

Aus der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg

Perioperative Komplikationen bei Aortenklappenersatz

Retrospektive Analyse an 1292 Patienten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Silke Breitzkreutz

2011

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. J. Windolf
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. B. Korbmacher
Korreferent: Prof. Dr. med. P. Lipfert

1. Einleitung	7
1.1. Fragestellung	8
1.2. Historie	9
1.3. Verwendete Prothesenmodelle	11
2. Patienten	14
2.1. Methodik	14
2.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung	16
2.1.2. Klinischer Schweregrad	17
2.1.3. Ätiologie der Klappenfehler	18
2.1.4. Indikationen zum Aortenklappenersatz	19
2.2. Operative Technik	20
2.2.1. Standardvorgehen beim Aortenklappenersatz	20
3. Präoperative Untersuchungsbefunde	22
3.1. Elektrokardiographie	22
3.2. Echokardiographie	22
3.3. Angiokardiographie: selektive Lävokardiographie	23
3.4. Präoperativer Status der Patienten	24
3.4.1. Vorerkrankungen	24
4. Material und Methoden	26
4.1. Datenbank	26
4.2. Statistische Auswertung	29
5. Ergebnisse	32
5.1. Frühletalität	32
5.2. Spätletalität	34
5.3. Patientenalter	35
5.4. Endokarditis	36

5.5.	Dringlichkeit	36
5.6.	Euro-Score	37
5.7.	Klappentyp	40
5.8.	Aortenabklemmzeit	41
5.9.	Patienten-Prothesen Mismatch	42
5.10.	Thrombembolische Ereignisse	42
5.11.	Blutungskomplikationen	43
5.12.	Kardiale Komplikationen	44
5.13.	Nierenstatus	45
5.14.	Respiratorische Insuffizienz	48
6.	Diskussion	50
6.1.	Methodenkritik	65
7.	Zusammenfassung	67
8.	Abstract	70
9.	Anhang	72
9.1.	Glossar	72
9.2.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	73
9.3.	Literaturverzeichnis	75
10.	Danksagung	84

Für meine Familie.

Gedanken sind der Anfang von allem.

Gedanken verändern die Welt.

Anonym

1. Einleitung

Der elektive Aortenklappenersatz stellt eine der segensreichsten medizinischen Entwicklungen der vergangenen Jahrzehnte dar.

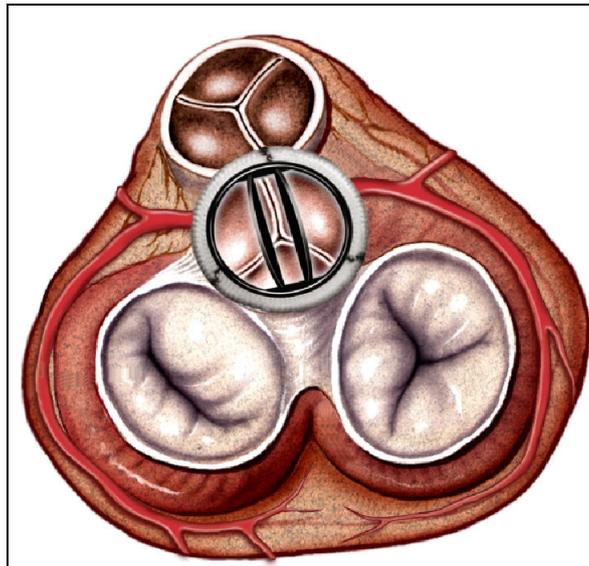


Abbildung 1: Position der implantierten Aortenklappenprothese

Quelle: Metronic GmbH

Zu den häufigsten kardiologischen Erkrankungen, die einen operativen Eingriff an der Aortenklappe nach sich ziehen, gehören Herzklappenervitien, welche zumeist erworben sind. Die Ursache erworbener Herzklappenfehler sind vor allem arteriosklerotische Veränderungen, welche vermutlich in Zukunft, bedingt durch den demografischen Wandel der Bevölkerung, zunehmen werden. Seltener Gründe sind in degenerativen, traumatischen, ischämischen, infektiösen und immunologischen Prozessen zu finden (13, 23, 24, 46). Diese Veränderungen führen zu einer Stenose (Verengung) oder Insuffizienz (Schlussunfähigkeit) des Klappenapparates. Die Mehrzahl der Fälle betrifft die Klappen des linken Herzens, also die Aorten- und die Mitralklappe, bedingt durch eine stärkere mechanische Belastung (23).

Die vorliegende Arbeit umfasst eine retrospektive Single Center-Studie an 1292 Patienten, welche einem operativen Aortenklappenersatz (AKE) unterzogen wurden. In die Studie wurden neben einem isolierten Aortenklappenersatz auch

Kombinationseingriffe mit gleichzeitiger Myokardrevaskularisation, Mehrfachklappenersätze und/ oder Klappenkorrekturen der Mitral- und Trikuspidalklappe sowie der Ersatz der Aorta ascendens mittels klappentragendem Conduit eingeschlossen. Die Daten wurden anhand der archivierten Patientendaten erhoben.

