung der Belastbarkeit der Patienten im Alltag (siehe Tabelle 9).

NYHA-Stadium	Subjektive Beschwerden
I	Herzkrankheit (objektiver Nachweis einer kardialen Dysfunktion) ohne körperliche Limitation
II	Beschwerden bei mindestens mittelschwerer körperlicher Belastung (z.B. zwei Stockwerke Treppensteigen)
III	Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung (z.B. ein Stockwerk Treppensteigen)
IV	Beschwerden in Ruhe

Tabelle 9: NYHA-Stadien gemäß der Klassifizierung der New York Heart Association

Wenn vorhanden, wurden folgende echokardiografische Parameter dokumentiert: Datum,  $P_{\max}$ ,  $P_{\text{mean}}$ , EOA, LVEF, Ventrikeldiameter, Insuffizienz der Herzklappe, sonstige Auffälligkeiten.

### 2.3 Statistische Analysen

Primärer Endpunkt der Studie ist die Letalität, sekundäre Endpunkte sind Reoperationen und NYHA-Status der Patienten. Die statistische Auswertung und grafischen Darstellungen erfolgte mit SPSS, Version 27 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) und Graph Pad Prism Version 6.01 (San Diego, CA, USA.) Die kontinuierlichen Variablen wurden als Medianwerte + Interquartilsabstand dargestellt, alle kategorialen Variablen als absolute Zahlen mit Prozentangaben.

Zur Überprüfung der statistischen Assoziation und zum Vergleich der Ergebnisse miteinander wurde der Log Rank Test verwendet. p-Werte kleiner 0,05 wurden als signifikant eingeordnet. Die Vollständigkeit des Follow-ups wurde mittels des Kaplan-Meier-Schätzers überprüft [51]. Zusätzlich führten wir uni- sowie multivariable Cox- Regressionsanalysen durch. In diese Regressionsanalyse wurden sowohl die unterschiedlichen PPM-Schweregrade als auch die in Tabelle 10 aufgeführten Parameter eingeschlossen. Die entsprechenden Ergebnisse werden als Hazard Ratio mit 95%-Konfidenzintervall angegeben.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Demographische Basisdaten

Zwischen Juli 2000 und Januar 2007 erhielten 645 Patienten einen biologischen Aortenklappenersatz und wurden in die Studienkohorte eingeschlossen. Tabelle 10 gibt eine Übersicht der Basisdaten der eingeschlossenen Patienten.

Parameter	Kein PPM (n = 389)	Moderates PPM (n = 175)	Schweres PPM (n = 81)
<b>Alter (Jahre)</b>	73 [69–77]	73 [69–77]	73 [68–77]
<b>Frauen</b>	150 (38,6)	89 (50,9)	42 (51,9)
<b>Männer</b>	239 (61,4)	86 (49,1)	39 (48,1)
<b>Körpergröße</b>	168 [162–174]	168 [160–175]	168 [160–171]
<b>Körpergewicht</b>	75 [66–83]	78 [68–85]	75 [67–86]
<b>BMI</b>	26,1 [24,2–28,85]	27,1 [24,6–30,4]	26,5 [23,9–30,05]
<b>Präoperativ NYHA I</b>	8 (2,1)	7 (4,0)	1 (1,2)
<b>Präoperativ NYHA II</b>	123 (31,6)	51 (29,1)	14 (17,3)
<b>Präoperativ NYHA III</b>	247 (63,5)	110 (62,9)	63 (77,7)
<b>Präoperativ NYHA IV</b>	11 (2,8)	7 (4,0)	3 (3,7)
<b>Präoperative EF &gt; 50 %</b>	301 (77,4)	136 (77,7)	61 (75,3)
<b>Präoperative EF 35 – 50 %</b>	70 (18,0)	32 (18,3)	15 (18,5)
<b>Präoperative EF &lt; 35 %</b>	14 (3,6)	7 (4,0)	5 (6,2)
<b>COPD</b>	54 (13,9)	23 (13,1)	11 (13,6)
<b>Nikotinabusus</b>	105 (27,0)	37 (21,1)	22 (27,2)
<b>Pulmonaler Hypertonus</b>	168 (43,2)	91 (52,0)	40 (49,4)
<b>KHK</b>	199 (51,2)	97 (55,4)	44 (54,3)
<b>Hyperlipidämie</b>	261 (67,1)	118 (67,4)	52 (64,2)
<b>Diabetes mellitus</b>	81 (20,8)	54 (30,9)	24 (29,6)
<b>Arterieller Hypertonus</b>	314 (80,7)	151 (86,3)	58 (71,6)

**Tabelle 10: Basisdaten der Studienkohorte je nach PPM-Schweregrad**

Angabe der kontinuierlichen Variablen als Medianwert mit Interquartilsabstand in eckigen Klammern, Angabe der kategorischen Variablen als Häufigkeit und prozentualer Anteil in runden Klammern. BMI: = Body-Mass-Index, NYHA = Klassifizierung der Herzinsuffizienz-Stadien gemäß der New York Heart Association; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; KHK = Koronare Herzkrankheit; EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Tabelle ist angelehnt an [52]

### 3.2 Klappentypen und Häufigkeit eines PPM

Alle implantierten Prothesen sind biologische Klappenprothesen. Bei den Klappen „Carpentier-Edwards Perimount“, „Medtronic Mosaic“, „Sorin Soprano“ und „St. Jude Epic Supra“ handelt es sich um gestentete biologische Klappen. Die Modelle „St. Jude Toronto Root“ und „Sorin Freedom SOLO“ sind nicht-gestentete Klappen. Bei 78,3 % (n = 505) wurde eine bovine Prothese implantiert, bei 21,7 % (n = 140) eine porcine. Als ursprüngliche Operationsindikation bestand bei 358 Patienten (55,5 %) eine Aortenklappenstenose, bei 18 Patienten (2,8 %) eine Aorteninsuffizienz sowie bei 245 Patienten (38 %) ein kombiniertes Aortenvitium. In 24 Fällen (3,7 %) konnte keine genaue OP-Indikation mehr eruiert werden. In 194 Fällen (30,1 %) wurde ein isolierter Aortenklappenersatz und in 451 Fällen (69,9 %) ein Kombinationseingriff durchgeführt, wobei in 223 Fällen (34,6 %) die Anlage eines koronaren Bypasses durchgeführt wurde, bei 7 Patienten (1,1 %) war ein zusätzlicher Eingriff an der Mitral- oder Trikuspidalklappe notwendig und bei 42 Patienten (6,5 %) waren andere operative Maßnahmen indiziert. Die mittlere EOAI bei Entlassung lag bei  $0,93 \pm 0,26 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ . Daraus ergab sich, dass von den insgesamt 645 untersuchten Patienten 389 Patienten (60,3 %) kein PPM hatten. Bei 256 Patienten (39,7 %) zeigte sich ein PPM, wobei in 175 Fällen (27,1 %) ein moderates PPM und bei 81 Patienten (12,6 %) ein schweres PPM vorlag. Eine entsprechende Übersicht gibt Tabelle 11.

Klappentyp	Vorhandensein eines PPM [n] (%)	Moderates PPM [n] (%)	Schweres PPM [n] (%)	Gesamt [n] (%)
<b>CE Perimount</b>	72 (45,9)	43 (27,4)	29 (18,5)	157 (24,3)
<b>CE Perimount Magna</b>	29 (29,0)	25 (25)	4 (4)	100 (15,5)
<b>CE Perimount TFX</b>	56 (50,0)	36 (32,1)	20 (17,9)	112 (17,4)
<b>Medtronic Mosaic</b>	22 (48,9)	9 (20)	13 (28,9)	45 (7,0)
<b>Mitroflow</b>	23 (41,1)	17 (30,4)	6 (10,7)	56 (8,7)
<b>SJM Epic Supra</b>	23 (43,3)	20 (37,7)	3 (5,7)	53 (8,2)
<b>Sorin Solo</b>	7 (35,0)	6 (30)	1 (5)	20 (3,1)
<b>Sorin Soprano</b>	17 (28,3)	15 (25)	2 (3,3)	60 (9,3)
<b>Toronto Root</b>	7 (16,7)	4 (9,5)	3 (7,1)	42 (6,5)

**Tabelle 11: Übersicht Häufigkeit und Schwere eines PPM nach Klappentypen**  
CE = Carpentier-Edwards; SJM = St. Jude Medical

Eine entsprechende Übersicht der Verteilung der verwendeten Klappengrößen zeigt Tabelle 12.

Prothesengröße	Anzahl (%)
18 mm	3 (0,5)
19 mm	24 (3,7)
20 mm	15 (2,3)
21 mm	169 (20,2)
22 mm	20 (3,1)
23 mm	242 (37,5)
24 mm	18 (2,8)
25 mm	115 (17,8)
26 mm	3 (0,5)
27 mm	25 (3,9)
28 mm	1 (0,2)
29 mm	10 (1,6)
<b>Gesamt</b>	<b>645 (100)</b>

Tabelle 12: Übersicht der Verteilung der verwendeten Klappengrößen

### 3.3 Primärer Endpunkt – Letalität

#### 3.3.1 Überlebenszeitanalyse

Im Beobachtungszeitraum nach erfolgreichem Aortenklappenersatz verstarben von initial 645 Patienten 298 (46,2 %), 347 Patienten lebten zum Zeitpunkt der Datenerhebung, woraus sich eine Überlebensrate von 53,8 % ergibt. Abbildung 8 zeigt das Gesamtüberleben aller Patienten, die Zeit wird hierbei in Jahren angegeben. Das mittlere Follow-up lag bei 12,5 Jahren. Die Vollständigkeit des Follow-up lag bei 1, 5 und 10 Jahren bei jeweils 98,4 %, 85,7 % und 60,9 %.

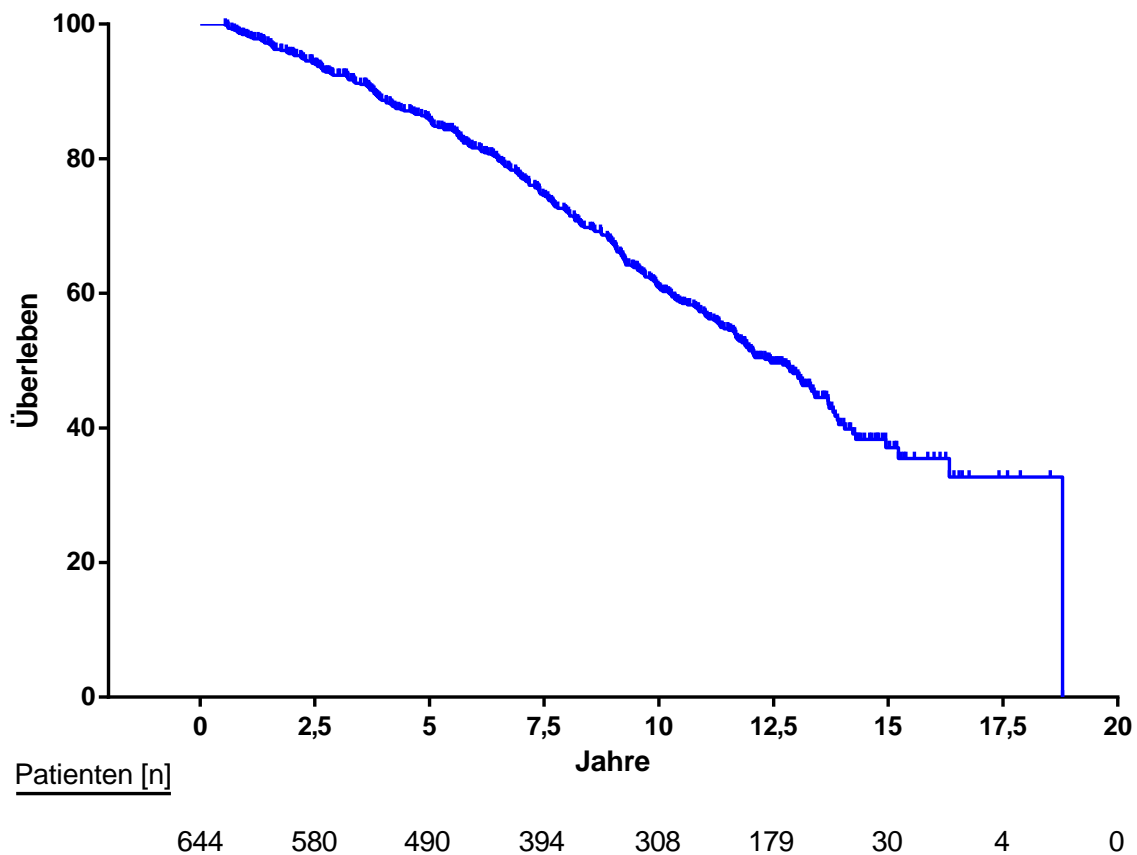


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben

### 3.3.2 Überleben in Abhängigkeit von PPM

Aus dem Gesamtkollektiv der Patienten verstarben insgesamt 298 Patienten, wovon 170 (57,1 %) kein PPM, 85 (28,5 %) ein moderates PPM und 43 (14,4 %) ein schweres PPM aufwiesen. Die entsprechenden Daten inklusive der medianen Überlebenszeit zeigt Tabelle 13. Die dazugehörige Abbildung 9 gibt die Überlebensfunktionen für die einzelnen Schweregrade des PPM wieder.

Mit einem p-Wert von 0,043 zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen PPM und dem Überleben.

PPM	Gesamt [n] (%)	Überlebt [n] (%)	Verstorben [n] (%)	Medianes Überleben [a] (25. und 75. Perzentile)	p-Wert
<b>Kein</b>	389 (60,3)	219 (56,3)	170 (43,7)	10,3 (5,3–13,1)	0,043
<b>Moderat</b>	175 (27,1)	90 (51,4)	85 (48,6)	9,5 (5,6–12,2)	
<b>Schwer</b>	81 (12,6)	38 (46,9)	43 (53,1)	6,5 (4,3–12,0)	
<b>Gesamt</b>	645 (100)	347 (53,8)	298 (46,2)	12,0 (6,1–13,4)	

Tabelle 13: Verteilung der Überlebensrate und -zeit in Abhängigkeit des PPM

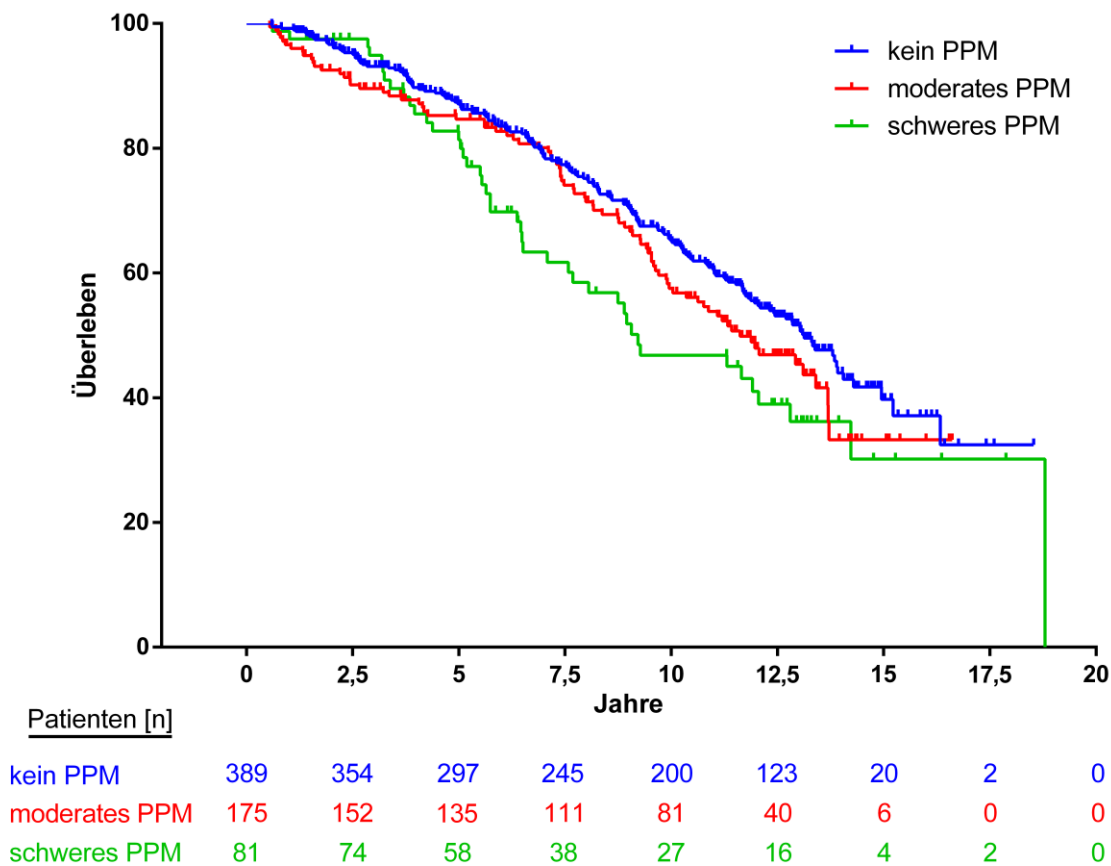


Abbildung 9: Überlebensfunktion in Abhängigkeit der Schwere des PPM

Auch in der direkten Gegenüberstellung der Gruppen kein und moderates versus schweres PPM in ergab sich mit einem p-Wert von 0,035 eine signifikante Assoziation mit dem jeweiligen Überleben (siehe Tabelle 14 und Abbildung 10).

PPM	Gesamt [n] (%)	Überlebt [n] (%)	Verstorben [n] (%)	Medianes Überleben [a] (25. & 75. Perzentile)	p-Wert
<b>Kein/Moderat</b>	564 (87,4)	309 (54,8)	255 (45,2)	12,1 (6,5–13,4)	0,035
<b>Schwer</b>	81 (12,6)	38 (46,9)	43 (53,1)	11,4 (5,0–13,1)	
<b>Gesamt</b>	645 (100)	347 (53,8)	298 (46,2)	12,0 (6,1–13,4)	

Tabelle 14: Gegenüberstellung kein/moderates PPM vs. schweres PPM bezüglich des Überlebens

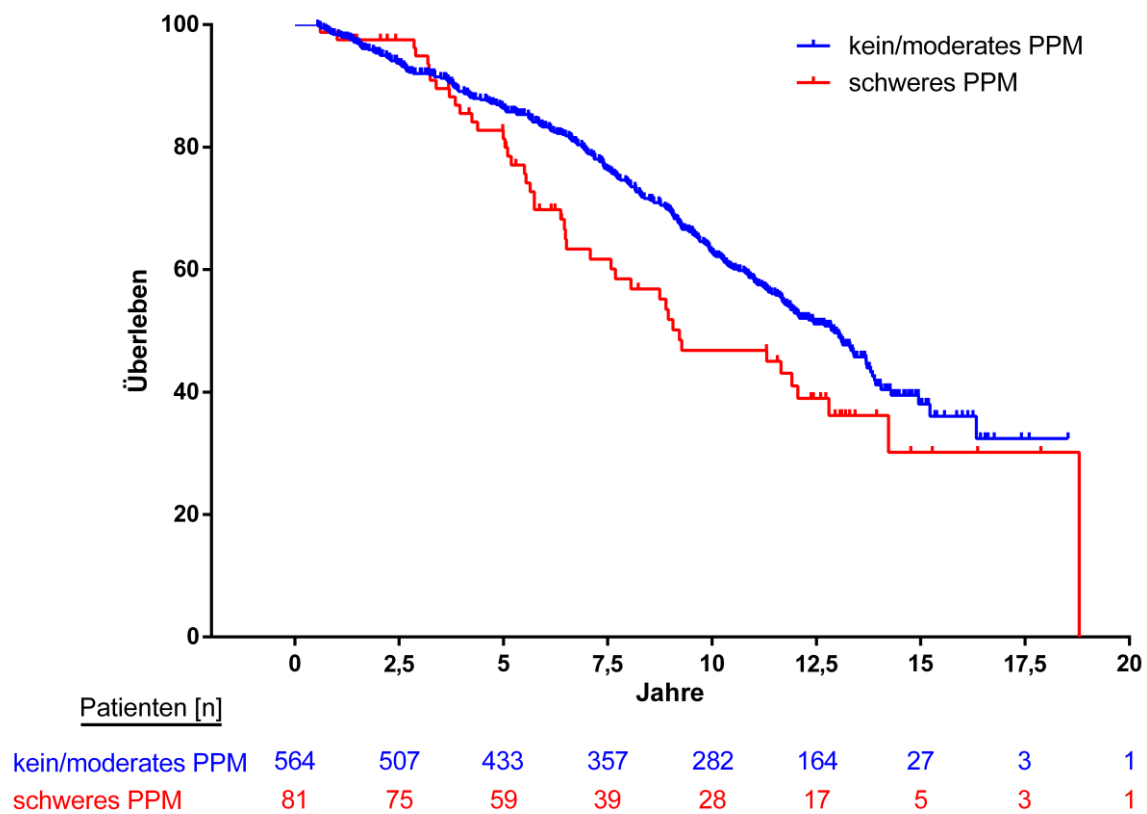


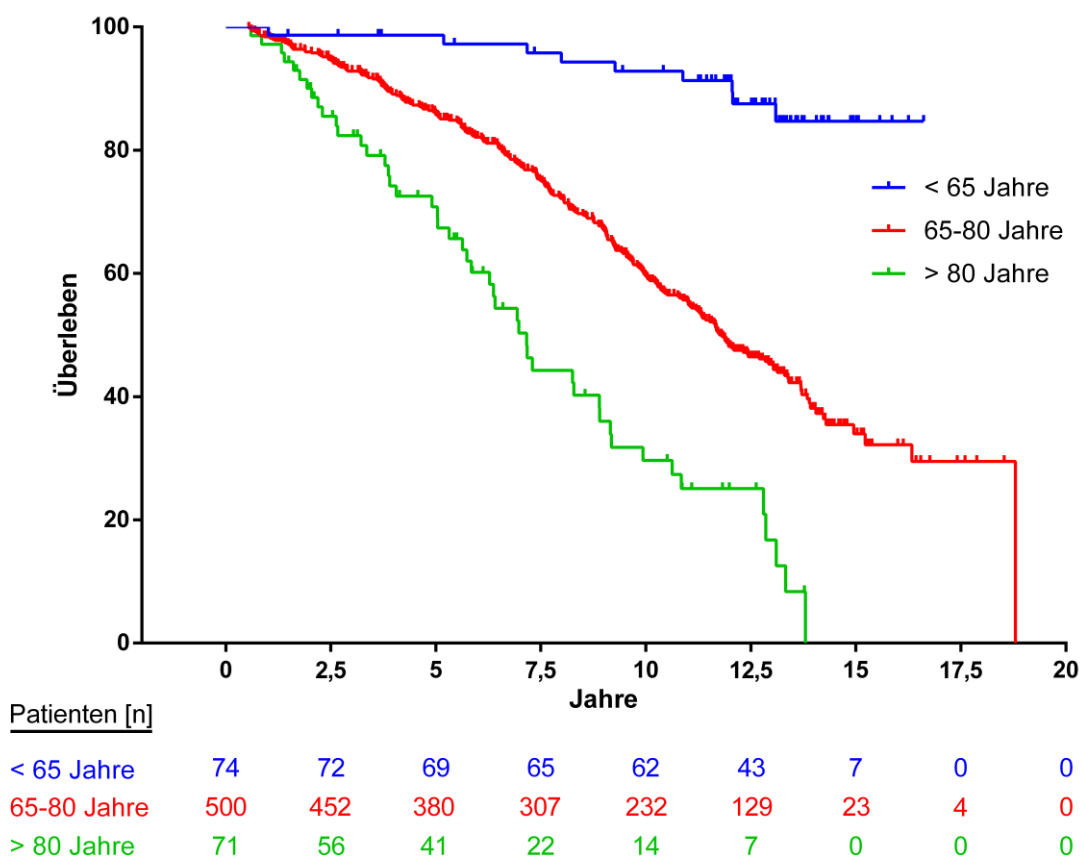
Abbildung 10: Überlebensfunktion für die Gegenüberstellung kein/moderates PPM vs. schweres PPM

### 3.3.3 Überleben in Abhängigkeit des Alters

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Operation lag bei  $72,3 \pm 7,6$  Jahren. Um eine mögliche Assoziation zwischen dem Alter und dem Überleben besser beurteilen zu können, haben wir die Patienten in drei Altersgruppen unterteilt. Mit einem p-Wert von 0,001 ergab sich eine signifikante Assoziation (siehe Tabelle 15). Die entsprechenden Überlebensfunktionen zeigt Abbildung 11.