1.1. Fragestellung

Trotz enormer Fortschritte beim Aortenklappenersatz birgt der Eingriff auch heute noch ein Restrisiko. Die 30-Tage-Letalität für das Jahr 2003 in Deutschland wird mit 3,82 – 6,54 % (4) angegeben. Die Studien von F. Levy et al. (31) zeigten eine Mortalität von 16%, C.-H. Yap (56) von 4,1% und P. Stassano et al. (49) von 6,3%. Ziel dieser Arbeit ist die Letalitätsrate auf verschiedene Ursachen hin zu untersuchen. Das Outcome der Patienten soll durch Kenntnis präoperativer Risikofaktoren und Verbesserung dieser Faktoren optimiert werden. Dafür wurden intraoperative sowie postoperative Komplikationen definiert und erfasst. Für die Eingrenzung der präoperativen Faktoren wurde der Euro-Score (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) hinzugezogen, um das perioperative Risiko quantifizieren zu können und zeitgleich zu untersuchen, ob der Euro-Score auch eine Aussage über das Outcome nach Aortenklappenersatz erlaubt. Weiterhin wurde erörtert, welche Faktoren eine Prädisposition für eine technisch oder myokardial bedingte Komplikation darstellen. Wird das perioperative Risiko durch präoperative Faktoren wie einen Rezidivklappenersatz, eine akute Endokarditis oder einen Notfall-Eingriff beeinflusst? Stellen intraoperative Bedingungen wie die kombinierte Myokardrevaskularisation, die effektive Klappenöffnungsfläche und die Wahl des Klappentyps – also biologisch oder mechanisch – eine Risikoerhöhung dar? F. Levy et al. (31) konnten zeigen, dass ein Euro Score-Wert > 10 , eine geringe linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (KHK) ≥ 2 Gefäßen sowie die Stadien III und IV der New York Heart Association-Klassifikation (NYHA-Klassifikation) eine erhöhte perioperative Mortalität zur Folge haben. P. Stassano et al. (49) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Er zeigte, dass ein vorangegangener Myokardinfarkt, eine schlechte NYHA-Klassifikation und

eine geringe LVEF einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität haben. Die Studie von C.-H. Yap (56) kam zu dem Resultat, dass fortgeschrittenes Alter, erhöhtes präoperatives Serumkreatinin, Dringlichkeit des Aortenklappenersatzes, pulmonalarterieller Hochdruck und längere Bypasszeit multivariate Prädiktoren für die Mortalität sind.

1.2. Historie

Seit Jahrhunderten ist die Menschheit fasziniert von Aufbau und Funktion des menschlichen Körpers. Die Zeichnungen von Leonardo da Vinci „Studies of the valves of the heart“ sowie die Studien zur Aortenklappe der im Jahr 1534 veröffentlichten anatomischen Zeichensammlung „De Humani Corporis Fabrica“ vom belgischen Anatom und Arzt Andreas Vesalius geben uns heute einen überlieferten Hinweis (37).

Lange Zeit herrschte unter den Ärzten Einigkeit darüber, dass Operationen am Herzen aus technischen und anatomischen Gründen nicht möglich seien (37). Selbst Theodor Billroth, Pionier in der Abdominalchirurgie und einiger anderer risikobehafteter Operationen, äußerte: „Chirurgen, die den Versuch machen, am Herzen zu operieren, können nicht mehr auf den Respekt der Kollegen hoffen.“ (45, 33)

Auch der englische Chirurg Stefan Paget ließ sich im Jahr 1896 zu folgender Aussage hinreißen: „Die Herzchirurgie hat vermutlich die Grenze erreicht, welche die Natur aller Chirurgie gesetzt hat. Keine neue Methode und keine neue Entdeckung kann die natürlichen Schwierigkeiten überwinden, die eine Herzwunde bietet.“ (37, 45, 33). Diese Vermutung wurde allerdings schon 1893 widerlegt, als Dr. Daniel Hale Williams in Chicago erfolgreich eine Stichwunde am Herzen operierte (6). Andere Chirurgen versuchten nun, bestärkt durch diesen Erfolg, Wunden am Herzen operativ zu versorgen. Allerdings überlebten diese Patienten nicht. Drei Jahre später, im Jahr 1896, gelang dem Chirurgen Ludwig Rehn in Frankfurt am Main die von vielen als erste erfolgreiche Herzoperation angesehene chirurgische Intervention einer Herzstichwunde (6, 37, 45).

Die erste chirurgische Therapie einer Aortenklappenerkrankung wurde von den Chirurgen Theodore Tuffier und Alexis Carrel durchgeführt, bei der eine manuelle Dilatation einer Aortenklappenstenose im Jahr 1912 durchgeführt wurde (6, 37, 45). In den späten Vierziger-Jahren führte der Chirurg Russel Claude Baron Brock of Wimbledon Aortenklappensprengungen mit einem sogenannten Kardioskop durch. Die Ergebnisse waren allerdings unbefriedigend, so dass er diese Methode verließ (6, 37). Charles A. Hufnagel implantierte im Jahr 1952 eine von ihm konstruierte Klappe in die Aorta descendens und erreichte so eine Reduktion einer bestehenden Aortenklappeninsuffizienz um 70%. Dieses Verfahren war bis zur Einführung der extrakorporalen Zirkulation und der Entwicklung von künstlichen Aortenklappen die einzige Methode zur Behandlung einer Aortenklappeninsuffizienz (6, 37).

Durch Einführung der Herz-Lungen-Maschine durch J.H. Gibbon im Jahr 1953 wurden Operationen am still stehenden Herzen ermöglicht (45). Damit wurde die Wende in der Aortenklappenchirurgie am 10. März 1960 eingeleitet. An diesem Tag implantierte Dr. Dwight E. Harken erfolgreich die erste künstliche Klappe in Aortenposition. Dabei handelte es sich um ein von ihm entwickeltes Käfig-Kugel-Modell. Noch im selben Jahr wurde diese Operation ein weiteres Mal erfolgreich durchgeführt (37).

Unterdessen wurden weitere Überlegungen und Forschungen zur Optimierung der künstlichen Klappen angestellt. Der Chirurg Albert Starr und der Ingenieur Miles Lowell Edwards entwickelten gemeinsam eine Kugelprothese (siehe Abbildung 2), welche zunächst für die Mitralposition geeignet war. Im Jahr 1966 wurde das Modell 1260 erstmals implantiert (6, 37).

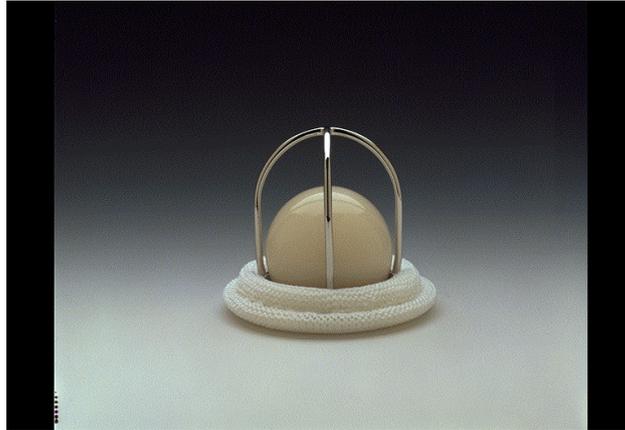


Abbildung 2: Ein Modell einer von A. Starr und M. L. Edwards entwickelten Aortenklappe
Quelle: Edwards Lifesciences

Eine weitere Entwicklung der Aortenklappenprothesen war die Müller-Littlefield Synthetic Trileaflet Klappe. Die Aortenklappe sollte durch die 3-Segelklappe ideal ersetzt werden, so dass die erste Implantation 1959 stattfand. Obwohl die Kurzzeitergebnisse gut waren, mussten alle Klappen ausgetauscht werden (37).

Im Jahr 1963 wurde die Barnard-Goosen-Klappe, die das Prinzip eines Kegels nachahmt, der sich in einer Haltevorrichtung hin- und her bewegt, implantiert (37).

Später, im Jahr 1969 wurde die konvex-konkave Kippscheibenklappe von Viking Björk und Don Shiley entwickelt. Das erste Modell war bis 1986, das Folgemodell mit nur einem Bügel ist seit 1982 auf dem Markt. Die Firma St. Jude Medical stellte im Jahr 1976 die erste zentral öffnende Doppelflügelklappe her (28).

1.3. Verwendete Prothesenmodelle

1.3.1. St. Jude Medical Prothese

Seit 1976 gibt es mechanische Zweiflügelklappenprothesen der Firma St. Jude Medical, welche aus Pyrolit-Kohlenstoff angefertigt werden. Der Öffnungswinkel der Flügel beträgt 85°. Die Weiterentwicklung der Klappen ermöglichte eine Verbesserung des Verhältnisses aus Öffnungsfläche und Anulus von zuerst 56 % der Masters-Serie auf 72% der HP-Serie auf aktuell 84 % der Regent-Serie. Alle drei

Serien zeichnen sich durch eine hohe Belastbarkeit, hohe Lebensdauer und geringe Thrombogenität aus (28, 43).



Abbildung 3: SJM Regent™ Mechanische Herzklappe, Doppelflügelprothese

Quelle: St. Jude Medical GmbH

Weiterhin werden biologische Klappenprothesen, bestehend aus porcinem oder bovinen Material, seit 1988 angeboten (20, 34).

1.3.2. ATS Medical Prothese

Im Jahre 1992 erfolgte die Erstimplantation in einen Menschen, die zweite Implantation dieser Klappe wurde in Düsseldorf (Schulte) durchgeführt. Die Prothese besteht ebenfalls aus pyrolytischem Karbon und ist zweiflügelig. Der Öffnungswinkel beträgt wie bei allen Zweiflügelklappen zwischen 75 – 85° (55).