Altersgruppe	Gesamt [n] (%)	Überlebt [n] (%)	Verstorben [n] (%)	p-Wert
1	74 (11,5)	65 (87,8)	9 (12,2)	0,001
2	500 (77,5)	258 (51,6)	242 (48,4)	
3	71 (11,0)	24 (33,8)	47 (66,2)	
<b>Gesamt</b>	645 (100)	347 (53,8)	298 (46,2)	

**Tabelle 15: Überleben in Abhängigkeit des Alters,**  
 Altersgruppe 1: < 65 Jahre; Altersgruppe 2: 65–80 Jahre; Altersgruppe 3: > 80 Jahre



**Abbildung 11: Überlebensfunktion in Abhängigkeit des Alters zum Zeitpunkt der Operation**



Bei Betrachtung des Zusammenhangs zwischen PPM und dem Überleben in der jeweiligen Altersgruppe zeigte sich lediglich in der Altersgruppe 1 (< 65 Jahre, p = 0,02) eine signifikante Assoziation. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle 16 aufgeführt und als Kaplan-Meier-Kurve in den Abbildungen 12, 13 und 14 dargestellt.

Altersgruppe	Gesamt [n] (%)	Kein PPM [n] (%)	Moderates PPM [n] (%)	Schweres PPM [n] (%)	Verstorben [n] (%)	p-Wert
1	74 (11,5)	43 (58,1)	22 (29,7)	9 (12,2)	9 (12,2)	0,020
2	500 (77,5)	299 (59,8)	135 (27)	65 (13)	242 (48,4)	0,097
3	71 (11,0)	47 (66,2)	18 (25,4)	6 (8,5)	47 (66,2)	0,307
<b>Gesamt</b>	<b>645 (100)</b>	<b>389 (60,3)</b>	<b>175 (27,1)</b>	<b>81 (12,6)</b>	<b>298 (46,2)</b>	

Tabelle 16: Mortalität nach Altersgruppen

Altersgruppe 1: < 65 Jahre; Altersgruppe 2: 65–80 Jahre; Altersgruppe 3: > 80 Jahre

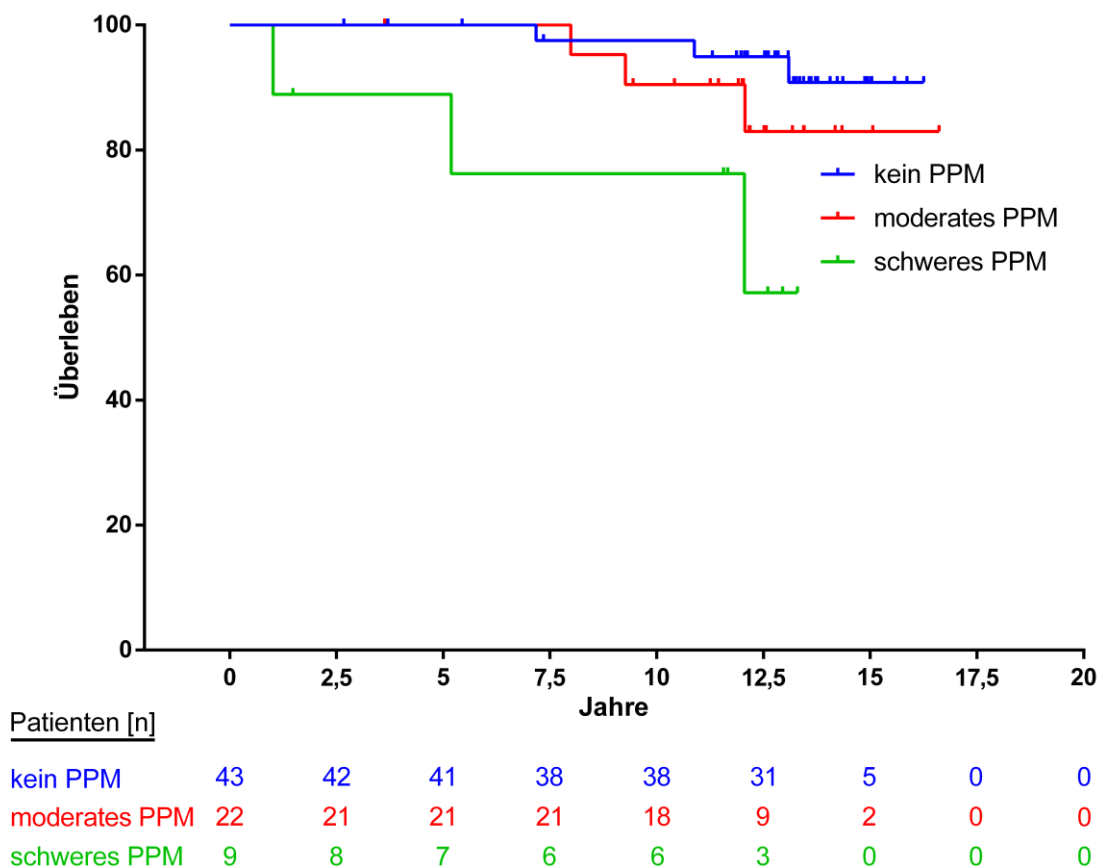
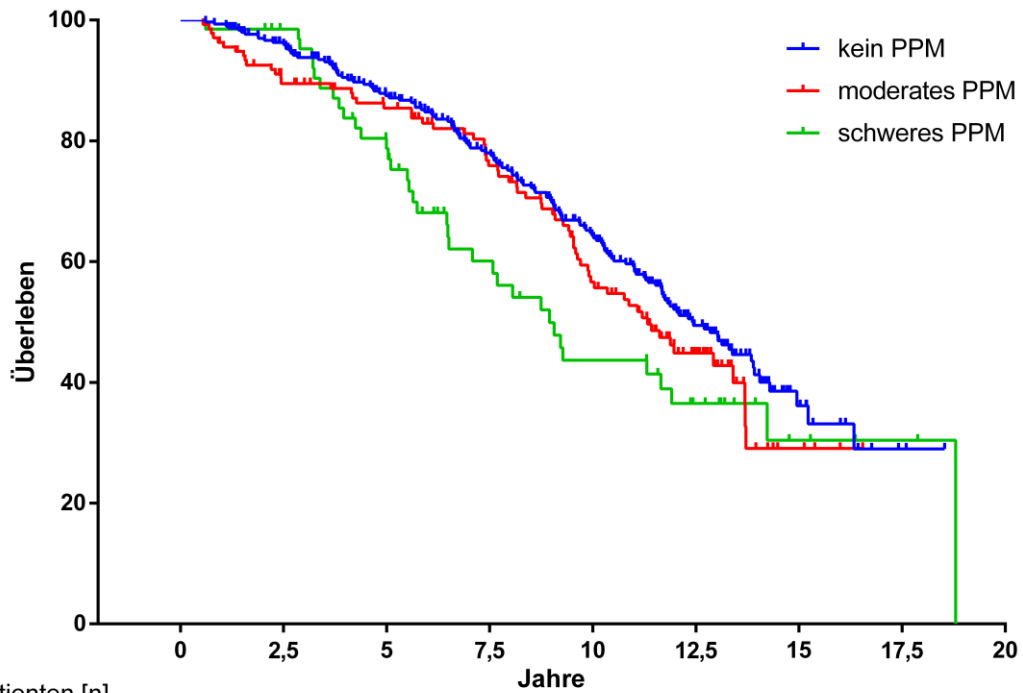


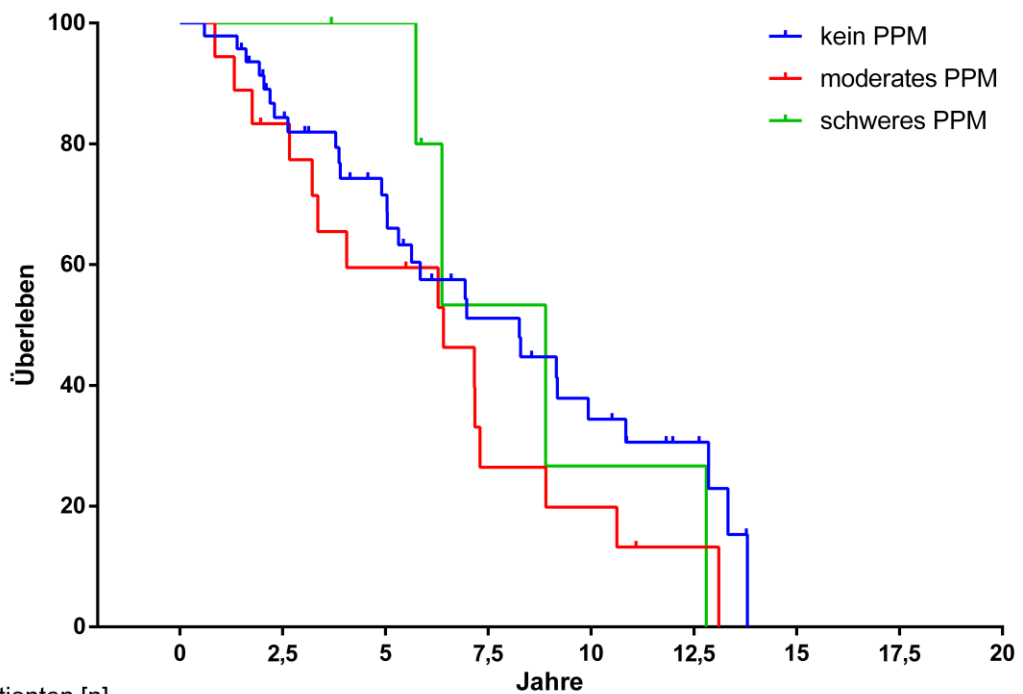
Abbildung 12: Überlebensfunktion in Abhängigkeit des PPM in der Altersgruppe 1 (< 65 Jahre)



Patienten [n]

kein PPM	299	275	230	191	152	87	15	2	0
moderates PPM	135	116	104	86	60	30	4	0	0
schweres PPM	65	61	46	30	20	12	4	2	1

Abbildung 13: Überlebensfunktion in Abhängigkeit des PPM in der Altersgruppe 2 (65–80 Jahre)



Patienten [n]

kein PPM	47	36	26	16	10	5	0	0	0
moderates PPM	18	14	10	4	3	1	0	0	0
schweres PPM	6	6	5	2	1	1	0	0	0

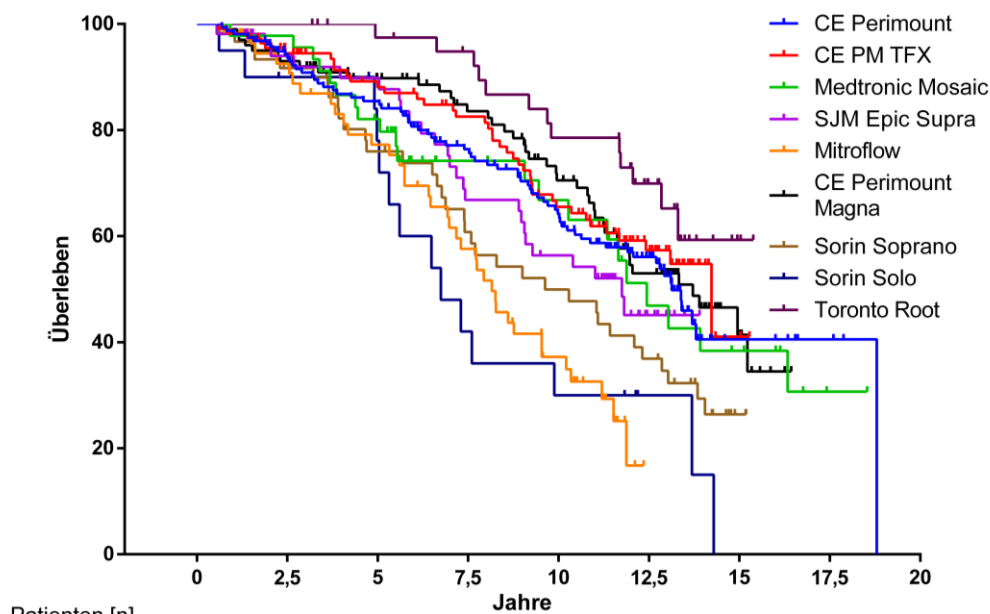
Abbildung 14: Überlebensfunktion in Abhängigkeit des PPM in der Altersgruppe 3 (> 80 Jahre)

### 3.3.4 Überleben in Abhängigkeit der verwendeten Klappentypen und PPM

Bei Betrachtung der Überlebensfunktion in Abhängigkeit der verwendeten Klappentypen konnte mit einem p-Wert von < 0,001 eine Assoziation nachgewiesen werden (siehe Tabelle 17). Abbildung 15 zeigt die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve.

Klappentyp	Überlebt [n] (%)	Verstorben [n] (%)	Gesamt [n] (%)	p-Wert
<b>CE Perimount</b>	86 (54,8)	71 (45,2)	157 (24,3)	< 0,001
<b>CE Perimount Magna</b>	58 (58,0)	42 (42,0)	100 (15,5)	
<b>CE Perimount TFX</b>	72 (64,3)	40 (35,7)	112 (17,4)	
<b>Medtronic Mosaic</b>	24 (53,3)	21 (46,7)	45 (7,0)	
<b>Mitroflow</b>	19 (33,9)	37 (66,7)	56 (8,7)	
<b>SJM Epic Supra</b>	28 (52,8)	25 (47,2)	53 (8,2)	
<b>Sorin Solo</b>	6 (30,0)	14 (70,0)	20 (3,1)	
<b>Sorin Soprano</b>	25 (41,7)	35 (58,3)	60 (9,3)	
<b>Toronto Root</b>	29 (69,1)	13 (31,0)	42 (6,5)	

Tabelle 17: Überleben nach Klappentyp



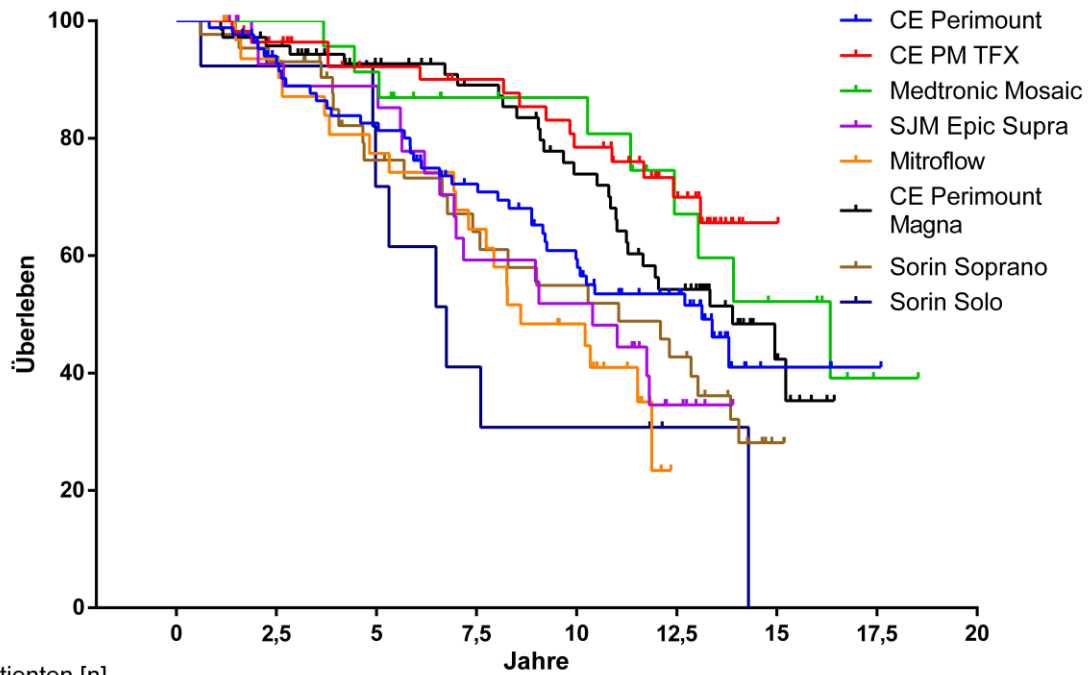
Patienten [n]	0	2,5	5	7,5	10	12,5	15	17,5	20
CE Perimount	157	141	128	104	84	58	9	4	1
CE PM TFX	112	98	82	74	57	33	3	1	1
Medtronic Mosaic	45	45	36	22	19	12	9	2	1
SJM Epic Supra	53	46	44	33	27	9	1	1	1
Mitroflow	56	50	41	30	17	1	0	0	0
CE Perimount Magna	100	93	78	67	53	38	9	1	1
Sorin Soprano	60	55	37	29	24	18	3	1	1
Sorin Solo	20	18	14	8	6	3	1	1	1
Toronto Root	42	42	39	36	30	19	3	1	1

Abbildung 15: Überlebensfunktion nach Klappentyp

Die verwendeten Klappentypen und das jeweilige Überleben in der Gruppe der Patienten mit fehlendem, mildem und schwerem PPM zeigen die Tabellen 18, 19 und 20. Hier konnte lediglich eine signifikante Assoziation in den Gruppen ohne und mit moderatem PPM gezeigt werden. Die Abbildungen 16,17 und 18 zeigen die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

Klappentyp	Gesamt [n] (%)	Überlebt [n] (%)	Verstorben [n] (%)	p-Wert
<b>CE Perimount</b>	85 (21,9)	46 (54,1)	39 (45,9)	< 0,001
<b>CE Perimount Magna</b>	71 (18,3)	42 (59,2)	29 (40,9)	
<b>CE Perimount TFX</b>	56 (14,4)	42 (25,0)	14 (75,0)	
<b>Medtronic Mosaic</b>	23 (5,9)	14 (60,9)	9 (39,1)	
<b>Mitroflow</b>	33 (8,5)	13 (39,4)	20 (60,6)	
<b>SJM Epic Supra</b>	30 (7,7)	13 (43,3)	17 (56,7)	
<b>Sorin Solo</b>	13 (3,3)	5 (38,5)	8 (61,5)	
<b>Sorin Soprano</b>	43 (11,1)	19 (44,2)	24 (55,8)	
<b>Toronto Root</b>	35 (9,0)	25 (71,4)	10 (28,6)	
<b>Gesamt</b>	389 (100)	219 (56,3)	170 (43,7)	

Tabelle 18: Überlebensrate je nach Klappentyp in der Gruppe mit fehlendem PPM

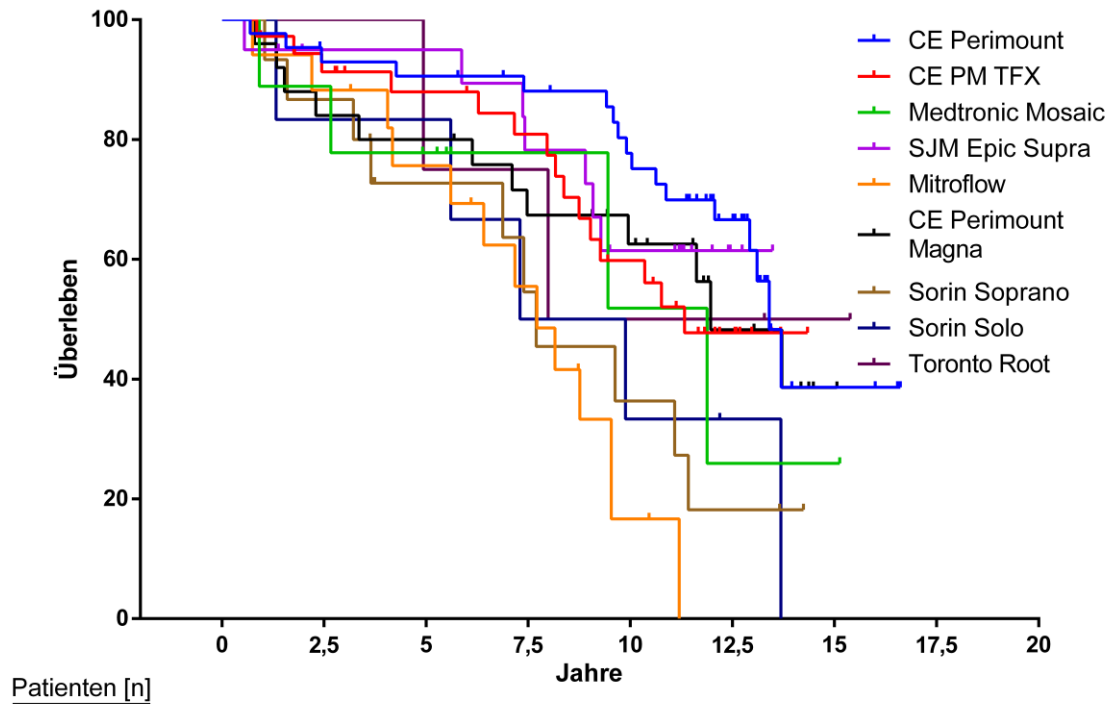


Patienten [n]	0	2,5	5	7,5	10	12,5	15	17,5	20
CE Perimount	85	75	66	53	42	31	4	2	1
CE PM TFX	56	52	43	40	35	22	2	1	1
Medtronic Mosaic	23	23	22	16	15	10	7	2	1
SJM Epic Supra	30	26	25	17	15	6	1	1	1
Mitroflow	33	30	25	21	14	1	1	1	1
CE Perimount Magna	71	68	56	49	39	28	8	1	1
Sorin Soprano	43	40	27	22	19	15	3	1	1
Sorin Solo	13	12	8	5	4	2	1	1	1
Toronto Root	35	35	35	31	26	17	2	1	1

Abbildung 16: Überlebensfunktion nach Klappentyp in der Gruppe ohne PPM

Klappentyp	Gesamt [n] (%)	Überlebt [n] (%)	Verstorben [n] (%)	p-Wert
CE Perimount	43 (24,6)	26 (60,5)	17 (39,5)	< 0,001
CE Perimount Magna	25 (14,3)	10 (52,0)	12 (48,0)	
CE Perimount TFX	36 (20,6)	21 (58,3)	15 (41,7)	
Medtronic Mosaic	9 (5,1)	5 (55,6)	4 (44,4)	
Mitroflow	17 (9,7)	4 (25,5)	13 (76,5)	
SJM Epic Supra	20 (11,4)	13 (65,0)	7 (35,0)	
Sorin Solo	6 (3,4)	1 (16,7)	5 (83,3)	
Sorin Soprano	15 (8,6)	5 (33,3)	10 (66,7)	
Toronto Root	4 (2,3)	2 (50,0)	2 (50,0)	
<b>Gesamt</b>	<b>175 (100)</b>	<b>90 (51,4)</b>	<b>85 (48,6)</b>	

Tabelle 19: Überlebensrate je nach Klappentyp in der Gruppe mit moderatem PPM

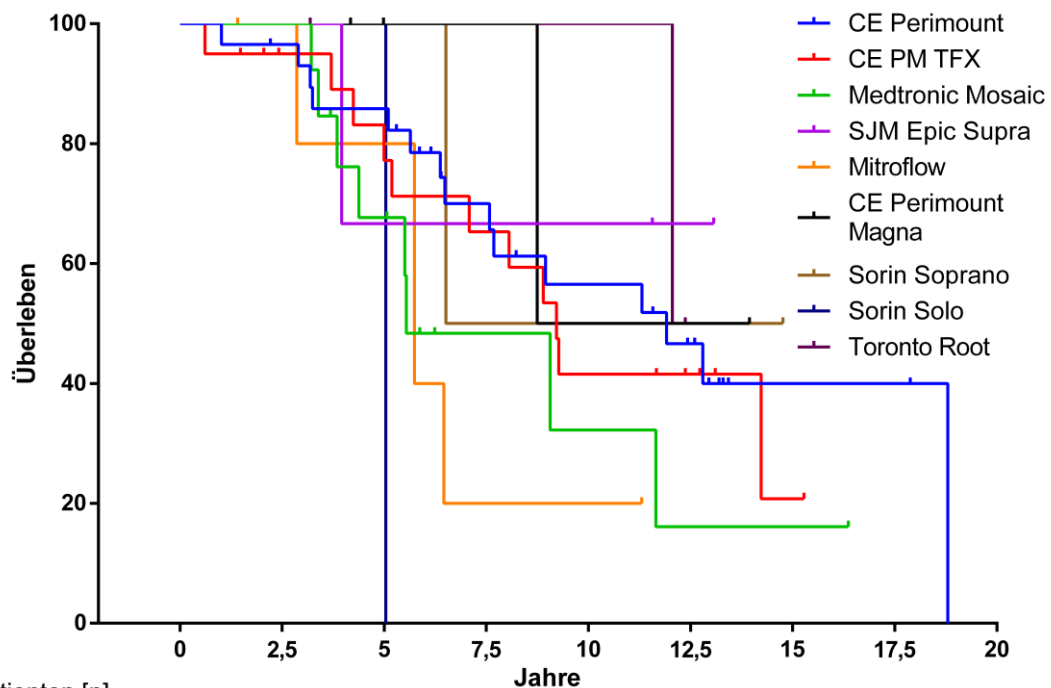


Patienten [n]	0	2,5	5	7,5	10	12,5	15	17,5	20
CE Perimount	43	40	39	36	31	20	4	1	1
CE PM TFX	36	31	27	24	17	8	1	1	1
Medtronic Mosaic	9	9	7	4	3	2	2	1	1
SJM Epic Supra	20	18	18	15	11	3	1	1	1
Mitroflow	17	16	13	9	3	1	1	1	1
CE Perimount Magna	25	22	21	17	14	7	1	1	1
Sorin Soprano	15	14	9	7	5	3	1	1	1
Sorin Solo	6	6	6	4	3	2	1	1	1
Toronto Root	4	4	4	4	3	3	2	1	1

Abbildung 17: Überlebensfunktion nach Klappentyp in der Gruppe mit moderatem PPM

Klappentyp	Gesamt [n] (%)	Überlebt [n] (%)	Verstorben [n] (%)	p-Wert
<b>CE Perimount</b>	29 (35,8)	14 (48,3)	15 (51,7)	0,301
<b>CE Perimount Magna</b>	4 (4,9)	3 (75,0)	1 (25,0)	
<b>CE PM TFX</b>	20 (24,7)	9 (45,0)	11 (55,0)	
<b>Medtronic Mosaic</b>	13 (16,1)	5 (38,5)	8 (61,5)	
<b>Mitroflow</b>	6 (7,4)	2 (33,3)	4 (66,7)	
<b>SJM Epic Supra</b>	3 (3,7)	2 (66,7)	1 (33,3)	
<b>Sorin Solo</b>	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (100,0)	
<b>Sorin Soprano</b>	2 (2,5)	1 (50,0)	1 (50,0)	
<b>Toronto Root</b>	3 (3,7)	2 (66,7)	1 (33,3)	
<b>Gesamt</b>	81 (100)	38 (46,9)	43 (53,1)	

Tabelle 20: Überlebensrate je nach Klappentyp in der Gruppe mit schwerem PPM



Patienten [n]	0	2,5	5	7,5	10	12,5	15	17,5	20
CE Perimount	29	28	25	17	13	9	3	3	1
CE PM TFX	20	17	14	12	7	5	2	1	1
Medtronic Mosaic	13	13	9	4	3	2	2	1	1
SJM Epic Supra	3	3	3	3	3	2	1	1	1
Mitroflow	6	6	5	2	2	1	1	1	1
CE Perimount Magna	4	4	3	3	2	2	1	1	1
Sorin Soprano	2	2	2	2	2	2	1	1	1
Sorin Solo	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Toronto Root	3	3	3	3	3	3	1	1	1

Abbildung 18: Überlebensfunktion nach Klappentyp in der Gruppe mit schwerem PPM

Bei der Berechnung eines möglichen Einflusses auf das Überleben zwischen gestenteten und nicht gestenteten Klappen ergab sich mit einem p-Wert von 0,353 keine signifikante Assoziation. Auch bei der Unterscheidung zwischen bovinen und porcinen Klappen ergab sich keine signifikante Assoziation ( $p = 0,1806$ ). Eine entsprechende Übersicht geben die Tabellen 21 und 22.

Klappentyp	Gesamt [n] (%)	Überlebt [n] (%)	Verstorben [n] (%)	p-Wert
<b>Gestentet</b>	583 (90,4)	312 (53,5)	271 (46,5)	0,353
<b>Nicht-gestentet</b>	62 (9,6)	35 (56,5)	27 (43,6)	
<b>Gesamt</b>	645 (100)	347 (53,8)	298 (46,2)	

**Tabelle 21: Überleben bei gestenteten Klappen vs. bei nicht-gestenteten Klappen**

Gestentete Klappen: CE Perimount, CE PM TFX, Medtronic Mosaic, SJM Epic Supra, Mitroflow, CE Perimount Magna, Sorin Soprano; nicht-gestentete Klappen: Sorin Solo, Toronto Root

Klappentyp	Gesamt [n] (%)	Überlebt [n] (%)	Verstorben [n] (%)	p-Wert
<b>Bovine Klappen</b>	505 (78,3)	266 (52,7)	239 (47,3)	0,180
<b>Porcine Klappen</b>	139 (21,6)	80 (57,6)	59 (42,5)	
<b>Gesamt</b>	645 (100)	347 (53,8)	298 (46,2)	

**Tabelle 22: Überleben bei bovinen Klappen vs. porcinen Klappen**

Bovine Klappen: CE Perimount, CE PM TFX, Mitroflow, CE Perimount Magna, Sorin Soprano, Sorin Solo; Porcine Klappen: Toronto Root, Medtronic Mosaic, JM Epic Supra

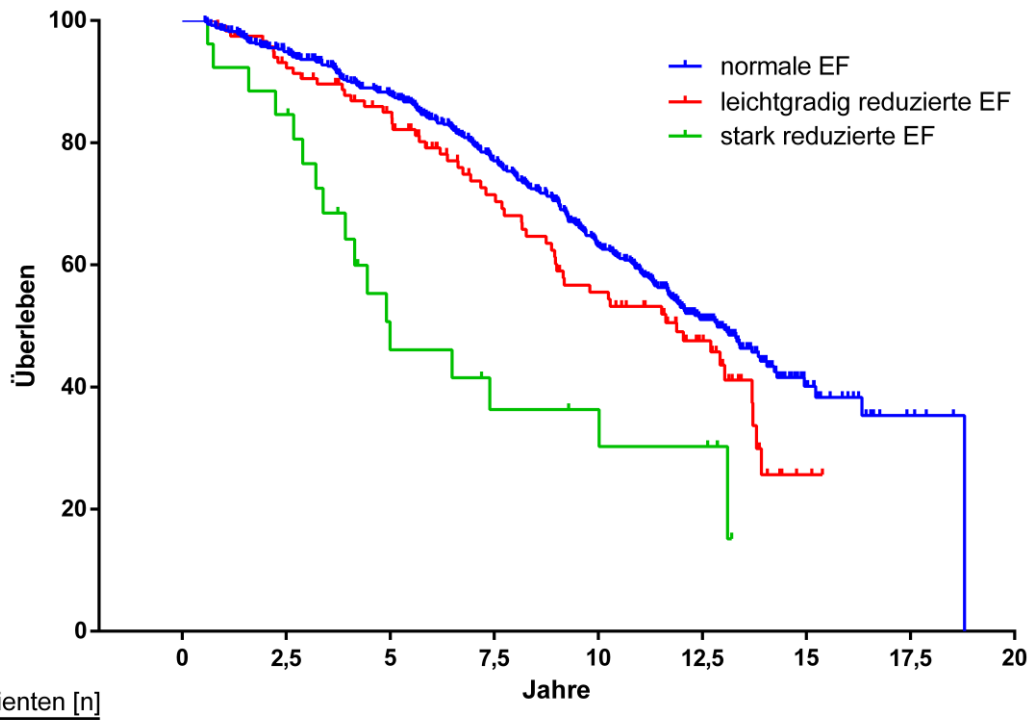
### 3.3.5 Überleben in Abhängigkeit der präoperativen Ejektionsfraktion und PPM

Betrachtet man den Einfluss der präoperativen Ejektionsfraktion (EF) auf das Überleben, ergibt sich, wie Tabelle 23 zeigt, ebenfalls eine signifikante Assoziation. Abbildung 19 zeigt die entsprechende Überlebensfunktion.

Präoperative EF	Gesamt [n] (%)	Verstorben [n] (%)	Überlebt [n] (%)	Medianes Überleben [a] (25. und 75. Perzentile)	p-Wert
<b>&gt; 50 %</b>	498 (77,7)	223 (44,8)	275 (55,2)	12,1 (6,4–13,5)	0,0001
<b>35–50 %</b>	117 (18,3)	57 (48,7)	60 (51,3)	11,3 (5,7–13,0)	
<b>&lt; 35 %</b>	26 (4,1)	17 (65,4)	9 (34,6)	9,3 (4,0–12,9)	
<b>Gesamt</b>	641 (100)	297 (46,3)	344 (53,7)	12,0 (6,1–13,4)	

**Tabelle 23: Einfluss der präoperativen EF auf das Überleben**





Patienten [n]	0	2,5	5	7,5	10	12,5	15	17,5	20
normale EF	498	449	388	322	252	146	29	5	1
leicht reduz. EF	117	107	91	64	49	28	3	1	1
stark reduz. EF	26	23	11	8	7	6	1	1	1

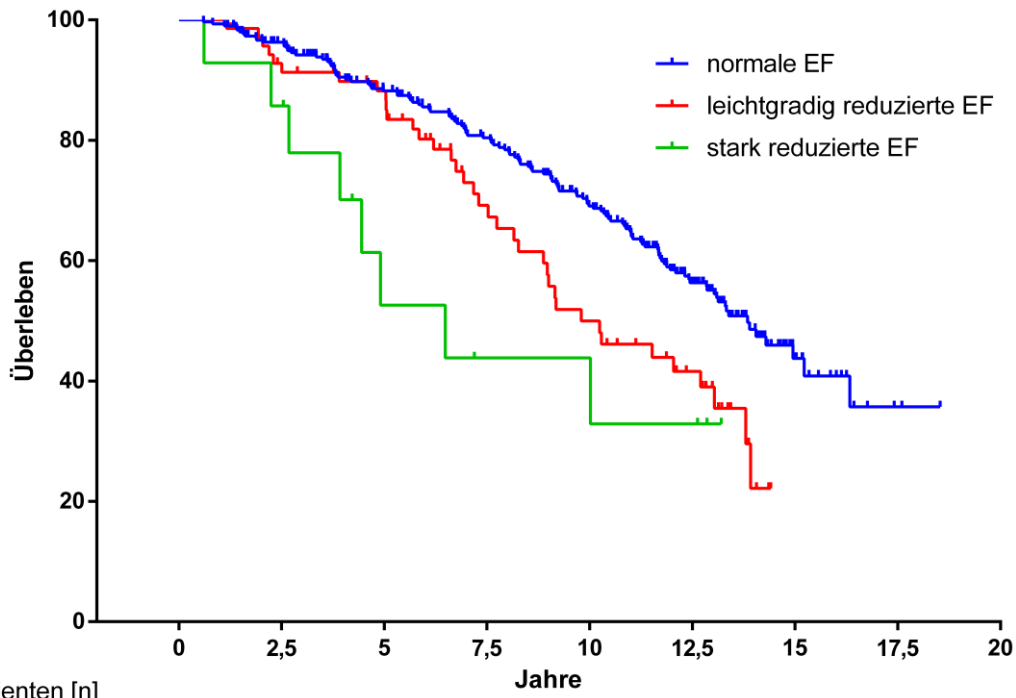
**Abbildung 19: Überleben je nach präoperativer EF**

EF: Ejektionsfraktion, normale EF (> 50 %), leichtgradig reduzierte EF (35–50 %), stark reduzierte EF (< 35 %)

Betrachtet man das jeweilige Überleben im Zusammenhang mit der präoperativen EF und dem Vorhandensein eines PPM, ergibt sich, wie Tabelle 24 sowie die Abbildungen 20–22 zeigen, in den Gruppen ohne und mit schwerem PPM eine signifikante Assoziation.

PPM	Gesamt [n] (%)	Verstorben [n] (%)	Präoperative EF > 50 % [n] (%)	Präoperative EF 35–50 % [n] (%)	Präoperative EF < 35 % [n] (%)	p-Wert
<b>Kein</b>	385 (60,1)	169 (43,9)	301 (78,2)	70 (18,2)	14 (3,6)	0,001
<b>Moderat</b>	175 (27,3)	85 (48,6)	136 (77,7)	32 (18,3)	7 (4,0)	0,118
<b>Schwer</b>	81 (12,6)	43 (53,1)	61 (75,3)	15 (18,5)	5 (6,2)	0,033
<b>Gesamt</b>	641 (100)	297 (46,3)	498 (77,7)	117 (18,3)	26 (4,1)	

**Tabelle 24: Zusammenhang zwischen PPM, Überleben sowie der präoperativen EF**

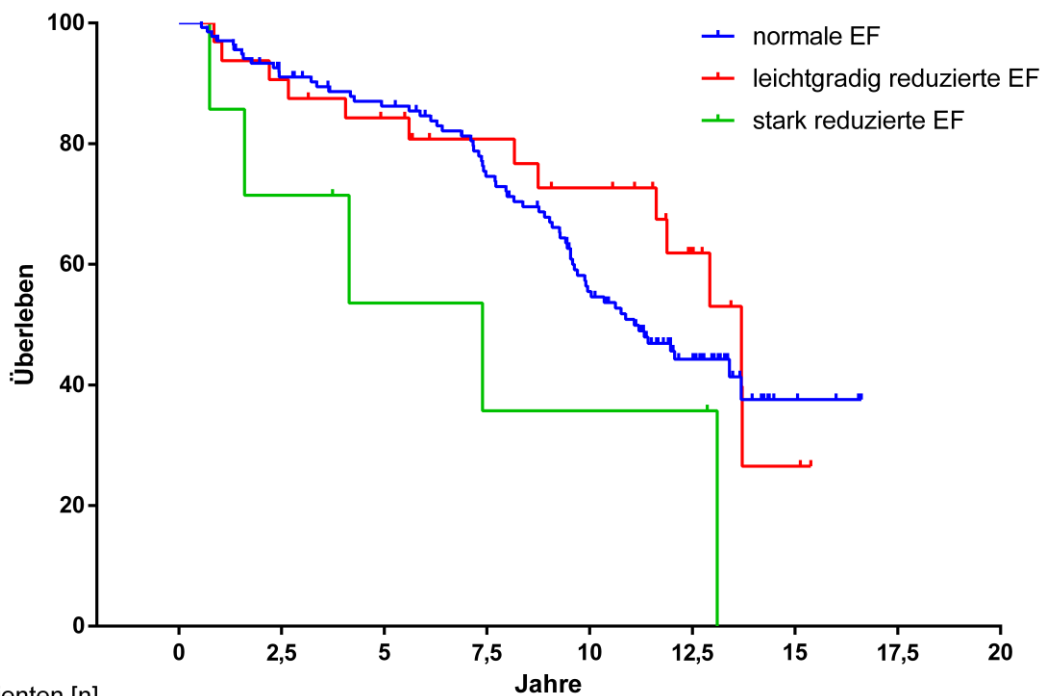


Patienten [n]

normale EF	301	275	232	202	167	102	20	2	0
leicht reduz. EF	70	63	56	36	26	16	0	0	0
stark reduz. EF	14	12	6	4	4	3	0	0	0

Abbildung 20: Überlebensfunktion je nach präoperativer EF und PPM; Gruppe ohne PPM

EF: Ejektionsfraktion, normale EF (> 50 %), leichtgradig reduzierte EF (35–50 %), stark reduzierte EF (< 35 %)

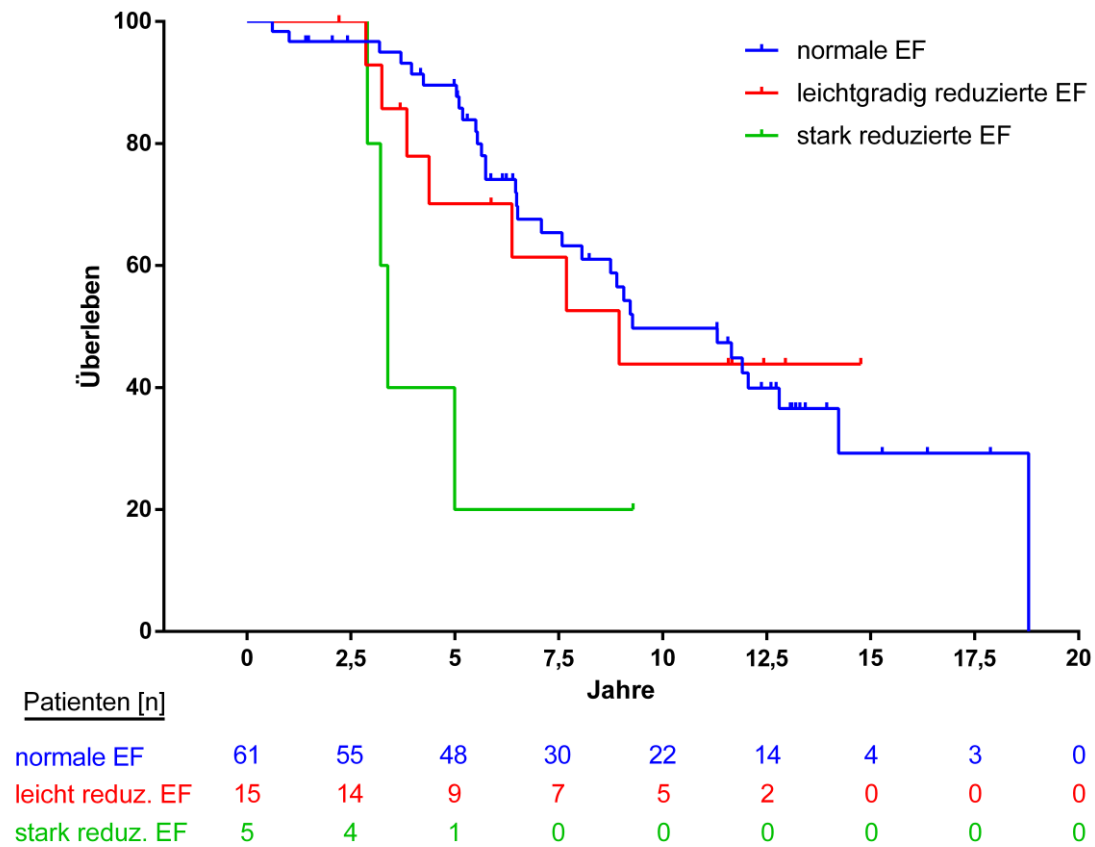


Patienten [n]

normale EF	136	118	107	89	62	29	4	0	0
leicht reduz. EF	32	29	25	20	17	9	2	0	0
stark reduz. EF	7	5	3	2	2	2	0	0	0

Abbildung 21: Überlebensfunktion je nach präoperativer EF und PPM; Gruppe moderates PPM

EF: Ejektionsfraktion, normale EF (> 50 %), leichtgradig reduzierte EF (35–50 %), stark reduzierte EF (< 35 %)



**Abbildung 22: Überlebensfunktion je nach präoperativer EF und PPM; Gruppe schweres PPM**

EF: Ejektionsfraktion, normale EF (> 50 %), leichtgradig reduzierte EF (35–50 %), stark reduzierte EF (< 35 %)

### 3.3.6 Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse ergab sich eine unabhängige und signifikante Assoziation zwischen Alter ( $p = <0,001$ ), arteriellem Hypertonus ( $p = <0,001$ ) und Diabetes mellitus ( $p = <0,001$ ) und der Gesamtmortalität (siehe Tabelle 25). Zusätzlich zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen einem schweren PPM und der Gesamtmortalität, auch wenn diese nur grenzwertig gering ausfiel ( $p = 0,054$ ).