1.3.3. Prothesen der Firma Medtronic

Die Firma Medtronic stellt seit den siebziger Jahren Aortenklappenprothesen her, die Erstimplantation erfolgte 1971 (1).

Die Entwicklung der mechanischen Aortenklappenprothese ging über die einflügelige zur aktuell zweiflügeligen Klappenprothese und besteht aus pyrolytischem Kohlenstoff. Die einflügelig verwendete Hall Easy-Fit hat einen Öffnungswinkel von 75°, die zweiflügelige Medtronic Advantage von 86° (1).

Die Medtronic Advantage zeigt die niedrigste Thrombembolierate von 0,9% 5 Jahre nach Implantation (1).

An biologischen Klappen wurde in unserem Zentrum die Medtronic Freestyle-Prothese verwendet. Diese wurde 1992 eingeführt und besteht aus porcinem Material (1).

1.3.4. Carpentier Edward Perimount

Die biologische Klappenprothese Carpentier Edwards befindet sich seit 1982 in klinischer Verwendung. Die Herstellung erfolgt aus der natürlichen Aortenklappe des Schweins, welche in gepufferter Glutaraldehydlösung konserviert und anschließend unter niedrigem Druck auf einen flexiblen Rahmen befestigt wird. Um der biologischen Kalzifizierung des Gewebes vorzubeugen, werden die Prothesen mit XenoLogiX, einer Wirkstoffkombination welche u.a. Ethanol und einen Surfactant enthält, behandelt. Somit kann eine ungehinderte Kalziumabsorption nach Prothesenimplantation vermieden werden (5,16, 34, 47).



Abbildung 4: Biologische Aortenklappenprothese Carpentier Edward Perimount

Quelle: Edwards Lifesciences

2. Patienten

2.1. Methodik

In der Abteilung für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf wurde zwischen dem 01. Januar 1999 und dem 31. Dezember 2003 bei insgesamt 1328 Patienten ein Aortenklappenersatz durchgeführt (siehe Tabelle 1 und Abbildung 5). Die Daten wurden retrospektiv anhand von Aktenmaterial erhoben. Aufgrund unvollständiger präoperativer und postoperativer Daten mussten 36 (2,7%) Patienten ausgeschlossen werden.

Tabelle 1: durchgeführte Eingriffe und Mortalität

	n	Alter (Jahre)	mechan. AKE	biolog. AKE	intraop. Mortalität	frühpostop. Mortalität
isolierter AKE	620	65,77 ±13,37	436 (70,3%)	184 (29,7%)	4 (0,7%)	25 (4,1%)
Rezidiv-AKE	23	66,73 ± 11,61	18 (78,3%)	5 (21,7%)	2 (8,7%)	1 (4,8%)
AKE & CABG	529	71,61 ± 8,18	294 (55,6%)	235 (44,4%)	6 (1,1%)	20 (3,8%)
Rezidiv-AKE & CABG	3	63,67	3 (100%)	-	-	-
Mehrfachklappen- ersatz (± CABG)	112	67,48	90 (80,4%)	22 (19,6%)	2 (davon 1 mit CABG) (1,8%)	6 (davon 1 mit CABG) (5,5%)
Rezidiv- Mehrfachklappen- ersatz (± CABG)	5	59,5	3 (60%)	2 (40%)	-	2 (davon 1 mit CABG) (40%)
Total	1292	68,37 ± 11,73	844 (65,3%)	448 (34,7%)	14 (1,1%)	54 (4,2%)

Einen isolierten Aortenklappenersatz erhielten 643 (49,8%) Patienten (davon 23 Rezidiv-AKE). Ein Kombinationseingriff (prothetischer Aortenklappenersatz plus Myokardrevaskularisation bei gleichzeitig bestehender koronarer Herzerkrankung)

wurde bei 532 (41,2%) (davon 3 Rezidiv-AKE) Patienten durchgeführt. Die verbleibenden 117 (9,0%) Patienten wurden einem Mehrfachklappenersatz (Mitralklappenersatz oder –korrektur, Trikuspidalklappenersatz oder –korrektur) unterzogen, wobei 34 (2,6%) Patienten zusätzlich einen Koronarbypass erhielten. Ein Rezidiv-Aortenklappenersatz wurde bei 31 (2,4%) Patienten durchgeführt (isolierter Rezidiv-AKE bei 23, Rezidiv-AKE und Mehrfachklappenersatz bei 4, Rezidiv-AKE und Bypassoperation bei 3 und Rezidiv-AKE und Mehrfachklappenersatz und Bypass bei 1 Patienten).