Parameter	Univariabel		Multivariabel	
	p-Wert	HR (95%KI)	p-Wert	HR (95%KI)
<b>PPM</b> (Referenz: Kein PPM)				
<b>Moderates PPM</b>	0,17	1,20 (0,93–1,56)		
<b>Schweres PPM</b>	0,018	1,50 (1,07–2,11)	0,054	1,40 (0,99–1,97)
<b>Alter</b> (pro Jahr)	< 0,001	1,12 (1,10–1,14)	< 0,001	1,12 (1,10–1,14)
<b>Männer</b> (Referenz: Frauen)	0,80	0,97 (0,77–1,22)		
<b>Körpergröße</b> (pro cm)	0,15	0,99 (0,98–1,00)		
<b>Körpergewicht</b> (pro kg)	0,65	1,00 (0,99–1,01)		
<b>Body Mass Index</b>	0,08	1,03 (1,00–1,06)		
<b>NYHA-Stadium</b> (Referenz NYHA I)				
<b>NYHA II</b>	0,57	1,27 (0,55–2,92)		
<b>NYHA III</b>	0,15	1,83 (0,81–4,12)		
<b>NYHA IV</b>	0,09	2,31 (0,88–6,07)		
<b>EF</b> (Referenz: >50%)				
<b>EF 35–50 %</b>	0,10	1,28 (0,95–1,71)		
<b>EF &lt;35 %</b>	< 0,001	2,72 (1,66–4,46)		
<b>COPD</b>	< 0,001	1,83 (1,36–2,46)		
<b>Nikotinabusus</b>	0,32	1,16 (0,87–1,57)		
<b>Pulmonale Hypertonie</b>	< 0,001	1,49 (1,18–1,87)		
<b>KHK</b>	0,008	1,36 (1,09–1,72)		
<b>Hyperlipidämie</b>	0,99	1,00 (0,79–1,27)		
<b>Diabetes mellitus</b>	< 0,001	2,07 (1,62–2,64)	< 0,001	1,67 (1,31–2,14)
<b>Arterieller Hypertonus</b>	0,007	1,41 (1,10–1,82)	< 0,001	1,78 (1,38–2,31)

**Tabelle 25: Uni- und multivariable Analyse des Mortalitätsrisikos nach Aortenklappenersatz**

HR, = Hazard Ratio für die Mortalität KI = Konfidenzintervall, PPM = Patient-Prothesen Mismatch; NYHA = New York Heart Association; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, KHK = koronare Herzerkrankung, EF = Ejektionsfraktion

### 3.4 Sekundärer Endpunkt: Reoperationsrate

#### 3.4.1 Reoperationsrate

Von den insgesamt 645 Patienten mussten 49 (7,6 %) Patienten aufgrund einer Klappenpendysfunktion erneut operiert werden. Bei 8 Patienten lag eine Prothesenendokarditis vor, wobei diese Fälle in einer separaten statistischen Berechnung berücksichtigt wurden. Die Freiheit von Reoperationen nach 12,5 Jahren lag bei 87,5 Prozent (vgl. Abb. 23). Bei Patienten ohne Endokarditis lag die mediane Zeit bis zur erneuten Operation bei 9,3 (7,2–12,4) Jahren, bei Patienten mit Endokarditis bei 9 (5,7–12,2) Jahren.

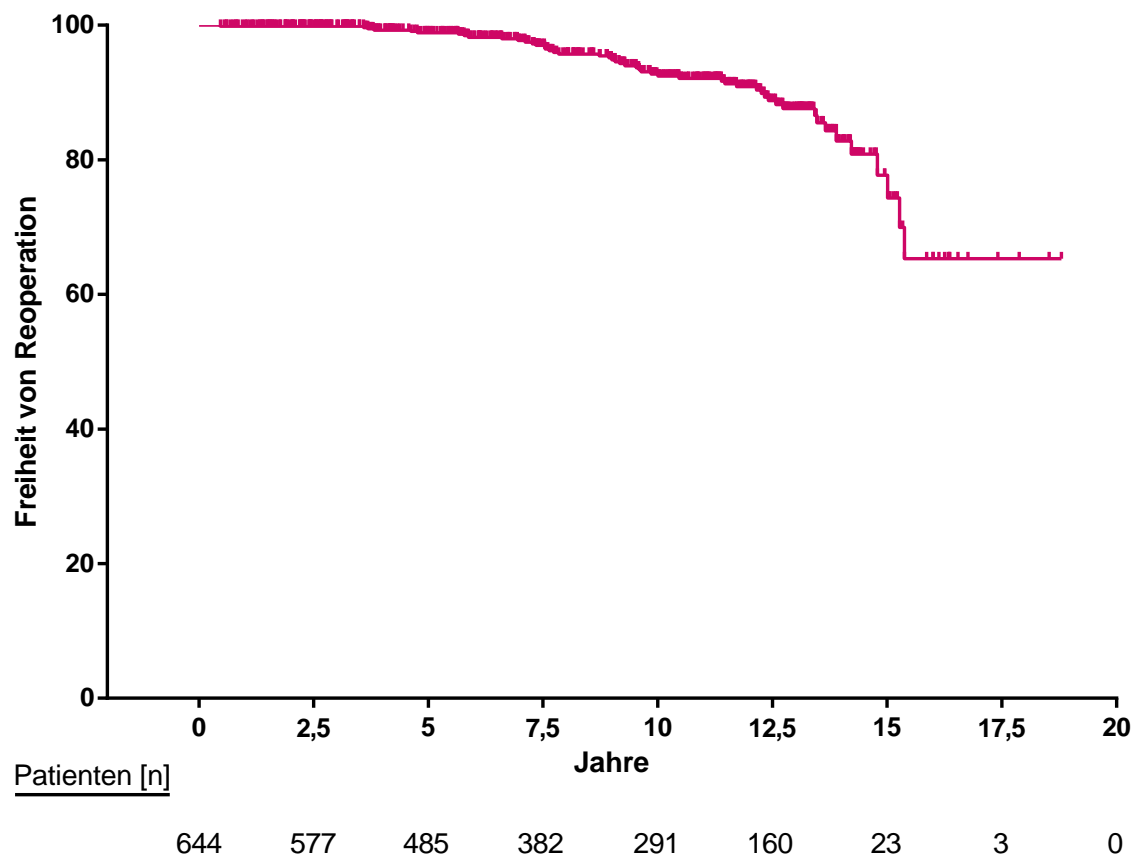


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Zeitspanne bis zur Notwendigkeit einer erneuten Operation an der Herzklappe bei Patienten ohne Endokarditis

### 3.4.2 Typ der Reoperation

Tabelle 26 zeigt die unterschiedliche Verteilung der Typen der Reoperationen.

Typ der Reoperation	Anzahl [n] (%)
Re-AKE+ACVB+Aorta	2 (4,1)
Re-AKE+Aorta	3 (6,1)
Re-AKE+MKE+TKP	2 (4,1)
Re-AKE+MKP	1 (2,0)
Re-AKE+ECMO	1 (2,0)
Re-AKE	33 (67,4)
Re-AKE+ACVB	1 (2,0)
TAVI	6 (12,2)
<b>Gesamt</b>	<b>49 (100)</b>

**Tabelle 26: Übersicht der durchgeführten Reoperationen**

Re-AKE = erneuter Aortenklappenersatz; ACVB = aortocoronarer Venenbypass; MKE = Mitralklappenersatz; TKP = Trikuspidalklappenplastik; MKP = Mitralklappenplastik; TAVI = transcatheter aortic valve implantation, Aorta: Eingriffe an der Aorta ascendens bzw. Aortenbogen

### 3.4.3 Reoperationen in Abhängigkeit von PPM

Tabelle 27 zeigt die Verteilung des PPM in der Gruppe, in der ein erneuter Eingriff am Herzen aufgrund einer Klappendysfunktion notwendig war, sowie die mediane Zeitspanne bis zur Reoperation. Patienten mit Endokarditis wurden hierbei nicht berücksichtigt. Abbildung 24 zeigt entsprechend die Überlebensfunktion für die Reoperation in Abhängigkeit der Schwere des PPM. Mit einem p-Wert von 0,353 zeigt sich keine signifikante Assoziation der Schwere des PPM auf die Freiheit von Reoperation.

PPM	Gesamt [n] (%)	Ohne Reoperation [n] (%)	Mit Reoperation [n] (%)	Mediane Zeitspanne bis zur Reoperation [a] (25. und 75. Perzentile)	p-Wert
<b>Kein</b>	389 (60,3)	359 (92,3)	30 (7,7)	9,1 (5,8–12,2)	0,353
<b>Moderat</b>	175 (27,1)	164 (93,7)	11 (6,3)	8,7 (7,3–12,2)	
<b>Schwer</b>	81 (12,6)	73 (90,1)	8 (9,9)	7,6 (2,3–12,3)	
<b>Gesamt</b>	645 (100)	596 (92,4)	49 (7,6)	9,3 (7,2–12,4)	

**Tabelle 27: Verteilung der Häufigkeit einer Reoperation je nach Schwere des PPM bei Patienten ohne Endokarditis**

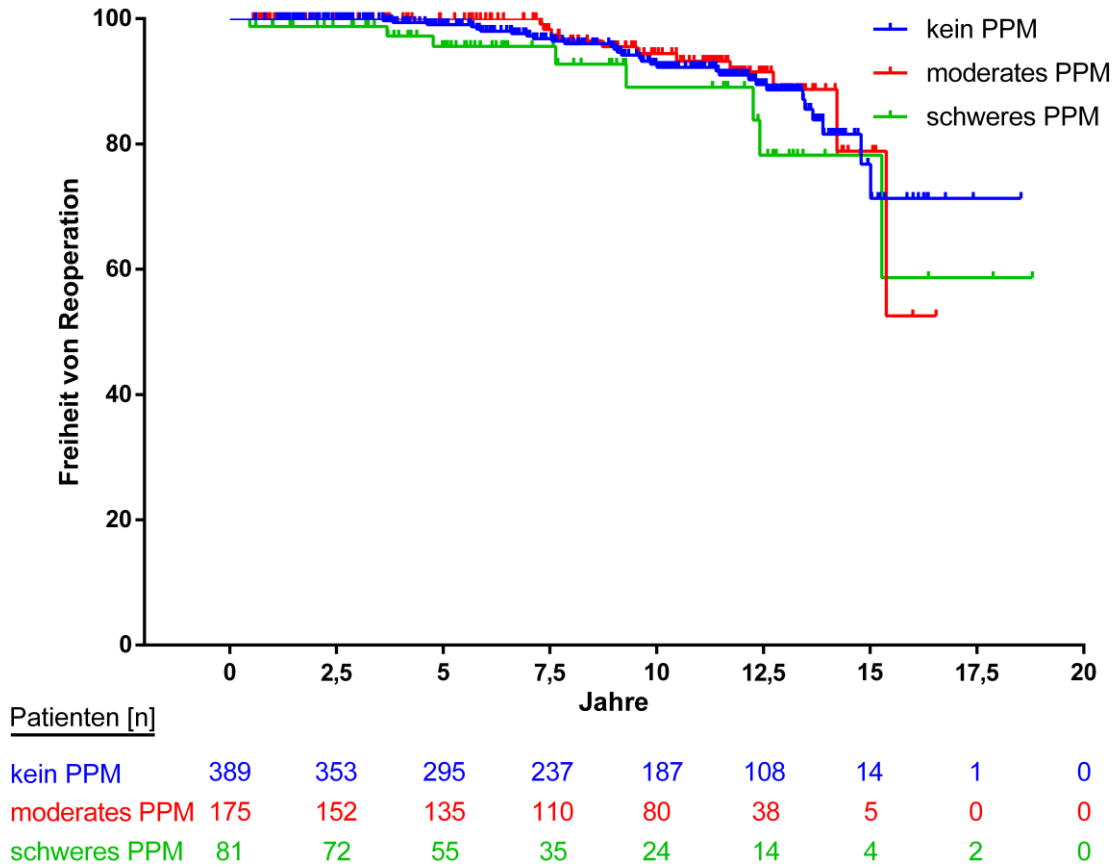
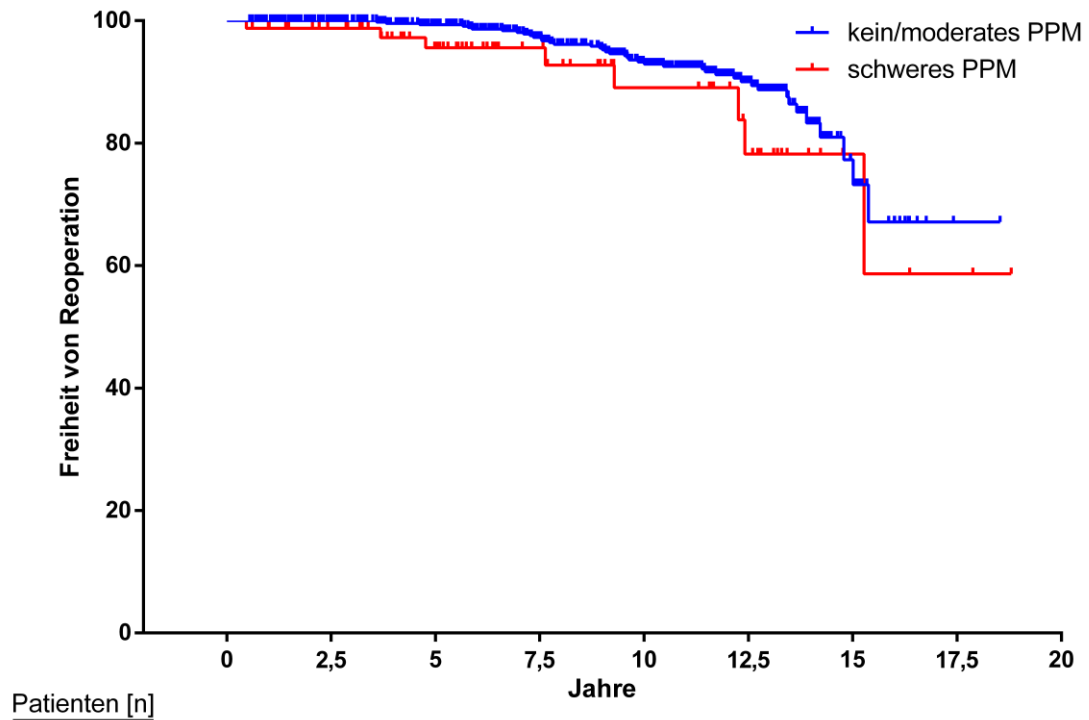


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve: Reoperation in Abhängigkeit der Schwere des PPM bei Patienten ohne Endokarditis

In der direkten Gegenüberstellung der Gruppen kein/moderates PPM vs. schweres PPM in Bezug auf deren Assoziation mit der jeweiligen Reoperationsrate ergab sich mit einem p-Wert von 0,160 ergibt sich kein signifikanter Unterschied in den Gruppen. Tabelle 28 zeigt nochmal die entsprechenden Ergebnisse, Abbildung 25 die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve.

PPM	Anzahl [n] (%)	Keine Reoperation [n] (%)	Re-operation [n] (%)	Mediane Zeitspanne bis zur Reoperation [a] (25. und 75. Perzentile)	p-Wert
<b>Kein/Moderat</b>	564 (87,4)	523 (92,7)	41 (7,3)	9,5 (7,3–12,5)	0,160
<b>Schwer</b>	81 (12,6)	73 (90,1)	8 (9,9)	8,5 (4,0–12,4)	
<b>Gesamt</b>	645 (100)	596 (92,4)	49 (7,6)	9,3 (7,2–12,4)	

Tabelle 28: Gegenüberstellung kein/moderates PPM vs. schweres PPM in Bezug auf die Reoperationsrate bei Patienten ohne Endokarditis



Patienten [n]	0	2,5	5	7,5	10	12,5	15	17,5	20
kein/moderates PPM	564	507	431	348	268	147	20	2	1
schweres PPM	81	73	56	36	25	15	5	3	1

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für die Gegenüberstellung kein/moderates PPM vs. schweres PPM in Bezug auf die Reoperationsrate bei Patienten ohne Endokarditis

Bei der Betrachtung Reoperationshäufigkeit inklusive der Patienten, die aufgrund einer Prothesenendokarditis operiert werden mussten, ergab sich mit einem p-Wert von 0,395 ebenfalls keine statistisch signifikante Assoziation zwischen den Parametern (siehe Tabelle 29).

PPM	Gesamt [n] (%)	Ohne Reoperation [n] (%)	Mit Reoperation [n] (%)	Mediane Zeitspanne bis zur Reoperation [a] (25. und 75. Perzentile)	p-Wert
<b>Kein</b>	389 (60,3)	354 (91,0)	35 (9,0)	9,1 (5,8–12,2)	0,395
<b>Moderat</b>	175 (27,1)	162 (92,6)	13 (7,4)	8,7 (7,3–12,2)	
<b>Schwer</b>	81 (12,6)	72 (88,9)	9 (11,1)	7,6 (2,3–12,3)	
<b>Gesamt</b>	645 (100)	588 (92,4)	57 (8,8)	9,0 (5,7–12,2)	

Tabelle 29: Verteilung der Häufigkeit einer Reoperation je nach Schwere des PPM bei Patienten mit Endokarditis



### 3.4.4 Reoperationsrate in Abhängigkeit der Klappenprothese und PPM

Mit einem p-Wert von 0,191 zeigte sich keine Assoziation zwischen dem verwendeten Klappentyp und der Häufigkeit der Reoperationen (siehe Tabelle 30).

Klappentyp	Gesamt [n] (%)	Keine OP [n] (%)	Reoperation [n] (%)	p-Wert
<b>CE Perimount</b>	157 (24,3)	143 (91,1)	14 (8,9)	0,191
<b>CE Perimount Magna</b>	100 (15,5)	93 (93,0)	7 (7,0)	
<b>CE Perimount TFX</b>	112 (17,4)	103 (92,0)	9 (8,0)	
<b>Medtronic Mosaic</b>	45 (7,0)	42 (93,3)	3 (6,7)	
<b>Mitroflow</b>	56 (8,7)	51 (91,1)	5 (8,9)	
<b>SJM Epic Supra</b>	53 (8,2)	52 (98,1)	1 (1,9)	
<b>Sorin Solo</b>	20 (3,1)	20 (100)	0 (0,0)	
<b>Sorin Soprano</b>	60 (9,3)	53 (88,3)	7 (11,7)	
<b>Toronto Root</b>	42 (6,5)	39 (92,9)	3 (7,1)	
<b>Gesamt</b>	645 (100)	596 (92,4)	49 (7,6)	

Tabelle 30: Reoperationsrate nach Klappentyp

Auch in Bezug auf einen möglichen Zusammenhang mit einem vorhandenen PPM zeigte sich mit einem p-Wert von 0,422 zeigte sich in keiner Gruppe eine signifikante Assoziation. Die entsprechende Verteilung und p-Werte zeigen die Tabellen 31, 32 und 33.

Klappentyp	Gesamt [n] (%)	Keine OP [n] (%)	Reoperation [n] (%)	p-Wert
<b>CE Perimount</b>	85 (21,9)	77 (90,6)	8 (9,4)	0,422
<b>CE Perimount Magna</b>	71 (18,3)	66 (93,0)	5 (7,0)	
<b>CE Perimount TFX</b>	56 (14,4)	51 (91,1)	5 (8,9)	
<b>Medtronic Mosaic</b>	23 (5,9)	21 (91,3)	2 (8,7)	
<b>Mitroflow</b>	33 (8,5)	30 (90,9)	3 (9,1)	
<b>SJM Epic Supra</b>	30 (7,7)	30 (100)	0 (0,0)	
<b>Sorin Solo</b>	13 (3,3)	13 (100)	0 (0,0)	
<b>Sorin Soprano</b>	43 (11,1)	38 (88,4)	5 (11,6)	
<b>Toronto Root</b>	35 (9,0)	33 (94,3)	2 (5,7)	
<b>Gesamt</b>	389 (100)	359 (92,3)	30 (7,7)	

Tabelle 31: Verteilung Reoperationsrate in der Gruppe mit fehlendem PPM je nach Klappentyp

Klappentyp	Gesamt [n] (%)	Keine OP [n] (%)	Reoperation [n] (%)	p-Wert
<b>CE Perimount</b>	43 (24,6)	39 (90,7)	4 (9,3)	0,111
<b>CE Perimount Magna</b>	25 (14,3)	24 (96,0)	1 (4,0)	
<b>CE Perimount TFX</b>	36 (20,6)	35 (97,2)	1 (2,8)	
<b>Medtronic Mosaic</b>	9 (5,1)	9 (100)	0 (0)	
<b>Mitroflow</b>	17 (9,7)	15 (88,2)	2 (11,8)	
<b>SJM Epic Supra</b>	20 (11,4)	20 (100)	0 (0)	
<b>Sorin Solo</b>	6 (3,4)	6 (100)	0 (0)	
<b>Sorin Soprano</b>	15 (8,6)	13 (86,7)	2 (13,3)	
<b>Toronto Root</b>	4 (2,3)	3 (75,0)	1 (25,0)	
<b>Gesamt</b>	175 (100)	164 (93,7)	11 (6,3)	

Tabelle 32: Verteilung der Reoperationsrate in der Gruppe mit moderatem PPM je nach Klappentyp

Klappentyp	Gesamt [n] (%)	Keine OP [n] (%)	Reoperation [n] (%)	p-Wert
<b>CE Perimount</b>	29 (35,8)	27 (93,1)	2 (6,9)	0,486
<b>CE Perimount Magna</b>	4 (4,9)	3 (75,0)	1 (25,0)	
<b>CE Perimount TFX</b>	20 (24,7)	17 (85,0)	3 (15,0)	
<b>Medtronic Mosaic</b>	13 (16,1)	12 (92,3)	1 (7,7)	
<b>Mitroflow</b>	6 (7,4)	6 (100)	0 (0,0)	
<b>SJM Epic Supra</b>	3 (3,7)	2 (66,7)	1 (33,3)	
<b>Sorin Solo</b>	1 (1,2)	1 (100)	0 (0)	
<b>Sorin Soprano</b>	2 (2,5)	2 (100)	0 (0)	
<b>Toronto Root</b>	3 (3,7)	3 (100)	0 (0)	
<b>Gesamt</b>	81 (100)	73 (90,1)	8 (9,9)	

Tabelle 33: Verteilung der Reoperationsrate in der Gruppe mit schwerem PPM je nach Klappentyp

### 3.4.5 Reoperationsrate in Abhängigkeit der präoperativen EF und PPM

Für die präoperativ bestehende Ejektionsfraktion konnte mit einem p-Wert von 0,544 keine signifikante Assoziation mit der Reoperationsrate gezeigt werden (siehe Tabelle 34).

Präoperative EF	Gesamt [n] (%)	Keine OP [n] (%)	Reoperation [n] (%)	p-Wert
<b>&gt; 50 %</b>	497 (77,7)	457 (92,0)	40 (8,1)	0,544
<b>35–50 %</b>	117 (18,3)	110 (94,0)	7 (6,0)	
<b>&lt; 35 %</b>	26 (4,1)	24 (92,3)	2 (7,7)	
<b>Gesamt</b>	640 (100)	591 (92,3)	49 (7,7)	

Tabelle 34: Reoperationsrate nach präoperativer Ejektionsfraktion

Tabelle 35 zeigt die Verteilung der Reoperationen je nach präoperativer EF und Schwere des PPM. Es ergab sich bei keiner Gruppe eine statistische Assoziation.

PPM	Patienten mit Reoperation [n] (%)	Präoperative EF > 50 % [n] (%)	Präopera- tive EF 35–50 % [n] (%)	Präopera- tive EF < 35 % [n] (%)	p- Wert
<b>Kein</b>	30 (61,2)	26 (86,7)	4 (13,3)	0 (0)	0,762
<b>Moderat</b>	11 (22,5)	9 (81,8)	1 (9,1)	1 (9,1)	0,218
<b>Schwer</b>	8 (16,3)	5 (62,5)	2 (25,0)	1 (12,5)	0,096
<b>Gesamt</b>	49 (100)	40 (81,6)	7 (14,3)	2 (4,1)	

Tabelle 35: Verteilung der Reoperationen je nach präoperativer EF und Schwere des PPM

### 3.4.6 Reoperationsrate in Abhängigkeit des Alters

Mit einem p-Wert von 0,561 zeigt sich keine signifikante Assoziation zwischen dem Alter und der Häufigkeit der Reoperationsrate. Die genauere Verteilung zeigt Tabelle 36. Abbildung 26 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

Altersgruppe	Gesamt [n] (%)	Reoperation notwendig [n] (%)	Keine Reoperation [n] (%)	p-Wert
1	74 (11,5)	10 (13,5)	64 (86,5)	0,561
2	500 (77,5)	38 (7,6)	462 (92,4)	
3	71 (11,0)	1 (1,4)	70 (98,6)	
<b>Gesamt</b>	645 (100)	49 (7,6)	596 (92,4)	

Tabelle 36: Verteilung der Reoperation in Abhängigkeit des Alters

Gruppe 1: < 65 Jahre; Gruppe 2: 65–80 Jahre; Gruppe 3: > 80 Jahre

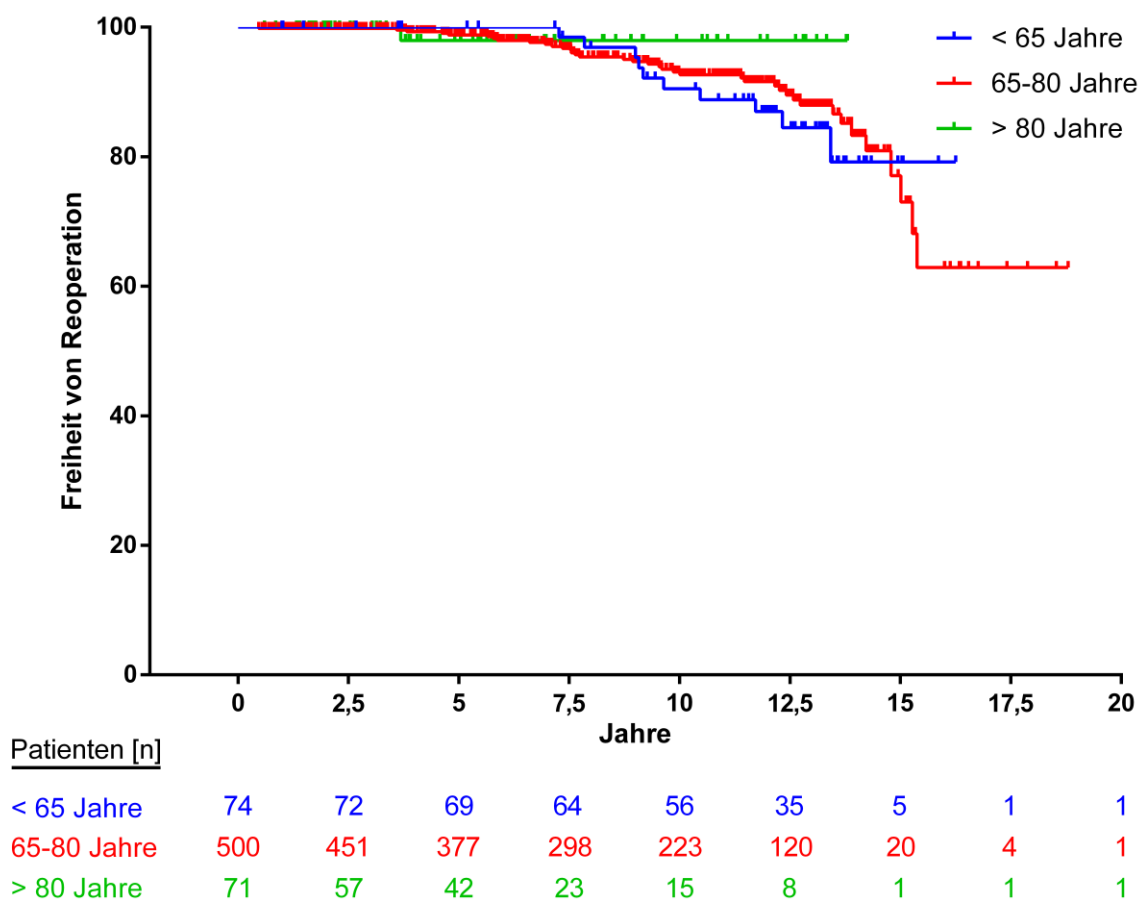


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für die Reoperationsrate nach Altersgruppe

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen PPM und der Reoperationshäufigkeit in den jeweiligen Altersgruppen ergibt sich nur in der Altersgruppe der über 80-jährigen eine signifikante Assoziation. Die entsprechenden Ergebnisse zeigen Tabelle 37 und die Abbildungen 27–29.

Altersgruppe	Gesamt [n] (%)	Kein PPM [n] (%)	Moderates PPM [n] (%)	Schweres PPM [n] (%)	Reoperation [n] (%)	p-Wert
1	74 (11,5)	43 (58,1)	22 (29,7)	9 (12,2)	10 (13,5)	0,670
2	500 (77,5)	299 (59,8)	135 (27,0)	66 (13,2)	38 (7,6)	0,362
3	71 (11,0)	47 (66,2)	18 (25,4)	6 (8,5)	1 (1,4)	0,027
<b>Gesamt</b>	645 (100)	389 (60,3)	175 (27,1)	81 (12,6)	49 (7,6)	

Tabelle 37: Reoperationshäufigkeit nach Alter und PPM

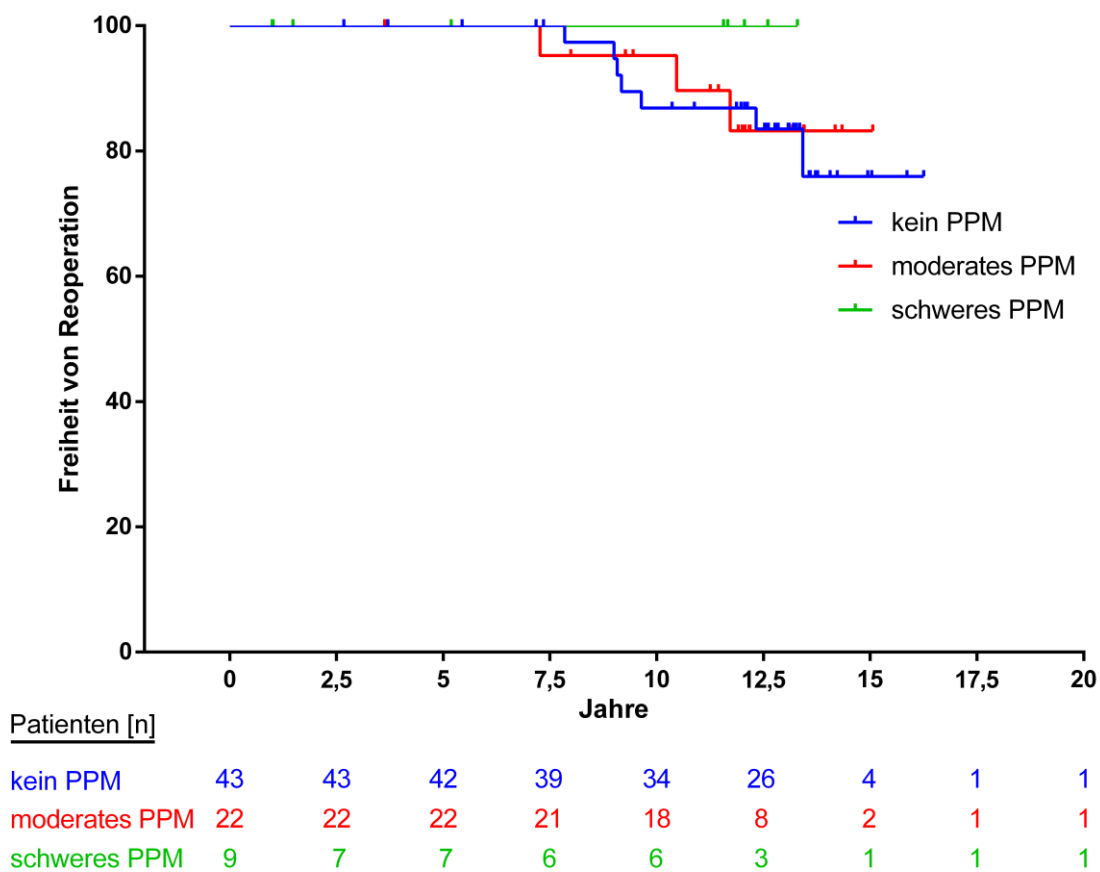


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für die Reoperationshäufigkeit nach PPM in der Altersgruppe 1 (< 65 Jahre)

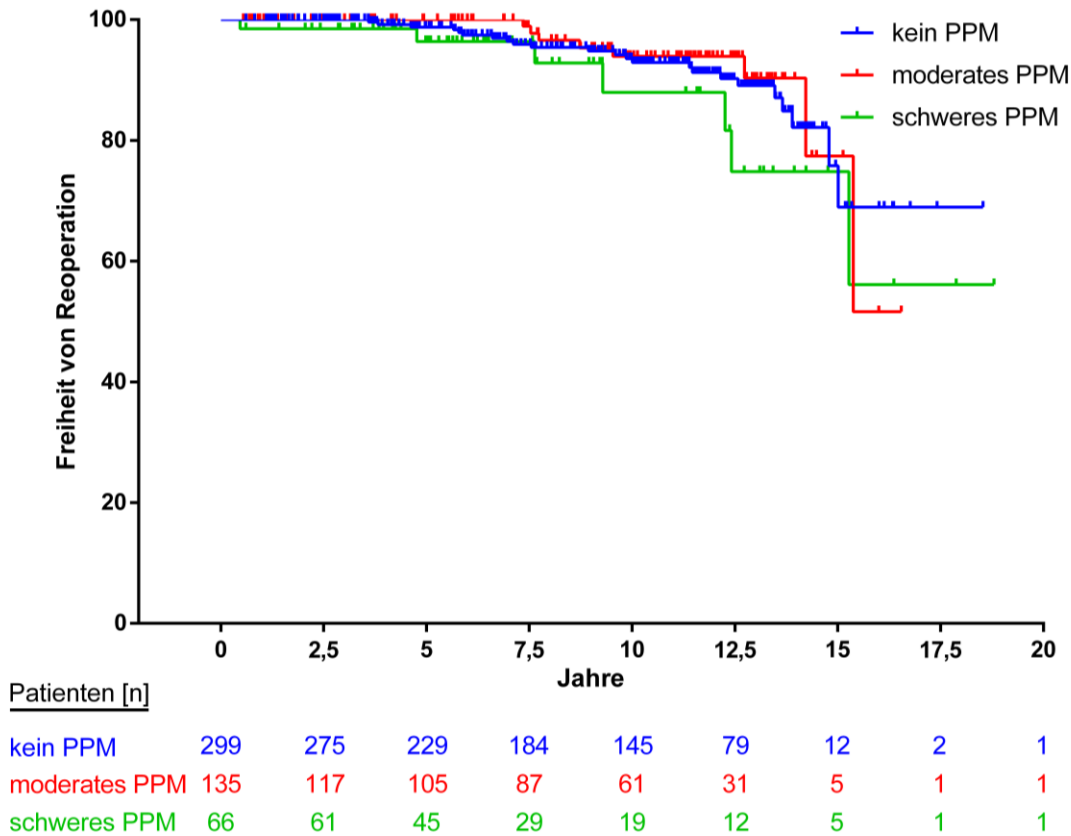


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für die Reoperationshäufigkeit nach PPM in der Altersgruppe 2 (65–80 Jahre)

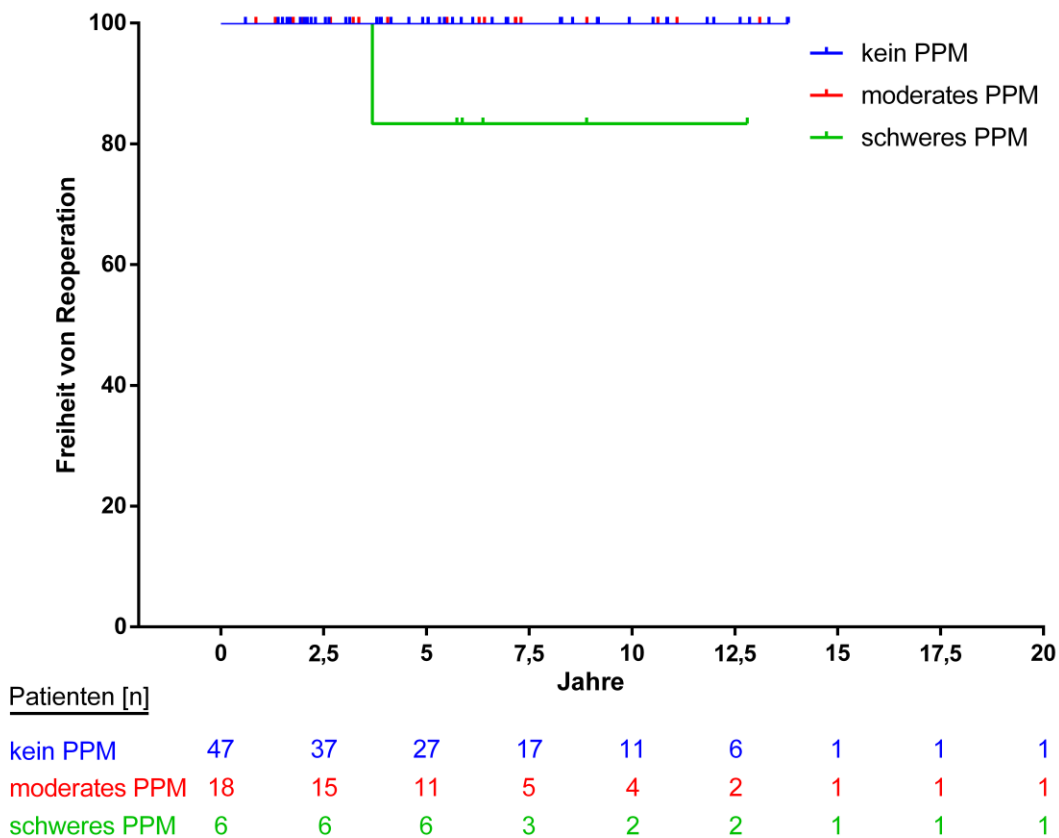


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für die Reoperationshäufigkeit nach PPM in der Altersgruppe 3 (> 80 Jahre)

## 3.4.7 Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse zeigte lediglich das Alter eine inverse Assoziation mit einem höheren Risiko für eine erneute Operation. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle 38 zu finden.

Parameter	Univariabel		Multivariabel	
	p-Wert	HR (95%KI)	p-Wert	HR (95%KI)
<b>PPM</b> (Referenz: Kein PPM)				
<b>Moderates PPM</b>	0,72	0,87 (0,47–1,69)		
<b>Schweres PPM</b>	0,23	1,56 (0,75–3,26)		
<b>Alter (pro Jahr)</b>	< 0,001	0,95 (0,93–0,98)	< 0,001	0,95 (0,93–0,98)
<b>Männer</b> (Referenz Frauen)	0,96	1,01 (0,60–1,71)		
<b>Körpergröße</b> (pro cm)	0,65	1,01 (0,98–104)		
<b>Körpergewicht</b> (pro kg)	0,60	1,01 (0,99–1,03)		
<b>Body Mass Index</b>	0,82	1,01 (0,94–1,08)		
<b>NYHA-Stadium</b> (Referenz NYHA I)				
<b>NYHA II</b>	0,90	0,91 (0,21–3,90)		
<b>NYHA III</b>	0,83	0,85 (0,20–3,56)		
<b>NYHA IV</b>	0,97	0,00 (0,00–∞)		
<b>EF</b> (Referenz: > 50 %)				
<b>EF 35–50 %</b>	0,80	0,91 (0,43–1,92)		
<b>EF &lt; 35 %</b>	0,49	1,65 (0,40–6,85)		
<b>COPD</b>	0,68	0,83 (0,33–2,07)		
<b>Nikotinabusus</b>	0,11	0,62 (0,35–1,11)		
<b>Pulmonale Hypertonie</b>	0,51	0,84 (0,49–1,49)		
<b>KHK</b>	0,56	0,86 (0,50–1,45)		
<b>Hyperlipidämie</b>	0,47	0,82 (0,48–1,40)		
<b>Diabetes mellitus</b>	0,53	1,23 (0,65–2,34)		
<b>Arterieller Hypertonus</b>	0,16	1,52 (0,85–2,71)		

**Tabelle 38: Uni- und multivariable Analyse des Reinterventionsrisikos nach Aortenklappenersatz**

HR = Hazard Ratio für das Risiko einer Reintervention; KI = Konfidenzintervall, PPM = Patient-Prothesen-Mismatch; NYHA = New York Heart Association; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, KHK = koronare Herzerkrankung, EF = Ejektionsfraktion

### 3.5 Ergebnisdarstellung NYHA-Stadien und subjektiver Gesundheitszustand

Tabelle 39 zeigt eine Übersicht der postoperativen NYHA-Einteilungen nach PPM der 347 überlebenden Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung nach  $10,92 \pm 0,27$  Jahren. Die entsprechende Übersicht für den subjektiv empfundenen Gesundheitszustand zeigt Tabelle 40. Die Rückmelderate lag bei insgesamt 44,7 % (155/347).

Post-OP NYHA	Kein PPM [n] (%)	Moderates PPM [n] (%)	Schweres PPM [n] (%)	Gesamtanzahl der Rückmeldungen [n] (%)
<b>I</b>	25 (62,5)	10 (25,0)	5 (12,5)	40 (11,5)
<b>II</b>	48 (62,3)	24 (31,2)	5 (6,5)	77 (22,2)
<b>III</b>	14 (58,3)	6 (25,0)	4 (16,7)	24 (6,9)
<b>IV</b>	3 (100,0)	0 (3,0)	0 (0,0)	3 (0,9)
<b>Keine Angaben</b>	8 (72,7)	3 (27,3)	0 (0,0)	11 (3,2)
<b>Keine Rückmeldung</b>	121 (63,0)	47 (24,5)	24 (12,5)	192 (55,3)
<b>Gesamt überlebend</b>				347

**Tabelle 39: Postoperative NYHA Verteilung in Abhängigkeit des PPM**

NYHA-Stadien gemäß der Klassifizierung der New York Heart Association; siehe Tabelle 9.