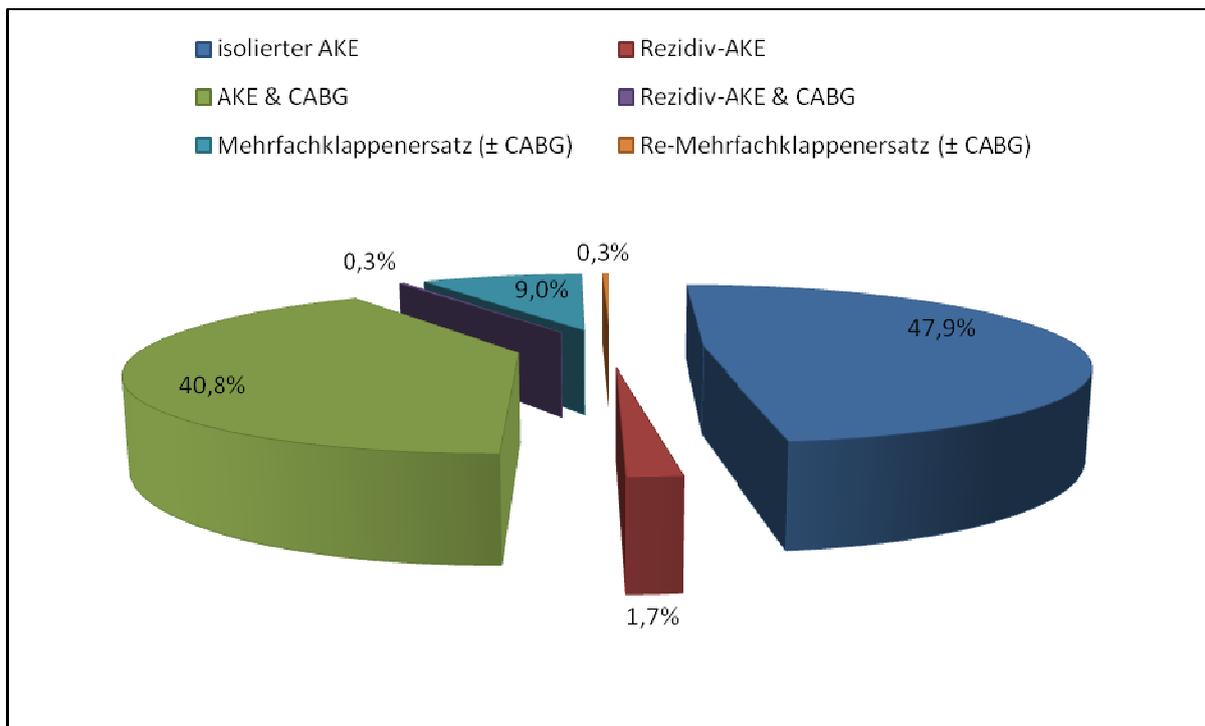


Abbildung 5: Studiencharakteristik: Verteilung der durchgeführten Operationen

Eine Subpopulation erhielt die Implantation einer aortenklappentragenden Prothese. Dieser Eingriff wurde bei 85 (6,6%) Patienten durchgeführt. Davon erhielten 57 Patienten ein klappentragendes Conduit und bei 23 Patienten wurde zusätzlich eine Myokardrevaskularisation vorgenommen. Einen Rezidiv-Klappenersatz mit Ersatz der Aorta ascendens erhielten 5 Patienten.

2.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

In der untersuchten Studienpopulation befanden sich 776 (60,1%) männliche und 516 (39,9%) weibliche Patienten. In Tabelle 2 wird die absolute und relative Häufigkeit der Geschlechterverteilung aufgezeigt.

Tabelle 2: Geschlechterverteilung

	Häufigkeit	Prozent
Männer	776	60,1
Frauen	516	39,9
Gesamt	1292	100

Im Alter von 71 bis 80 Jahren erhielt ein Großteil der Patienten einen Aortenklappenersatz (siehe Abbildung 6).