Subjektiv empfundener Gesundheitszustand	Kein PPM [n] (%)	Moderates PPM [n] (%)	Schweres PPM [n] (%)	Gesamt [n] (%)
<b>0</b>	11 (47,8)	8 (34,8)	4 (17,4)	23 (6,6)
<b>1</b>	42 (67,7)	17 (27,4)	3 (4,8)	62 (17,9)
<b>2</b>	32 (72,7)	10 (22,7)	2 (4,6)	44 (12,7)
<b>3</b>	5 (31,3)	6 (37,5)	5 (31,3)	16 (4,6)
<b>4</b>	3 (75)	1 (25)	0 (0,0)	4 (1,2)
<b>Keine Angaben</b>	5 (83,3)	1(16,7)	0 (0,0)	6 (1,7)
<b>Keine Rückmeldung</b>	121 (63,0)	47 (24,5)	24 (12,5)	192 (55,3)
<b>Gesamt überlebend</b>				347

**Tabelle 40: Verteilung des subjektiv empfundenen Gesundheitszustandes in Abhängigkeit des PPM**

0: subjektiv sehr gut empfundener Gesundheitszustand; I: subjektiv gut empfundener Gesundheitszustand; II: subjektiv mittel empfundener Gesundheitszustand; III: subjektiv schlecht empfundener Gesundheitszustand; IV: subjektiv sehr schlecht empfundener Gesundheitszustand



### 3.6 Darstellung der erhobenen Echodaten

Die entsprechenden Echodaten wurden im Mittel  $13,5 \pm 1,6$  Jahre nach der initialen Operation erhoben.

#### $P_{\max}$

	[n] (%)	$P_{\max}$ [mmHg] MW $\pm$ SD
<b>Kein PPM</b>	57 (64,0)	$26,5 \pm 13,4$
<b>Moderates PPM</b>	23 (25,8)	$30,7 \pm 13,5$
<b>Schweres PPM</b>	9 (10,1)	$28,4 \pm 8,6$
<b>Gesamt</b>	89 (100)	

**Tabelle 41:  $P_{\max}$  nach PPM-Schweregrad**

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; PPM: Patienten-Prothesen-Mismatch;  $P_{\max}$ : maximaler Druck über der Aortenklappe

#### $P_{\text{mean}}$

	[n] (%)	$P_{\text{mean}}$ [mmHg] MW $\pm$ SD
<b>Kein PPM</b>	52 (64,2)	$14,3 \pm 7,4$
<b>Moderates PPM</b>	20 (24,7)	$15,9 \pm 7,1$
<b>Schweres PPM</b>	9 (11,1)	$16,4 \pm 5,4$
<b>Gesamt</b>	81 (100)	

**Tabelle 42:  $P_{\text{mean}}$  nach PPM-Schweregrad**

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; PPM: Patienten-Prothesen-Mismatch;  $P_{\text{mean}}$ : mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe

#### EOA

	[n] (%)	EOA [cm <sup>2</sup> ] MW $\pm$ SD
<b>Kein PPM</b>	20 (62,5)	$1,2 \pm 0,4$
<b>Moderates PPM</b>	8 (25,0)	$1,3 \pm 0,3$
<b>Schweres PPM</b>	4 (12,5)	$1,4 \pm 0,4$
<b>Gesamt</b>	32 (100)	

**Tabelle 43: EOA nach PPM-Schweregrad**

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; PPM: Patienten-Prothesen-Mismatch; EOA: effektive Öffnungsfläche der Aortenklappe

**LVEF**

	[n] (%)	LVEEF [%] MW ± SD
<b>Kein PPM</b>	64 (65,3)	60,1 ± 7,4
<b>Moderates PPM</b>	24 (24,5)	59,2 ± 13,2
<b>Schweres PPM</b>	10 (10,2)	53,8 ± 16,8
<b>Gesamt</b>	98 (100)	

**Tabelle 44: LVEF nach PPM-Schweregrad**

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; PPM: Patienten-Prothesen-Mismatch; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

**LVEDD**

	[n] (%)	LVEDD [mm] MW ± SD
<b>Kein PPM</b>	56 (69,1)	46,5 ± 7,2
<b>Moderates PPM</b>	17 (21,0)	47,0 ± 10,7
<b>Schweres PPM</b>	8 (9,9)	47,9 ± 11,5
<b>Gesamt</b>	81 (100)	

**Tabelle 45: LVEDD nach PPM-Schweregrad**

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; PPM: Patienten-Prothesen-Mismatch; LVEDD: Enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels

**LVESD**

	[n] (%)	LVESD [mm] MW ± SD
<b>Kein PPM</b>	44 (68,8)	31,9 ± 6,1
<b>Moderates PPM</b>	15 (23,4)	35,6 ± 11,0
<b>Schweres PPM</b>	5 (7,8)	32,2 ± 6,3
<b>Gesamt</b>	64 (100)	

**Tabelle 46: LVESD nach PPM-Schweregrad**

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; PPM: Patienten-Prothesen-Mismatch; LVESD: Endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels

**AI**

	[n] (%)	AI > I° [n] (%)
<b>Kein PPM</b>	41 (57,8)	10 (62,5)
<b>Moderates PPM</b>	21 (29,6)	4 (25,0)
<b>Schweres PPM</b>	9 (12,7)	2 (12,5)
<b>Gesamt</b>	71 (100)	16 (22,5)

**Tabelle 47: Aorteninsuffizienz nach PPM-Schweregrad**

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; PPM: Patienten-Prothesen-Mismatch; AI: Aorteninsuffizienz

## 4 Diskussion

### 4.1 Konzept und Bedeutung des PPM

Die Langzeitergebnisse von biologischen Herzklappenprothesen zeigen insgesamt ein gutes Überleben. Durch die Wahl der Prothesenart und Größe können potenziell Langzeitergebnisse nach einem Klappenersatz beeinflusst werden. Leider zeigen alle Klappenprothesen eine schlechtere Hämodynamik, verglichen mit einer nativen Aortenklappe. Zwei wichtige Stellgrößen in Bezug auf die Hämodynamik und somit potentiell auch der Haltbarkeit einer Klappenprothese, sind die Öffnungsfläche der Prothese sowie der transvalvuläre Gradient. Beide sind nicht nur von Faktoren der Prothese selbst abhängig (wie zum Beispiel Klappengröße und Art), sondern auch von patientenbezogenen Faktoren wie Körpergröße und transvalvulären Flüssen [53]. Kommt es nun zu einem Missverhältnis zwischen effektiver Öffnungsfläche der Klappenprothese und Körpergröße des Patienten bezeichnet man dies als Patienten-Prothesen-Mismatch (PPM), welches einen wichtigen Einfluss auf die Haltbarkeit der Klappenprothese und das weitere Outcome des Patienten haben kann.

Das zugrunde liegende Konzept des PPM wurde erstmals von Rahimtoola untersucht [41]. Es beschreibt das Problem, dass bei normaler Klappenfunktion die effektive Öffnungsfläche der Klappenprothese zu klein im Verhältnis zur Körperoberfläche des Patienten ist [41, 42]. Das Resultat dieses Missverhältnisses ist das Fortbestehen hoher transvalvulärer Gradienten über der Klappenprothese mit hämodynamischer Relevanz [42]. Nach Rahimtoola gibt es zwei Komponenten, die zu diesem Missverhältnis führen. Zum einen kommt es durch Endothelialisierungsprozesse im Bereich der neu implantierten Klappe zu einer Abnahme der effektiven Öffnungsfläche. Zum anderen ist die effektive Öffnungsfläche fast jeder industriell gefertigten Klappenprothese kleiner als die der nativen Klappe [41].

Pibarot et al. führten die indizierte EOA (indexed EOA, EOAI) als Standardparameter zur Identifizierung eines PPM ein, da sie die zwei entscheidenden Variablen EOA und Körperoberfläche des Patienten berücksichtigt [32, 54, 55]. Der Parameter zur Bestimmung eines PPM muss nach Pibarots Überlegungen zum einen die zu erwartende Hämodynamik der Prothese, zum anderen aber auch die hämodynamischen Anforderungen des Patienten berücksichtigen, die in Ruhebedingungen zu einem großen Teil von der Körperoberfläche des Patienten abhängig ist. Daher ist die EOAI die Variable,

die am besten mit der postoperativen Belastbarkeit korreliert und nach vielfacher Expertenmeinung zur Identifizierung eines PPM am besten geeignet ist [41, 48, 55]. Die EOAI kann berechnet werden, indem die effektive Öffnungsfläche der Aortenklappe (effective orifice area) durch die Körperoberfläche des Patienten geteilt wird. Die Körperoberfläche (BSA) lässt sich mit Hilfe der DuBois-Formel relativ exakt bestimmen. Die EOA dagegen wird meist nur geschätzt oder anhand von Herstellertabellen bestimmt. Die Bestimmung der EOA bedarf daher besonderer Aufmerksamkeit.

Bleiziffer et al. untersuchten 2007 in einer Studie mit 383 Patienten, welche in einem Zeitraum von Juli 2000 bis Januar 2005 einen Aortenklappenersatz erhalten hatten, welche Methode zur Vorhersage eines PPM am besten geeignet sei [56]. Im Rahmen dieser Studie wurden folgende Methoden untersucht und in Bezug auf Spezifität und Sensitivität der Vorhersage eines PPM miteinander verglichen:

1. Die Bestimmung der EOAI durch selbstständig durchgeführte echokardiografische Messungen sechs Monate postoperativ.
2. Die Verwendung der indizierte geometrische Öffnungsfläche (GOA) zur Bestimmung eines PPM. Die GOA wurde in der Studie von Bleiziffer et al. je nach Klappentyp und Klappengröße anhand des internen Klappendurchmessers nach Herstellerangaben berechnet.
3. Die geschätzte EOAI der Herstellertabellen, welche wiederum anhand von entweder in-vitro erhobenen oder Echo-Daten erstellt wurden.
4. Die geschätzte EOAI anhand gängiger Referenztabellen zur Vorhersage eines PPM. Die Quelle dieser Referenzwerte waren dabei durch echokardiografische Messungen bestimmt worden.

Die GOA ist eine statische Größe, die anhand von ex-vivo-Messungen des Prothesendurchmessers bestimmt werden kann und von Prothese zu Prothese stark variieren kann [57]. Ebenso ungenau sind die EOAI-Werte, basierend auf in-vitro-Messungen, aufgrund unterschiedlicher Flussbedingungen und sie korrelieren nur wenig mit der postoperativen Hämodynamik des Patienten [56]. Daher ist es die beste Methode, die Durchschnittswerte der EOAs, die anhand echokardiografischer Untersuchung erhoben worden sind, zur Bestimmung eines PPM zu verwenden [56]. Dies entspricht auch der Empfehlung der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiografie [57].

Amorim et al. zeigten ebenfalls, dass die EOA ein patientenspezifischer Wert ist, der sich nicht auf andere Patienten ohne Weiteres übertragen lässt. Begründet wird dies anhand der Berechnung der EOA aus der Fläche des linksventrikulären Ausflustraktes (left ventricular outflow tract area/LVOTA) im Verhältnis zu Flussgeschwindigkeit über der Klappenprothese [38].

Er untersuchte hierfür insgesamt 76 Studien, welche das hämodynamische Outcome bzw. die Mortalität der Patienten nach einem biologischen Aortenklappenersatz untersucht hatten. Diese Studien wurden dann anhand der Methoden zur Bestimmung eines PPM, der EOA, EOAI und der Druckgradienten miteinander verglichen. Hierbei wurde in Bezug auf die EOA unterschieden, wie die entsprechenden Daten erhoben wurden – entweder anhand echokardiografischer Messungen („measured EOA“) oder der mittels Herstellerangaben der Klappengröße entsprechend projizierten EOA („projected EOA“). Die gemessene EOA wurde hierbei mit Hilfe der Kontinuitätsgleichung anhand der prävalvulären Flussgeschwindigkeit im Bereich des linksventrikulären Ausflustraktes und der transvalvulären Flussgeschwindigkeit berechnet. Die gemessene EOA stellt hierbei einen Patienten spezifischen Wert dar, der sowohl die Hämodynamik des Patienten als auch der Prothese berücksichtigt.

Die projizierte EOA bestand aus EOA-Werten, welche entweder aus anderen Studien entnommen wurden oder welche die Hersteller in eigenen Tabellen für die jeweilige Prothese veröffentlicht hatten.

Bei der Analyse der Studien zeigte sich, dass der Großteil (ca. 77 %) die projizierten EOA-Werte verwendet hatten. Diese sei aber laut Amorim nicht aussagekräftig, denn je nach den individuellen anatomischen Gegebenheiten des Patienten resultieren bei Verwendung derselben Prothese bei verschiedenen Patienten auch völlig unterschiedliche hämodynamische Verhältnisse. Die EOA ist ein patienten- und kein klappenspezifischer Wert, was einen die Verwendung von einheitlichen EOA-Tabellen kritisch überdenken lassen sollte. Außerdem gibt es für die Erstellung solcher Tabellen bisher keine Standards und Studien konnte bereits zeigen, dass die angegebenen EOA-Werte deutlich überschätzt werden [56, 58-60].

Für die Beurteilung eines möglicherweise negativen Einflusses von PPM auf das Outcome der Patienten spielt der Zeitpunkt der Untersuchung ebenfalls eine wichtige Rolle. Bleiziffer et al. konnten in einer Studie 2007 zeigen, dass die Vorausberechnung und Abschätzung von PPM zum Zeitpunkt der Operation durch Beeinflussung der

Klappenwahl zu einer deutlichen Reduktion von PPM führt oder zumindest dessen Schwere minimieren kann [56].

Die vorliegende Auswertung beruht auf gemessenen Klappenöffnungsflächen und unterscheidet sich damit von vielen Arbeiten mit abgeschätzten Öffnungsflächen.

Nach einem Aortenklappenersatz liegt die Prävalenz eines moderaten PPM zwischen 20 und 70 Prozent, die eines schweren PPM zwischen zwei bis 20 Prozent [54]. In dem Kollektiv, welches im Rahmen dieser Studie untersucht wurde, lag die Prävalenz insgesamt bei 39,7 %, 27,1 % für ein moderates PPM und 12,6 % für ein schweres PPM. Eine mögliche Erklärung für diese doch relativ große Spannbreite der Prävalenz in der Literatur könnte in der Herangehensweise zur Bestimmung eines PPM liegen, da hierfür kein einheitliches Konzept vorliegt und dies den Vergleich der Aussagen der durchgeführten Studien erschwert.

#### 4.2 Überleben und PPM

In dieser durchgeführten Studie ergab sich bei einer Überlebensrate von 53,8 Prozent eine statistisch signifikante Assoziation zwischen einem schweren PPM und der Mortalität, auch wenn diese nur sehr gering ausfällt ( $p = 0,054$ ).

Die Datenlage bezüglich des Zusammenhanges zwischen PPM und Mortalität ist kontrovers. Wie oben bereits beschrieben, ist es aufgrund mehrerer Punkte schwierig, den Einfluss von PPM abzuschätzen. Zu diesen zählen unter anderem die unterschiedlichen Messmethoden der EOA, die variablen Bestimmungszeitpunkte der EOA, sowie die verschiedenen Klappentypen und individuellen hämodynamischen Zustände der Patienten [61].

Der negative Einfluss eines PPM sowohl auf die Letalität [49, 54, 62, 63], die perioperative Mortalität [49, 64, 65] als auch in Bezug auf das Langzeitüberleben [64, 66-69] konnte bereits in verschiedenen Studien nachgewiesen werden.

Dayan et al. zeigten 2016, dass ein moderates bzw. ein schweres PPM mit einem 1,5- bzw. 2,5-fach höheren Risiko für die 30-Tages-Mortalität nach einem Aortenklappenersatz einhergeht [65]. Ähnliche Ergebnisse zeigten auch Metaanalysen, in welchen das Mortalitätsrisiko mit Vorliegen eines moderaten PPM um das 1,2-fache, bzw. bei einem schweren PPM um das 1,8-fache anstieg [54, 58, 61, 65].

Außerdem erhöhte sich mit Vorliegen eines schweren PPM das Risiko für einen erneuten Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Herzinsuffizienz um das 1,5- bis 2-fache [54].

Diese negativen Auswirkungen lassen sich durch folgende Mechanismen erklären: Nach erfolgreichem Klappenersatz kommt es normalerweise zu einer Abnahme der transvalvulären Druckgradienten, einer Reduktion der kompensatorischen linksventrikulären Hypertrophie sowie zu einer Verbesserung der Ejektionsfraktion. Subjektiv verspürt der Patient deutlich weniger Symptome und zeigt eine bessere Belastbarkeit im Alltag [41].

Das Vorliegen eines PPM führt jedoch auch nach dem Klappenersatz zu einer funktionell fortbestehenden Aortenklappenstenose, welche eine erhöhte Nachlast für den linken Ventrikel und eine schlechtere postoperative Erholung der koronaren Flussreserven zu Folge hat [43, 67, 69]. Diese postoperativ persistierende hämodynamische Belastung bei gleichzeitig erhöhter Vulnerabilität des linken Ventrikels könnte zu einer erhöhten Komplikationsrate führen [49, 69]. Denn ein bereits vorgeschädigter Herzmuskel, wie es bei vielen Patienten mit AS der Fall ist, besitzt deutlich weniger Kompensationsmöglichkeiten für eine erhöhte Nachlast, vor allem in der unmittelbaren postoperativen Phase, in der die myokardiale Pumpfunktion deutlich vulnerabler ist als unter normalen Umständen [70]. Die Arbeiten von Tasca et al. sowie Rao et al. untermauerten in ihren Arbeiten diese Ergebnisse [62, 63].

Allerdings geben Studien von Howell et al. oder Dumesnil et al. zu bedenken, dass der Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie nach einem Aortenklappenersatz nicht allein von den transvalvulären Gradienten abhängig ist, sondern beispielsweise auch vom Ausmaß der präoperativen Hypertrophie und der myokardialen Fibrose [57]. Auch der Einsatz zusätzlicher Medikation wie ACE-Hemmer kann die Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie beeinflussen [71].

Darüber hinaus konnte in anderen Studien gezeigt werden, dass Patienten mit PPM, unabhängig von dessen Schwere, eine höhere Rate an perioperativen nicht-kardialen Komplikationen zeigen als Patienten ohne PPM. Zu den genannten Komplikationen zählen Schlaganfälle, Nierenversagen, längeren Beatmungszeiten und ein längerer Aufenthalt auf der Intensivstation [53].

Zusätzlich treten bei Patienten mit PPM häufiger kardiale Ereignisse auf, wie beispielsweise Herzrhythmusstörungen, Blutungskomplikationen sowie eine erhöhte Rate an Herzinsuffizienz mit entsprechend erhöhtem Risiko für einen erneuten Krankenhausaufenthalt [57, 61, 72-74]. Aufgrund der höheren Rate an Komplikationen resultiert wiederum eine insgesamt schlechtere Überlebensrate [42, 54, 58].

Nichtsdestotrotz gibt es Studien, die einen direkter Einfluss von PPM auf das Gesamtüberleben der Patienten nicht nachweisen konnten [58].

So untersuchten Jamieson und Kollegen 3343 Patienten nach Aortenklappenersatz und bestimmten das Vorhandensein eines PPM. Bei 46,3 Prozent der Patienten lag kein PPM vor, bei 47,7 Prozent ein moderates und bei 6,3 Prozent ein schweres. Nach einer mittleren Follow-up-Zeit von  $6,2 \pm 4,9$  Jahren gab es keinen signifikanten Einfluss des PPM auf das Überleben [75].

Tully et al. untersuchten in ihrer Studie 2013 den Einfluss von PPM auf das Gesamtüberleben nach AVR. Weder ein moderates noch ein schweres PPM als alleiniger Risikofaktor hatten hierbei einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Mortalität. In Bezug auf das Langzeitüberleben konnte der Einfluss von PPM nur bei bestimmten Patientengruppe, wie bei älteren Patienten und Patienten mit LV-Dysfunktion, gezeigt werden [76].

Swinkels et al. untersuchten die Auswirkungen von PPM auf das Langzeitüberleben mit einer Follow-up Zeit von  $17,8 \pm 1,8$  Jahren und konnten keinen signifikanten Einfluss von PPM auf das Langzeitüberleben zeigen [77].

Eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse geben Medalion et al., indem sie zeigten, dass das klinische Outcome der Patienten nach einem Aortenklappenersatz vielmehr von den individuellen Risikofaktoren der Patienten bestimmt werden könnte als allein durch ein PPM [78]. Denn gewisse Faktoren wie beispielsweise ein höheres Lebensalter, eine eingeschränkte LV-Funktion etc. könnten auch das Überleben negativ beeinflussen bzw. zu vermehrten kardialen Komplikationen führen [46, 65, 79].

### 4.3 Diskussion der Ergebnisse in Bezug auf die verwendeten Klappenprothesen

Interessanterweise konnte in unserer Untersuchung eine signifikante Assoziation zwischen dem verwendeten Klappentyp, dem PPM und dem Überleben gezeigt werden. In unserem Studienkollektiv wurden sieben gestentete Klappenprothesen, davon fünf



Rinder- und zwei Schweineklappenprothesen, sowie zwei stentless-Prothesen, jeweils eine Rinder- und Schweineklappenprothese, verwendet. Bei der Betrachtung eines möglichen Zusammenhangs mit der verwendeten Prothesenart (Rinder- vs. Schweineklappe ( $p = 0,180$ ) bzw. gestentet vs. nicht-gestentet ( $p = 0,353$ )) zeigte sich jedoch keine signifikante Assoziation mit dem Überleben.

In einer Meta-Analyse von Dayan et al. 2016 ging die Implantation einer biologischen Aortenklappenprothese mit einem 3-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung eines PPM gegenüber mechanischer Klappenprothesen einher [65]. Daher gilt es besonders bei den biologischen Prothesen auf mögliche Faktoren zu achten, die die postoperative hämodynamische Situation des Patienten positiv beeinflussen können und so zur Vermeidung eines PPM beitragen können.

In einigen Studien konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Klappenprothesen vom Rind ein besseres hämodynamisches Outcome, niedrigere transvalvuläre Gradienten sowie größeren Öffnungsflächen zeigen als Klappenprothesen vom Schwein [80]. Aufgrund dieser Ergebnisse wird vor allem Rinderperikard zur Herstellung der neueren Bioprothesen verwendet [33, 81].