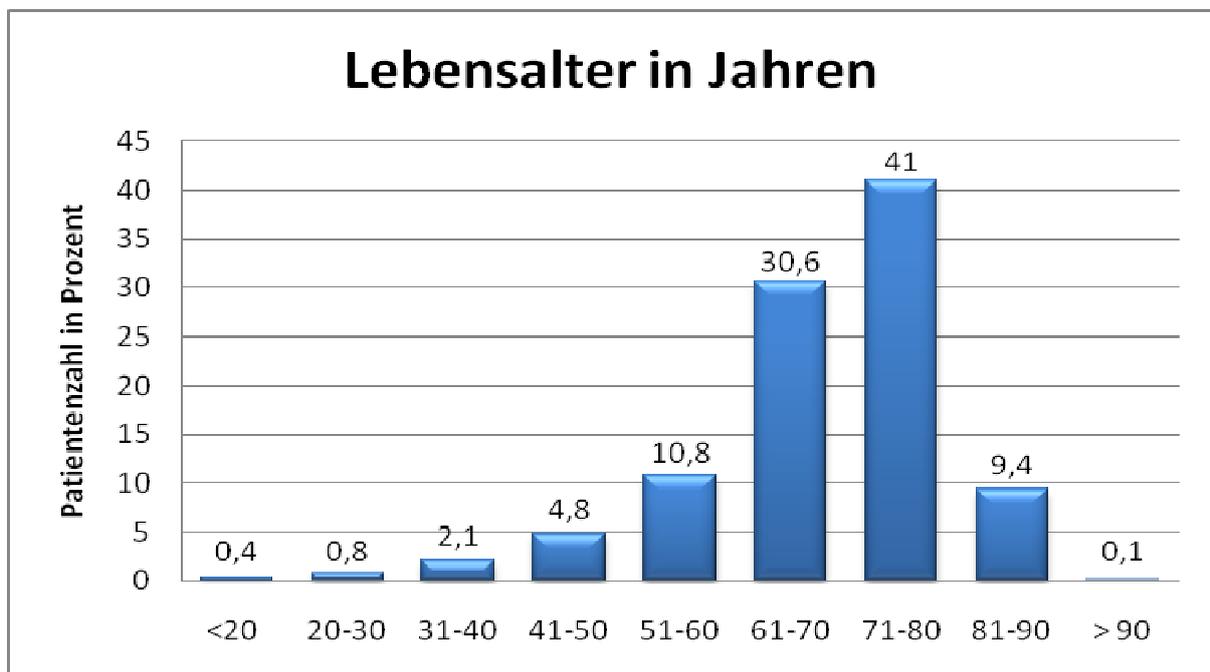


Abbildung 6: Operations-Alter

Das Durchschnittsalter (siehe Tabelle 3) zum Operationszeitpunkt lag bei $68,4 \pm 11,7$ Jahren. Dabei betrug das mittlere Alter für weibliche Patienten $71,7 \pm 11,0$ Jahre und

für männliche Patienten $66,2 \pm 11,7$ Jahre. Der jüngste Patient war 13,4 Jahre alt und wurde mit der Diagnose einer Aortenklappeninsuffizienz, der älteste Patient war 92,0 Jahre alt und wurde mit einem kombinierten Aortenklappenvitium mit führender Stenose aufgenommen.

Tabelle 3: Altersverteilung in Jahren

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Männer	776	13	90	66,18	11,70
Frauen	516	22	92	71,67	10,98
Gesamt	1292	13	92	68,37	11,73

2.1.2. Klinischer Schweregrad

Die Abbildung 7 veranschaulicht die präoperative Verteilung des klinischen Schweregrades nach der New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation.

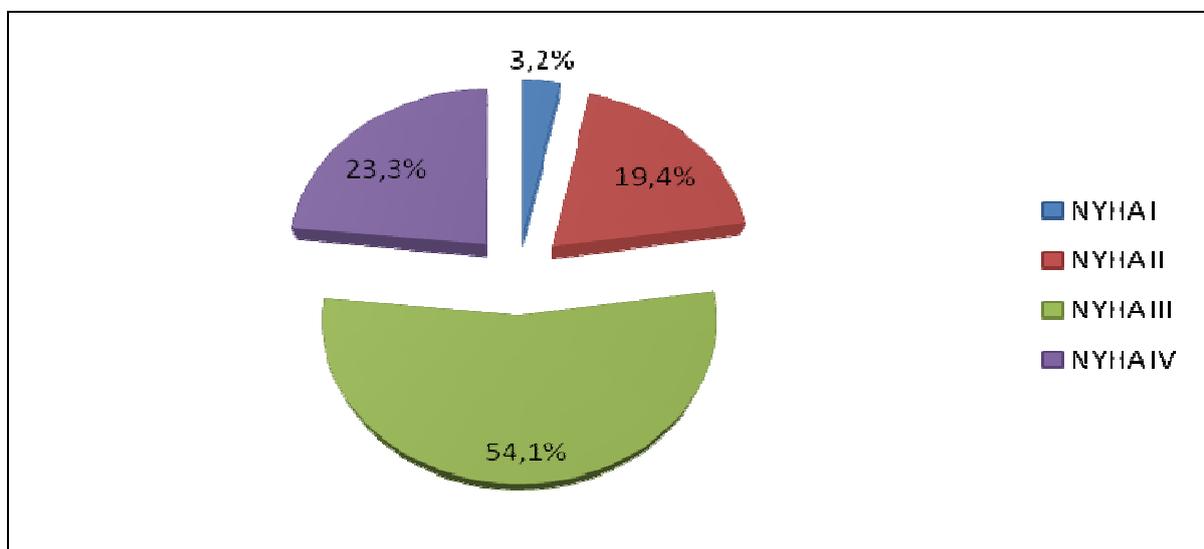


Abbildung 7: Präoperativer klinischer Schweregrad der Patienten nach NYHA-Klassifikation

Im NYHA-Stadium I befanden sich 41 (3,2%), davon 26 männliche und 15 weibliche Patienten, im Stadium II 251 (19,4%) Patienten, die Geschlechtsverteilung hier liegt bei 161 Männern und 90 Frauen. In das NYHA-Stadium III wurden 699 (54,1%)

Patienten klassifiziert, wovon 416 männliche und 283 weiblichen Patienten waren. Das NYHA-Stadium IV umfasste 301 Patienten (23,3 %). Hier lag die Geschlechtsverteilung bei 173 Männern und 128 Frauen.

2.1.3. Ätiologie der Klappenfehler

Das gesamte Patientenkollektiv (n = 1292) wurde aufgrund eines Aortenklappenfehlers operiert (siehe Abbildung 8). Bei 560 Patienten (43,3%) (351 männlich, Durchschnittsalter 66,4 J. und 209 weiblich, Durchschnittsalter 73,7 J.) wurde die Diagnose eines kombinierten Aortenklappenitiums gestellt, wovon 48 Patienten kein führendes Herzklappenitium zeigten. Bei 456 Patienten stellte das führende Vitium die Aortenklappenstenose dar, bei 53 Patienten war die Aortenklappeninsuffizienz das führende Vitium. Eine reine Aortenklappenstenose lag bei 400 Patienten (31%) vor (231 männlich, Durchschnittsalter 69,8 J. und 169 weiblich, Durchschnittsalter 73,9 J.). Bei 172 Patienten (13,2%) wurde eine Aortenklappeninsuffizienz diagnostiziert (114 männlich, Durchschnittsalter 58,6 J. und 58 weiblich, Durchschnittsalter 63,2 J.). Davon konnte die Diagnose einer Dissektion bei 26 Patienten gestellt werden (18 männlich und 8 weiblich). Bei 22 Patienten lag eine akute Dissektion, bei 4 Patienten lag eine chronische Dissektion vor. Ein multivalvuläres Vitium wurde bei 156 Patienten (12,1%) festgestellt (79 männliche, Durchschnittsalter 65,4 J. und 77 weibliche Patienten, Durchschnittsalter 67,5 J.). Weitere 3 Patienten (0,2%) (1 männlich, Alter 61,3 J., 2 weiblich, Durchschnittsalter 67,7 J.) wurden aufgrund eines Aneurysma der Aorta ascendens mit konsekutiver Aortenklappeninsuffizienz, der letzte Patient (0,1%) (weiblich, Alter 78,1 J.) aufgrund eines Aortenklappenringabszesses operiert.