In unserem Kollektiv konnte keine signifikante Assoziation zwischen dem Überleben und der Verwendung von bovinen Klappenprothesen gezeigt werden. In Zusammenhang mit einem vorhanden PPM zeigte sich lediglich in der Gruppe ohne oder mit moderatem PPM eine signifikante Assoziation mit dem Überleben in Zusammenhang mit den verwendeten Klappenprothesen.

Welchen Einfluss das Design und Material der gewählten Klappenprothese haben kann, zeigen auch die Studien von Jamieson et al und Ruzicka et al [81]. Jamieson zeigte, dass die EOAI je nach verwendetem Klappentyp stark variieren kann, denn eine entscheidende Größe zur Bestimmung der EOA sind die Flussgeschwindigkeiten prä- und postvalvulär, welche wiederum stark abhängig von dem gewählten Design und Material der Klappenprothese sind [75]. Die EOA Werte können daher beispielsweise bei der Verwendung einer 21-mm-Klappenprothese zwischen  $1,2 \pm 0,1$  und  $2,0 \pm 0,7$  cm<sup>2</sup> variieren. In den letzten Jahren wurden zunehmend Prothesen mit besseren hämodynamischen Bedingungen und damit einhergehender größerer EOA produziert [58].

Die Verwendung nahtloser Prothesen ermöglicht die Implantation einer möglichst großen Bioprothese mit einer entsprechend größeren Öffnungsfläche und kann so zur Vermeidung eines PPM beitragen. Dies gilt wohl vor allem für Patienten mit kleiner Aortenwurzel [82].

#### 4.4 Diskussion des Zusammenhangs zwischen PPM und dem Überleben der Patienten in Bezug auf die präoperative EF

In Bezug auf den Zusammenhang zwischen der präoperativ bestehenden EF, einem PPM und dem Überleben der Patienten ergab sich in der ursprünglichen Studie von Bleiziffer et al. ein statistisch signifikanter Zusammenhang [46].

Ergänzend hierzu konnte bei dem gleichen Kollektiv über einen längeren Beobachtungszeitraum erneut eine signifikante Assoziation gezeigt werden.

Auch bei anderen Studien zeigte sich diese Auswirkung der präoperativen Ejektionsfraktion auf die Mortalität [54, 68]. Eine Studie von Ruel et al. hat gezeigt, dass Patienten mit einer präoperativ eingeschränkten EF und gleichzeitig vorhandenem PPM ein zweifach erhöhtes Mortalitätsrisiko haben sowie eine fünffach erhöhte kumulative Inzidenz für das Auftreten einer Herzinsuffizienz innerhalb der ersten drei Jahre. Darüber hinaus zeigen diese Patienten einen um ca. 40 Prozent geringeren Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie als Patienten ohne PPM trotz eingeschränkter präoperativer Pumpfunktion [68]. In einer Studie von Mannacio et al. hatten Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion ein zweifach erhöhtes Mortalitätsrisiko und eine fünffach erhöhte kumulative Inzidenz für eine Herzinsuffizienz innerhalb der ersten drei Jahre verglichen mit den Patienten mit normaler LV-Funktion und ohne PPM [83].

Viele Studien erklären sich den Einfluss von einem PPM auf das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit präoperativ eingeschränkter EF damit, dass ein bereits vorgeschädigter Herzmuskel deutlich weniger Kompensationsmöglichkeiten für eine erhöhte Nachlast zeigt, vor allem in der unmittelbaren postoperativen Phase, in der die myokardiale Pumpfunktion deutlich vulnerabler als sonst ist. Es liegt also nahe, dass vor allem diese Patientengruppe von einer strikten Vermeidung eines PPM zu profitieren scheint [42, 70].

#### 4.5 Diskussion der Ergebnisse in Bezug auf das Alter und dem Überleben

Bei Betrachtung des Alters ergab sich in der initialen Studie 2010 in der multivariaten Überlebenszeitanalyse eine statistisch signifikante Assoziation mit dem jeweiligen Überleben.

Auch in unserer Untersuchung konnte diese Assoziation zwischen dem Alter der Patienten und der Mortalität erneut gezeigt werden.

Darüber hinaus ergab sich eine Assoziation zwischen einem vorhanden PPM und dem Überleben bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre). Diese Ergebnisse werden auch in der Literatur beschrieben [53, 61, 67, 84, 85] und könnten zum einen durch einen höheren Bedarf des kardialen Auswurfs durch die der erhöhten Aktivität jüngerer Menschen erklärt werden. Zum anderen sind jüngere Patienten aufgrund der höheren Lebenserwartung für einen längeren Zeitraum dem Risiko eines PPM ausgesetzt [67].

Mohty stellte die Theorie auf, dass ältere Patienten aufgrund des höheren perioperativen Risikos und der höheren Anzahl an Begleiterkrankungen aufgrund anderer Ursachen sterben, bevor ein PPM symptomatisch werden könnte [67]. Dies gilt auch bei der Betrachtung der Ergebnisse unsere Studie zu berücksichtigen. Das durchschnittliche Alter des Patientenkollektivs lag zum Zeitpunkt der Operation bei  $72,2 \pm 7,6$  Jahren, so dass auch neben der Klappenerkrankung andere Faktoren wie beispielsweise mögliche Begleiterkrankungen das Überleben beeinflusst haben könnten.

Dabei gilt es zu bedenken, dass aufgrund des fortgeschritteneren Alters häufig auch entsprechende Begleiterkrankungen bestehen, wie beispielsweise Verkalkungen der Aorta, die eine Implantation einer größeren Aortenklappe schwierig gestalten könnten [65].

#### 4.6 Diskussion der Ergebnisse in Bezug auf den Einfluss der Vorerkrankungen

In der multivariaten Analyse ergab sich ein statistisch signifikanter negativer Zusammenhang eines vorbestehenden arteriellen Hypertonus und Diabetes mellitus auf das Gesamtüberleben. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in Studien von Swinkels et al, Bilkhu et al und Dayan et al. Sie alle zeigten einen negativen Einfluss von einem höheren Alter, einem Diabetes mellitus sowie einem arterieller Hypertonus auf die Gesamtmortalität [53, 65, 77]. Bilkhu gibt dabei zu bedenken, dass ein PPM eher ein Marker für ein schlechteres Outcome sein könnte als der eigentliche Auslöser, zumal

manche Risikofaktoren für ein PPM auch als Risikofaktor für eine Herzinsuffizienz gelten [53].

#### 4.7 Reoperation

Der zweite Endpunkt unserer Studie war die Reoperationsrate. Sie lag bei insgesamt 7,6 Prozent. Somit ergibt sich mittels Kaplan Meier Schätzer eine Reoperationsfreiheit von 87,5 Prozent nach 12,5 Jahren. Es mussten insgesamt 49 Patienten aufgrund einer Klappendysfunktion erneut operiert werden. In der Gruppe mit moderatem PPM entsprach dies 6,3 Prozent (11 von insgesamt 175 Patienten) und in der Gruppe mit schwerem PPM 9,9 Prozent (8 von insgesamt 81 Patienten). Bei 1,2 Prozent (8 von 645) kam es zu einer Prothesenendokarditis oder anderen Komplikationen (Blutung oder ähnliches), wobei diese Fälle für die statistischen Berechnung nicht berücksichtigt wurden. Mit einem p-Wert von 0,353 konnte keine signifikante Assoziation zwischen dem Vorhandensein eines PPM und der Reoperationsrate nachgewiesen werden. Auch in der direkten Gegenüberstellung der Patienten mit fehlendem oder moderatem PPM mit Patienten mit schwerem PPM konnte keine signifikante Assoziation ( $p = 0,159$ ) mit einem PPM nachgewiesen werden.

Auch wenn bisher keine signifikante Assoziation zwischen einem PPM und der Reoperationsrate gezeigt werden konnte, so könnte ein PPM nichtsdestotrotz eine schnellere strukturelle Degeneration von biologischen Aortenklappenprothesen begünstigen [53, 54, 86, 87].

Die zugrundeliegende Hypothese basiert darauf, dass die strukturelle Degeneration einer Klappenprothese vor allem durch eine veränderte Hämodynamik bzw. durch veränderte Flussprofile begünstigt werden kann. Eben diese veränderte Hämodynamik tritt im Rahmen eines PPM auf [86].

Gestützt wird diese Hypothese durch verschiedene Studienergebnisse der letzten Jahre:

Flameng et al. und Mahjoub et al. konnten in ihren Studien jeweils zeigen, dass PPM ein wichtiger Risikofaktor für eine Klappendegeneration innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre bei biologischen Aortenklappenprothesen ist [86, 87].

Dahlbacka et al. stellten fest, dass ein schweres PPM mit einem höheren Risiko für eine erneute Operation assoziiert ist, auch wenn dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ist [88].

Und auch die Studie von Fallon et al. im Jahr 2018 zeigte, dass PPM mit einer höheren Rate an erneuten Eingriffen an der Aortenklappe assoziiert ist. Zusätzlich konnte dort auch gezeigt werden, dass mit steigendem Schweregrad des PPM auch die Rate an erneuten Eingriffen steigt. So zeigten Patienten mit schwerem PPM ein dreifach höheres Risiko für einen erneuten Eingriff an der Herzklappe als Patienten ohne PPM [61].

Die Rate an notwendigen Reoperationen aufgrund eines Klappenversagens 10–15 Jahre nach der Implantation liegt in der Literatur bei 20–30 Prozent [87, 89-91].

In unserer Studie ergab sich eine Reoperationsrate aufgrund einer strukturellen Dysfunktion der Klappenprothese von 7,6 Prozent (49 von 645). Die mittlere Dauer bis zum Zeitpunkt der erneuten OP lag bei  $16,7 \pm 0,3$  Jahren.

Ähnliche Ergebnisse finden sich in Studien, die ebenfalls einen möglichen Einfluss von PPM auf die Reoperationsrate untersucht hatten.

Bei der Studie von Swinkels et al. mit einer ähnlich großen Studienpopulation von 673 Patienten lag die Reoperationsrate bei einem medianen Follow-up von  $17,8 \pm 1,8$  Jahren bei 4,3 Prozent bei den Patienten mit PPM, gegenüber einer Rate von 3,9 Prozent bei Patienten ohne PPM. Mit einem p-Wert von 0,820 konnte hier ebenfalls keine statistische Signifikanz gezeigt werden [77].

Die Studie von Dahlbacka kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass ein PPM keinen signifikanten Einfluss auf die Reoperationsrate hat. In der entsprechenden Studie ergab sich eine Reoperationsfreiheit, 10 Jahre nach dem Klappenersatz, in der Gruppe ohne PPM von 97 Prozent, 95,6 Prozent in der Gruppe mit moderatem PPM und 92,6 Prozent bei den Patienten mit schwerem PPM.

In der Studie von Mannacio aus dem Jahr 2017 lag die Reoperationsrate bei 3,7 Prozent (89 von 2404 Patienten, wovon 79 initial eine biologische und 10 Patienten eine mechanische Klappenprothese implantiert bekommen hatten) bei einem Follow-up von 12 Jahren. Hierbei konnte jedoch weder für die Notwendigkeit des erneuten Eingriffs (mit einem p-Wert von 0,5) noch für die Klappendegeneration (mit einem p-Wert von 0,7) ein signifikanter Einfluss der Schwere des PPM gezeigt werden [79].

Bei Betrachtung der jeweiligen Indikationen für den erneuten Eingriff ergab sich in der Studie von Dahlbacka et al. folgende Verteilung: strukturelle Klappendegeneration (54,3 %), Endokarditis (27,1 %) und paravalvuläre Insuffizienz (2,9 %) [88].

Die Indikationen für den erneuten Eingriff bei Mannacio waren hier: Hämolyse (1 Fall), paravalvuläres Leck (8 Fälle), Klappenfibrosierung (6 Fälle), Endokarditis (6 Fälle) sowie eine Klappendegeneration (71 Fälle).

Neben einem PPM gibt es weitere Risikofaktoren für eine Klappendegeneration, welche man bei der Betrachtung dieser Ergebnisse berücksichtigen sollte. Patientenbezogene Faktoren wie das Alter der Patienten oder Begleiterkrankungen können ebenfalls eine Klappendegeneration beschleunigen. Hierbei haben jüngere Patienten aufgrund einer ausgeprägteren Immunantwort ein höheres Risiko. Begleiterkrankungen, die mit einem veränderten Calciumstoffwechsel einhergehen wie z.B. Nierenversagen, Tumore der Nebenschilddrüse etc., können die Haltbarkeit der Klappenprothese kompromittieren [33, 90].

Zum anderen spielen auch Prothesenbezogene Faktoren eine Rolle. Hier werden die folgenden genannt: Design der Klappenprothese (gestentet vs. nicht-gestentet), Herkunft des Gewebes für die Prothese (Aortenklappe eines Schweins oder Rinderperikard) sowie die Maßnahmen zur Vorbeugung der Mineralisierung der Klappe im Rahmen der Herstellung der Prothese [92].

Eine entsprechende signifikante Assoziation der oben genannten Faktoren (Art der Klappenprothese, Alter) oder auch die präoperative Ejektionsfraktion auf die Reoperationsrate konnte in dieser Untersuchung nicht gezeigt werden. Interessanterweise ergab sich lediglich eine signifikante Assoziation zwischen der Reoperationsrate und einem vorhandenem PPM in der Altersgruppe > 80 Jahre. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass ein vorhandenes PPM in der genannten Altersgruppe aufgrund der möglichen Begleiterkrankungen und dadurch nur sehr begrenzt vorhandenen Kompensationsmöglichkeiten schneller symptomatisch werden könnte und so einen erneuten Eingriff unabdingbar machen. Demgegenüber steht ein deutlich erhöhte perioperative Risiko in der Altersgruppe > 80 Jahre, was die Entscheidung zu einem erneuten Eingriff deutlich erschweren dürfte.

Oben genannte Überlegungen geben Anhaltspunkte einer möglichen schnelleren Degeneration von Bioprothesen bei Vorhandensein von Mismatch, jedoch ist die Reoperationsrate allein kein Marker für Degeneration. Da entsprechende Ultraschalluntersuchungen in der aktuellen Studie nicht durchgeführt wurden, konnten frühere Stadien von Klappendegeneration (ansteigender Druckgradient, zunehmende AI), hier nicht untersucht werden.

Generell bleibt zu bedenken, dass die Reoperationsrate ein schwer zu beurteilender Parameter bleibt, bei welchem unterschiedliche Einflüsse zu berücksichtigen sind. Zum einen gilt, dass die Diagnose eines PPM zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgen kann. Zum anderen spielen die Einwilligung des Patienten zu einem erneuten Eingriff als auch die Gesamtkonstitution des Patienten eine wichtige Rolle. Viele Patienten sind für einen erneuten Eingriff zu krank, sodass hier eher das Risiko als der Nutzen überwiegen würde. Außerdem gibt es je nach Krankenhaus unterschiedliche Entscheidungsgrenzen, ab wann ein Revisionseingriff zu empfehlen ist [53].

### **Lebensqualität**

Subjektiv verspüren Patienten mit einem PPM weiterhin die Symptome einer Stenose, sowie eine schlechtere Belastbarkeit und damit verbunden eine Minderung der Lebensqualität [57, 93].

Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass der Faktor „Lebensqualität“ kein einfacher und objektiv messbarer Parameter ist, da er von vielen unterschiedlichen Faktoren beeinflusst wird. Verschiedene Studien mit unterschiedlichen Methoden zur Erfassung der Lebensqualität haben gezeigt, dass das Vorhandensein eines PPM keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität birgt [53, 77, 94-96].

### **4.8 Mögliche Strategien zur Vermeidung eines PPM aus der Literatur**

Auch wenn keine statistisch signifikante Assoziation zwischen PPM als alleiniger Faktor und dem Überleben nachgewiesen werden konnte, so gibt es dennoch eindeutige Hinweise für den negativen Einfluss von PPM auf Faktoren wie Belastbarkeit der Patienten und der damit verbundenen Lebensqualität. Daher bleiben Chirurgen wie auch Klappenprothesenhersteller weiterhin bemüht, ein PPM strikt zu vermeiden. Dass durch das Berücksichtigen eines möglichen PPM bereits zum Zeitpunkt der Operation, die Inzidenz von PPM reduziert werden kann, zeigte bereits Bleiziffer et al. in ihrer Studie 2007. Dort konnte die Prävalenz für ein moderates PPM von 44 % auf 30 % und die Prävalenz für ein schweres PPM von 9 % auf 1 % reduziert werden [56, 59].

Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren verschiedene Strategien zur Vermeidung eines PPM entwickelt.

In der Studie von Pibarot et al. wird vorgeschlagen, zunächst die kleinstmögliche Prothesen-EOA zur Vermeidung eines PPM zu bestimmen, indem man die BSA des Patienten mit dem Faktor 0,85 multipliziert und dann die entsprechende Prothese

einsetzt [43, 58]. In der Literatur schwanken jedoch die Angaben bezüglich dieses Faktors. Swinkels et al. geben in ihrer Studie 2016 den Faktor 0,66 an [77]. Im Deutschen Herzzentrum München wird beispielsweise der Faktor 0,9 verwendet.

Weitere Möglichkeiten umfassen die Verwendung stentfreier Prothesen sowie der Einsatz von Prothesen mit einem dünneren Nahtring oder die Implantation der Prothese in einer supra-annularen Position [59, 61, 64]. In der Studie von Kim et al. zeigte man, dass auch die Nahttechnik zur Optimierung der hämodynamischen Situation und somit zur Vermeidung eines PPM beitragen kann [97].

Unter Umständen sollte auch eine Vergrößerung der Aortenwurzel in Betracht gezogen werden, um die Verwendung einer größeren Klappenprothese zu ermöglichen und so die EOA zu vergrößern [49, 61, 67, 77, 98]. Natürlich sind diese zusätzlichen Prozeduren mit einem entsprechenden Risiko verbunden und sollten deshalb in Zusammenschau sämtlicher Nutzen und Risiken für den Patienten individuell beurteilt werden.

### 4.9 Limitationen

Die Limitationen dieser Studie sind zum einen das retrospektive Studiendesign sowie die Durchführung als Single-Center Studie. Darüber hinaus lagen bei den im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten keine Daten zur jeweiligen Todesursache vor. So kann nicht klar differenziert werden, ob ein kardiales Ereignis zum Tod des Patienten geführt hat und dies möglicherweise kausal mit der eingesetzten Klappenprothese zusammenhängt. Zusätzlich basieren die Daten bezüglich der Reinterventionen nicht auf echokardiografischen Parametern. Außerdem konnten die Daten aufgrund des langen Follow-ups nicht zu 100 % erfasst werden.



## 5 Zusammenfassung

Das Konzept des PPM und dessen Auswirkung auf das Outcome der Patienten nach einem Herzklappenersatz ist und bleibt ein wichtiges Thema im perioperativen Setting des Herzklappenersatzes.

Ziel unserer Arbeit war es zu untersuchen, inwiefern ein vorhandenes PPM (inkl. dessen Schwere) die Mortalität und die Notwendigkeit erneuter Eingriffe an der Herzklappe langfristig beeinflusst.

Dafür wurden das Überleben und die Reoperationsrate von insgesamt 645 Patienten, welche zwischen Juli 2000 und Januar 2007 einen biologischen Aortenklappenersatz an der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Deutschen Herzzentrum in München erhalten haben, erneut untersucht. Die entsprechenden Patienten wurden, nach Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission anhand der klinikinternen Datenbank identifiziert und postalisch kontaktiert. Der aktuelle Gesundheitszustand wurde mittels Fragebogen erhoben.

Die Gesamtprävalenz von einem PPM betrug in unserer Studie fast 40 Prozent. Wir haben eine minimale, aber statistisch signifikante Assoziation zwischen einem schweren PPM und der Überlebensrate festgestellt. Es ist jedoch zu beachten, dass das Überleben der Patienten auch von anderen Faktoren wie Alter oder individuellen Vorerkrankungen (insbesondere arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus) beeinflusst werden kann, wie wir ebenfalls in dieser Studie zeigen konnten.

Die Rate für erneute Eingriffe an der Herzklappe lag bei ca. 8 Prozent. Jedoch konnte hier keine signifikante Assoziation mit einem vorhandenen PPM nachgewiesen werden. Inwieweit jedoch ein vorhandenes PPM eine Klappendegeneration begünstigen könnte und welche Ansatzpunkte zur Vermeidung eines PPM in Zukunft zu berücksichtigen sein werden, gilt es weiter zu beobachten.

## IV. Literaturverzeichnis

Hinweis: Teile der Arbeit wurden bereits in Form eines Papers veröffentlicht:

Graser M, Bleiziffer S, Zittermann A, Mayr B, Sideris K, Puluca N, Krane M, Prinzing A. Impact of Patient-Prosthesis Mismatch on Long-term Outcomes After Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg*. 2024 Jun 6:S0003-4975(24)00442-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2024.05.025. Epub ahead of print. PMID: 38851414

1. Baumgartner, H., et al., *2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease*. *Eur Heart J*, 2017. 38(36): p. 2739-2791.
2. Petersen, J., et al., *Long-Term Outcome and Quality of Life After Biological Aortic Valve Replacement in Nonelderly Adults*. *Ann Thorac Surg*, 2021. 111(1): p. 142-149.
3. Kottmaier, M., et al., *Quality of Life and Anxiety in Younger Patients after Biological versus Mechanical Aortic Valve Replacement*. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2017. 65(3): p. 198-205.
4. Cohn, L.H., *Cardiac Surgery in the Adult*. 4 ed. 2012, New York: McGraw Hill Education.
5. Schünke, M., *Prometheus – LernAtlas der Anatomie: Innere Organe, 2. Auflage*. 2009: Georg Thieme Verlag.
6. Sievers, H.-H. and M. Misfeld, *Erworbene Vitien der Aortenklappe*, in *Herzchirurgie*. 2010, Springer. p. 601-634.
7. Underwood, M.J., et al., *The aortic root: structure, function, and surgical reconstruction*. *Heart*, 2000. 83(4): p. 376-80.
8. Pape, H.-C., A. Kurtz, and S. Silbernagl, *Physiologie*. 2018: Georg Thieme Verlag.
9. Vahanian, A., et al., *[Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)]*. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2013. 14(3): p. 167-214.
10. Otto, C.M., et al., *Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly*. *N Engl J Med*, 1999. 341(3): p. 142-7.
11. Baumgartner, H., et al., *Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009. 22(1): p. 1-23; quiz 101-2.
12. Shah, S.Y., A. Higgins, and M.Y. Desai, *Bicuspid aortic valve: Basics and beyond*. *Cleve Clin J Med*, 2018. 85(10): p. 779-784.
13. Wang, L., et al., *Bicuspid Aortic Valve: A Review of its Genetics and Clinical Significance*. *J Heart Valve Dis*, 2016. 25(5): p. 568-573.
14. Roberts, W.C. and J.M. Ko, *Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation*. *Circulation*, 2005. 111(7): p. 920-5.
15. Kanwar, A., J.J. Thaden, and V.T. Nkomo, *Management of Patients With Aortic Valve Stenosis*. *Mayo Clin Proc*, 2018. 93(4): p. 488-508.
16. Braunwald, E., *Valvular Heart Disease*, in *Braunwald: Valvular Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, E. Braunwald, Editor. 2001, WB Saunders: New York. p. 1643.
17. Marcus, M.L., et al., *Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries*. *N Engl J Med*, 1982. 307(22): p. 1362-6.
18. Horstkotte, D. and F. Loogen, *The natural history of aortic valve stenosis*. *Eur Heart J*, 1988. 9 Suppl E: p. 57-64.
19. Lund, O., et al., *Mortality and worsening of prognostic profile during waiting time for valve replacement in aortic stenosis*. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1996. 44(6): p. 289-95.

20. Baumgartner, H., et al., *Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2009. 22(1): p. 1-23.
21. Braunwald, E., *Aortic valve replacement: an update at the turn of the millennium*. Eur Heart J, 2000. 21(13): p. 1032-3.
22. Carabello, B.A., *Progress in mitral and aortic regurgitation*. Prog Cardiovasc Dis, 2001. 43(6): p. 457-75.
23. Fedak, P.W., et al., *Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve*. Circulation, 2002. 106(8): p. 900-4.
24. Maurer, G., *Aortic regurgitation*. Heart, 2006. 92(7): p. 994-1000.
25. Otto, C.M. and R.O. Bonow, *Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 4th ed. 2014: Elsevier Saunders.
26. Rajput, F.A. and R. Zeltser, *Aortic Valve Replacement*, in *StatPearls*. 2019, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
27. Starling, M.R., et al., *Mechanisms for left ventricular systolic dysfunction in aortic regurgitation: importance for predicting the functional response to aortic valve replacement*. J Am Coll Cardiol, 1991. 17(4): p. 887-97.
28. Gaasch, W.H., *Left ventricular radius to wall thickness ratio*. Am J Cardiol, 1979. 43(6): p. 1189-94.
29. Vahanian, A., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. 42(4): p. S1-44.
30. Vahanian, A., et al., *2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease*. Eur Heart J, 2022. 43(7): p. 561-632.
31. Beckmann, A., et al., *German Heart Surgery Report 2021: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Thorac Cardiovasc Surg, 2022. 70(5): p. 362-376.
32. Pibarot, P. and J.G. Dumesnil, *Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management*. Circulation, 2009. 119(7): p. 1034-48.
33. Head, S.J., M. Çelik, and A.P. Kappetein, *Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement*. Eur Heart J, 2017. 38(28): p. 2183-2191.
34. Kueri, S., et al., *The Use of Biological Heart Valves*. Dtsch Arztebl Int, 2019. 116(25): p. 423-430.
35. Boodhwani, M., et al., *Repair-oriented classification of aortic insufficiency: impact on surgical techniques and clinical outcomes*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. 137(2): p. 286-94.
36. Smedira, N.G., et al., *Balloon aortic valvuloplasty as a bridge to aortic valve replacement in critically ill patients*. Ann Thorac Surg, 1993. 55(4): p. 914-6.
37. Cormier, B. and A. Vahanian, *Indications and outcome of valvuloplasty*. Curr Opin Cardiol, 1992. 7(2): p. 222-8.
38. Amorim, P.A., et al., *Limitations in the Assessment of Prosthesis-Patient Mismatch*. Thorac Cardiovasc Surg, 2019.
39. Richards, K.L., *Assessment of aortic and pulmonic stenosis by echocardiography*. Circulation, 1991. 84(3 Suppl): p. I182-7.
40. Fiegl, K., *Vergleich zweier biologischer Herzklappen in Aortenposition: Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease™ versus St. Jude Medical Trifecta™*. 2015: p. 80.
41. Rahimtoola, S.H., *The problem of valve prosthesis-patient mismatch*. Circulation, 1978. 58(1): p. 20-4.
42. Pibarot, P. and J.G. Dumesnil, *The relevance of prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2008. 5(12): p. 764-5.
43. Pibarot, P. and J.G. Dumesnil, *Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention*. Heart, 2006. 92(8): p. 1022-9.

44. Pibarot, P., et al., *Patient-prosthesis mismatch can be predicted at the time of operation*. Ann Thorac Surg, 2001. 71(5 Suppl): p. S265-8.
45. Pibarot, P. and J.G. Dumesnil, *Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention*. Heart (British Cardiac Society), 2006. 92(8): p. 1022-1029.
46. Bleiziffer, S., et al., *Impact of the indexed effective orifice area on mid-term cardiac-related mortality after aortic valve replacement*. Heart, 2010. 96(11): p. 865-71.
47. Du Bois, D. and E.F. Du Bois, *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known*. 1916. Nutrition, 1989. 5(5): p. 303-11; discussion 312-3.
48. Pibarot, P. and J.G. Dumesnil, *Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention*. J Am Coll Cardiol, 2000. 36(4): p. 1131-41.
49. Blais, C., et al., *Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement*. Circulation, 2003. 108(8): p. 983-8.
50. Mohty, D., et al., *Impact of Prosthesis-Patient Mismatch on Long-Term Survival After Aortic Valve Replacement: Influence of Age, Obesity, and Left Ventricular Dysfunction*. Journal of the American College of Cardiology, 2009. 53(1): p. 39-47.
51. Schemper, M. and T.L. Smith, *A note on quantifying follow-up in studies of failure time*. Control Clin Trials, 1996. 17(4): p. 343-6.
52. Akdere, D., *Die Rolle des in vivo bestimmten "Patienten-Prothesen-Mismatch" auf die Prognose bei Aortenklappenersatz*, in Fakultät für Medizin. 2011, Technische Universität München.
53. Bilkhu, R., M. Jahangiri, and C.M. Otto, *Patient-prosthesis mismatch following aortic valve replacement*. Heart, 2019. 105(Suppl 2): p. s28-s33.
54. Pibarot, P., et al., *Imaging for Predicting and Assessing Prosthesis-Patient Mismatch After Aortic Valve Replacement*. JACC Cardiovasc Imaging, 2019. 12(1): p. 149-162.
55. Pibarot, P. and J.G. Dumesnil, *Valve prosthesis-patient mismatch, 1978 to 2011: from original concept to compelling evidence*. J Am Coll Cardiol, 2012. 60(13): p. 1136-9.
56. Bleiziffer, S., et al., *Prediction of valve prosthesis-patient mismatch prior to aortic valve replacement: which is the best method?* Heart, 2007. 93(5): p. 615-20.
57. Dumesnil, J.G. and P. Pibarot, *Prosthesis-patient mismatch: an update*. Curr Cardiol Rep, 2011. 13(3): p. 250-7.
58. Head, S.J., et al., *The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years*. Eur Heart J, 2012. 33(12): p. 1518-29.
59. Pibarot, P. and J.G. Dumesnil, *Prevention of valve prosthesis--patient mismatch before aortic valve replacement: does it matter and is it feasible?* Heart, 2007. 93(5): p. 549-51.
60. Cohen, R.G. and E.T. Bourne, *Industry-generated charts for the selection of stented aortic valve prostheses: clinical tool or marketing ploy?* Ann Thorac Surg, 2011. 91(4): p. 1001-2.
61. Fallon, J.M., et al., *The Incidence and Consequence of Prosthesis-Patient Mismatch After Surgical Aortic Valve Replacement*. Ann Thorac Surg, 2018. 106(1): p. 14-22.
62. Rao, V., et al., *Prosthesis-patient mismatch affects survival after aortic valve replacement*. Circulation, 2000. 102(19 Suppl 3): p. Iii5-9.
63. Tasca, G., et al., *Impact of prosthesis-patient mismatch on cardiac events and midterm mortality after aortic valve replacement in patients with pure aortic stenosis*. Circulation, 2006. 113(4): p. 570-6.
64. Walther, T., et al., *Patient prosthesis mismatch affects short- and long-term outcomes after aortic valve replacement*. Eur J Cardiothorac Surg, 2006. 30(1): p. 15-9.
65. Dayan, V., et al., *Predictors and Outcomes of Prosthesis-Patient Mismatch After Aortic Valve Replacement*. JACC Cardiovasc Imaging, 2016. 9(8): p. 924-33.
66. Kohsaka, S., et al., *Prosthesis-patient mismatch affects long-term survival after mechanical valve replacement*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008. 135(5): p. 1076-80.

67. Mohty, D., et al., *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. 53(1): p. 39-47.
68. Ruel, M., et al., *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): p. 1036-44.
69. Mohty, D., et al., *Impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival in patients with small St Jude Medical mechanical prostheses in the aortic position*. Circulation, 2006. 113(3): p. 420-6.
70. Girerd, N., et al., *Impact of aortic stenosis severity and its interaction with prosthesis-patient mismatch on operative mortality following aortic valve replacement*. J Heart Valve Dis, 2012. 21(2): p. 158-67.
71. Howell, N.J., et al., *Patient-prosthesis mismatch does not affect survival following aortic valve replacement*. Eur J Cardiothorac Surg, 2006. 30(1): p. 10-4.
72. Bakhtiary, F., et al., *Impact of patient-prosthesis mismatch and aortic valve design on coronary flow reserve after aortic valve replacement*. J Am Coll Cardiol, 2007. 49(7): p. 790-6.
73. Yoshida, K., et al., *Acquired and reversible von Willebrand disease with high shear stress aortic valve stenosis*. Ann Thorac Surg, 2006. 81(2): p. 490-4.
74. Vincentelli, A., et al., *Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis*. N Engl J Med, 2003. 349(4): p. 343-9.
75. Jamieson, W.R., et al., *Effect of prosthesis-patient mismatch on long-term survival with aortic valve replacement: assessment to 15 years*. Ann Thorac Surg, 2010. 89(1): p. 51-8; discussion 59.
76. Tully, P.J., et al., *Aortic valve prosthesis-patient mismatch and long-term outcomes: 19-year single-center experience*. Ann Thorac Surg, 2013. 96(3): p. 844-50.
77. Swinkels, B.M., et al., *Prosthesis-Patient Mismatch After Aortic Valve Replacement: Effect on Long-Term Survival*. Ann Thorac Surg, 2016. 101(4): p. 1388-94.
78. Medalion, B., et al., *Aortic valve replacement: is valve size important?* J Thorac Cardiovasc Surg, 2000. 119(5): p. 963-74.
79. Mannacio, V., et al., *Severe prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement for aortic stenosis: Analysis of risk factors for early and long-term mortality*. J Cardiol, 2017. 69(1): p. 333-339.
80. Chambers, J.B., et al., *Bovine pericardial versus porcine stented replacement aortic valves: early results of a randomized comparison of the Perimount and the Mosaic valves*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008. 136(5): p. 1142-8.
81. Ruzicka, D.J., et al., *The complete supraannular concept: in vivo hemodynamics of bovine and porcine aortic bioprostheses*. Circulation, 2009. 120(11 Suppl): p. S139-45.
82. Wollersheim, L.W., et al., *Stentless vs Stented Aortic Valve Bioprostheses in the Small Aortic Root*. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2016. 28(2): p. 390-397.
83. Mannacio, V.A., et al., *Influence of prosthesis-patient mismatch on exercise-induced arrhythmias: a further aspect after aortic valve replacement*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. 138(3): p. 632-8.
84. Chen, J., et al., *Indexed effective orifice area is a significant predictor of higher mid- and long-term mortality rates following aortic valve replacement in patients with prosthesis-patient mismatch*. Eur J Cardiothorac Surg, 2014. 45(2): p. 234-40.
85. Moon, M.R., et al., *Prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement: impact of age and body size on late survival*. Ann Thorac Surg, 2006. 81(2): p. 481-8; discussion 489.
86. Flameng, W., et al., *Prosthesis-patient mismatch predicts structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves*. Circulation, 2010. 121(19): p. 2123-9.
87. Mahjoub, H., et al., *Determinants of aortic bioprosthetic valve calcification assessed by multidetector CT*. Heart, 2015. 101(6): p. 472-477.

88. Dahlbacka, S., et al., *Patient-Prosthesis Mismatch Mismatch Worsens Long-Term Survival: Insights From the FinnValve Registry*. Ann Thorac Surg, 2020.
89. Ruel, M., et al., *Late incidence and determinants of reoperation in patients with prosthetic heart valves*. Eur J Cardiothorac Surg, 2004. 25(3): p. 364-70.
90. Siddiqui, R.F., J.R. Abraham, and J. Butany, *Bioprosthetic heart valves: modes of failure*. Histopathology, 2009. 55(2): p. 135-44.
91. Jamieson, W.R., et al., *Carpentier-Edwards standard porcine bioprosthesis: clinical performance to seventeen years*. Ann Thorac Surg, 1995. 60(4): p. 999-1006; discussion 1007.
92. Flameng, W., et al., *Antimineralization treatment and patient-prosthesis mismatch are major determinants of the onset and incidence of structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014. 147(4): p. 1219-24.
93. Bleiziffer, S., et al., *Impact of patient-prosthesis mismatch on exercise capacity in patients after bioprosthetic aortic valve replacement*. Heart, 2008. 94(5): p. 637-41.
94. Sportelli, E., et al., *Does patient-prosthesis mismatch after aortic valve replacement affect survival and quality of life in elderly patients?* J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2016. 17(2): p. 137-43.
95. Ryomoto, M., et al., *Patient-prosthesis mismatch after aortic valve replacement in the elderly*. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2008. 56(7): p. 330-4.
96. Vicchio, M., et al., *Prosthesis-patient mismatch in the elderly: survival, ventricular mass regression, and quality of life*. Ann Thorac Surg, 2008. 86(6): p. 1791-7.
97. Kim, H.H., et al., *Impact of Suture Techniques for Aortic Valve Replacement on Prosthesis-Patient Mismatch*. Ann Thorac Surg, 2020. 109(3): p. 661-667.
98. Castro, L.J., et al., *Routine enlargement of the small aortic root: a preventive strategy to minimize mismatch*. Ann Thorac Surg, 2002. 74(1): p. 31-6; discussion 36.

## V. Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei all jenen bedanken, die maßgeblich am Abschluss dieser Dissertation beteiligt waren.

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Rüdiger Lange und schließlich auch bei Prof. Markus Krane für die Durchführung dieser Arbeit an seiner Klinik herzlich bedanken. Darüber hinaus möchte ich mich vor allem bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Sabine Bleiziffer bedanken. Danke für das Überlassen dieses Themas und die wunderbare Betreuung im Rahmen des gesamten Dissertationsprojekts. Meinem Betreuer Dr. Anatol Prinzing möchte ich insbesondere für die Geduld und die Betreuung während dieses Projekts meinen großen Dank aussprechen.

Ich möchte mich von Herzen für die Unterstützung meiner Familie und Freunden bedanken, insbesondere meinem Vater, der mir überhaupt erst mein Studium ermöglicht hat und meiner Mutter, die mich dazu inspiriert hat, den Beruf Ärztin und den Fachbereich Anästhesie zu wählen. Darüber hinaus möchte ich mich auch bei Johanna, Carla, Loreen und Konrad für die großartige Unterstützung im Rahmen dieser Dissertation bedanken.

## VI. Anhang

# COPYRIGHT AUTHORIZATION

Abbott Laboratories, and its affiliates, with offices at One St. Jude Medical Drive, St. Paul, MN 55117 has been requested by Michaela Graser on behalf of / TU München / DHZ München to provide permission to include the Material described below in the following work: Dissertation - Titel of Dissertation: Langzeitergebnisse nach biologischem Aortenklappenersatz bei Patienten mit und ohne Patienten-Prothesen-Mismatch.

Abbott hereby gives Mediatum permission to reproduce the Material referenced below in the Work, and all subsequent editions of the Work, whether print, online, or other formats, in all languages, for distribution throughout the world subject to the conditions set forth below.

(i) Full Acknowledgment shall be provided to Abbott for the Material included in the Work, either as a footnote or as a reference within the text, or both. Captions shall identify the Material as set forth below.

(ii) Any Work including an Abbott video shall be used solely for the purpose of education.

(iii) Editing of the Material and/or creating derivative works of the Material is expressly prohibited.

(iv) Nothing contained in any release, permission or authorization by Abbott to use any Material shall be deemed to convey or transfer any title, right, or interest in or to the Material.

(v) None of the Material shall be used beyond the scope as authorized or in a disparaging manner against Abbott, any Abbott representative, Abbott product, or Abbott customer.

(vi) Abbott reserves the right to revoke any authorization if the purpose of use is found to conflict with Abbott's policies, to violate law, to be generally inappropriate, or to go beyond the permitted scope.

(vii) Abbott is not responsible for maintaining the currency of the Material, rather it is the responsibility of the Requestor to confirm with Abbott that the Material has not been updated.

### DESCRIPTION OF MATERIAL

Trifecta™ Aortic Pericardial Valve – 1 Image

### ACKNOWLEDGMENT

Trifecta is a trademark of Abbott or its related companies. Reproduced with permission of Abbott, © 2022. All rights reserved.

**Note:** Please consult Abbott.com for approval status and availability of products.

**Permission is granted for the use of the Material as described above, as stipulated.**

**Carolyn H.B.  
Eckart Sr. Counsel**



# COPYRIGHT AUTHORIZATION

Abbott Laboratories, and its affiliates, with offices at One St. Jude Medical Drive, St. Paul, MN 55117 has been requested by Michaela Graser on behalf of TU München to provide permission to include the Material described below in the following work: Titel of Dissertation: Langzeitergebnisse nach biologischem Aortenklappenersatz bei Patienten mit und ohne Patienten-Prothesen-Mismatch.

Abbott hereby gives Mediatum permission to reproduce the Material referenced below in the Work, and all subsequent editions of the Work, whether print, online, or other formats, in all languages, for distribution throughout the world subject to the conditions set forth below.

---

(i) Full Acknowledgment shall be provided to Abbott for the Material included in the Work, either as a footnote or as a reference within the text, or both. Captions shall identify the Material as set forth below.

(ii) Any Work including an Abbott video shall be used solely for the purpose of education.

(iii) Editing of the Material and/or creating derivative works of the Material is expressly prohibited.

(iv) Nothing contained in any release, permission or authorization by Abbott to use any Material shall be deemed to convey or transfer any title, right, or interest in or to the Material.

(v) None of the Material shall be used beyond the scope as authorized or in a disparaging manner against Abbott, any Abbott representative, Abbott product, or Abbott customer.

(vi) Abbott reserves the right to revoke any authorization if the purpose of use is found to conflict with Abbott's policies, to violate law, to be generally inappropriate, or to go beyond the permitted scope.

(vii) Abbott is not responsible for maintaining the currency of the Material, rather it is the responsibility of the Requestor to confirm with Abbott that the Material has not been updated.

## DESCRIPTION OF MATERIAL

Epic™ Plus Supra stented tissue valve with Linx™ AC technology – 1 Image

Epic™ Plus Stented Tissue Valve – 1 Image

SJM Regent™ Mechanical Heart Valve FlexCuff™ Sewing Ring 1 Image

## ACKNOWLEDGMENT

Epic, Linx, SJM Regent, FlexCuff, and St. Jude Medical are trademarks of Abbott or its related companies. Reproduced with permission of Abbott, © 2022. All rights reserved.

**Note:** Please consult Abbott.com for approval status and availability of products. Permission is granted for the use of the Material as described above, as stipulated.

**Carolyn H.B.  
Eckart Sr. Counsel**

## FRAGEBOGEN

Bitte geben Sie an, welche Aussagen Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten beschreiben, indem Sie ein Kreuz in einem Kästchen in jeder Gruppe machen.

**War ein erneuter Eingriff am Herzen nötig?** (bitte Befunde beilegen falls vorhanden)

- Ja

Wann: \_\_\_\_\_

In welchem Krankenhaus durchgeführt?

Name:

\_\_\_\_\_

Ort:

\_\_\_\_\_

Eingriffsgrund:

\_\_\_\_\_

- Nein

**Wie stufen Sie derzeit Ihre körperliche Belastbarkeit ein?**

- Ich kann mich uneingeschränkt belasten, ich habe keine Luftnot bei Anstrengungen
- Ich verspüre Atemnot bei großen Anstrengungen (mehrere Stockwerke. Treppen steigen)
- Ich verspüre Atemnot bei geringer Anstrengung (Gehen in Ebene)
- Ich verspüre Atemnot in Ruhe

**Waren Sie im letzten Jahr beim Hausarzt oder Kardiologen?** (bitte Befunde beilegen falls vorhanden.)

Name Hausarzt: \_\_\_\_\_

Name Kardiologe: \_\_\_\_\_

Tel: \_\_\_\_\_

Tel: \_\_\_\_\_

Ort: \_\_\_\_\_

Ort: \_\_\_\_\_

Wann: \_\_\_\_\_

Wann: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Dürfen wir von Ihrem Arzt/ Krankenhaus Befunde anfordern?**

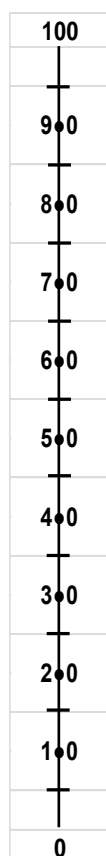
- Ja
- Nein

**Welche Medikamente nehmen Sie derzeit ein?**

Medikament	mg	morgens	mittags	abends	nachts

**Wie würden Sie Ihren heutigen Gesundheitszustand einschätzen?**

Bitte tragen Sie ein Kreuz auf dieser Skala ein



0 steht dabei für sehr schlecht

100 steht dabei für ausgezeichnet

Datum: \_\_\_\_\_

Unterschrift \_\_\_\_\_