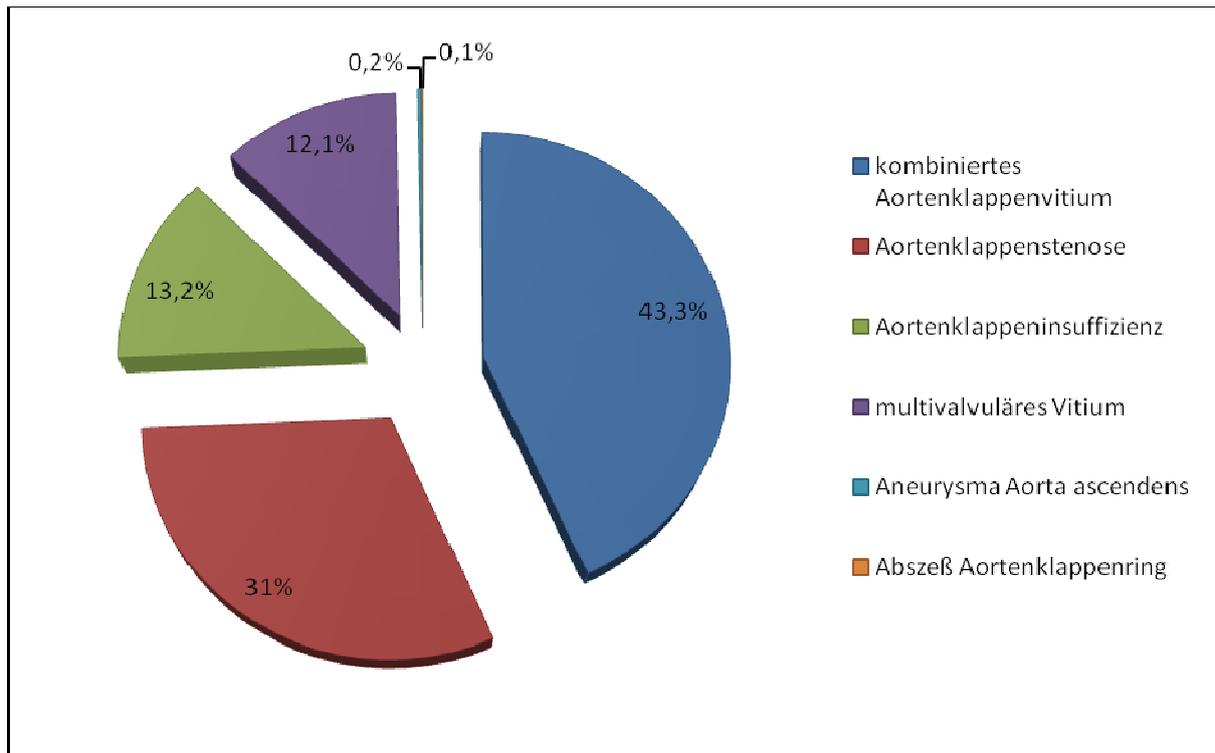


Abbildung 8: Präoperative Hauptdiagnosen

In allen Diagnosegruppen weisen die weiblichen Patienten ein höheres Durchschnittsalter (ungefähr 5 Jahre) als Männer auf. Die Geschlechtsverteilung zeigt ein Überwiegen männlicher Patienten, lediglich bei der Diagnose des multivalvulären Vitiums besteht ein nahezu ausgeglichenes Geschlechterverhältnis (51% Männer und 49% Frauen).

2.1.4. Indikationen zum Aortenklappenersatz

Die Operationsindikation besteht bei jedem Aortenklappenvitium mit Symptomen. Zu diesen Symptomen zählen Angina pectoris-Beschwerden, synkopale Ereignisse, belastungsabhängige Dyspnoe, ventrikuläre Rhythmusstörungen oder kongestives Herzversagen (7, 9, 13, 17, 19, 23, 24, 46). Bei asymptomatischen Patienten mit Aortenklappenstenose kommt ein Aortenklappenersatz infrage, wenn die Klappenöffnungsfläche weniger als $0,8 \text{ cm}^2$ ausmacht oder der mittlere systolische Gradient größer als 40 mmHg bei normalem

Herzzeitvolumen beträgt. Auch bei einem niedrigeren Gradienten mit reduziertem Herzzeitvolumen oder Repolarisationsstörungen im Ruhe- oder Belastungs-Elektrokardiogramm (EKG) kann eine Operation in Betracht gezogen werden ebenso wie bei progredienter linksventrikulärer Hypertrophie im Echokardiogramm (7, 8, 13, 19, 23).

Bei Vorliegen einer Aortenklappeninsuffizienz, aber auch bei einer Aortenklappenstenose, besteht eine Operationsindikation bei progredienter Verschlechterung der linksventrikulären Funktion (13, 23, 46). Akute Aortenklappeninsuffizienzen aufgrund von Dissektionen bedürfen der notfallmäßigen Operation (9, 13, 23, 46).

Weitere Indikationen zum Aortenklappenersatz sind die Prothesendysfunktion im Sinne einer Stenose oder Insuffizienz infolge von paravalvulären Leckagen, Thromben oder Gewebeverwachsungen. Weiterhin besteht Interventionsbedarf bei Infektionen der nativen Aortenklappe oder der Prothese, welche durch Antibiotikagabe nicht beherrscht werden können. Die Infektion kann sich durch septische Embolien bemerkbar machen, welche dringend antibiotisch behandelt und bei Nichtbesserung operiert werden müssen (13, 23).

Auch rezidivierende Embolisierungen von einer verkalkten Aortenklappe sowie einer Aortenklappenprothese trotz adäquater Antikoagulation sollten operativ saniert werden (23).

2.2. Operative Technik

2.2.1. Standardvorgehen beim Aortenklappenersatz

Nach sterilem Abwaschen und Abdecken erfolgen die mediane Sternotomie sowie die Längsspaltung des Perikards. Das Herz und die Aorta werden inspiziert. Die Perikardränder werden hochgenäht, die Aorta und die beiden Hohlvenen werden umschlungen. Unter systemischer Heparinisierung erfolgt die Kanülierung der Aorta. Die obere und untere Hohlvene werden durch getrennte Vorhofinzisionen kanüliert. Ein Linksventrikel-Entlastungskatheter (Vent) wird über die rechte obere Lungenvene eingelegt und es erfolgt der Übergang auf die extrakorporale Zirkulation (EKZ). Die Bluttemperatur wird nun auf 28° C abgesenkt. Nachdem ein Ventrikelflimmern

induziert wurde, wird die Aorta ascendens abgeklemmt und quer aortotomiert. Die kardioplegische Lösung, am häufigsten fand dabei die Lösung nach Bretschneider Verwendung, wird entweder über die Aortenwurzel oder koronarselektiv instilliert. Danach wird die native Aortenklappe eingestellt und komplett reseziert, der Aortenklappenring wird sorgfältig entkalkt. Mit Hilfe eines Phantoms wird der Klappenring ausgemessen und die entsprechende Prothese mit vorgelegten teflonarmierten Ethibond-U-Nähten am Klappenring vorgestoichen. Die Klappenprothese kann nun heruntergefahren und eingeknotet werden. Nun wird kontrolliert, ob die Prothese korrekt im Annulus sitzt und das Klappenspiel frei ist, ob beide Koronarostien ungehindert sondierbar sind und ob paravalvuläre Dehiszenzen bestehen. Danach kann die Aortotomie mittels 4-0 Prolenenaht matrazenförmig verschlossen werden. Der Patient wird nun in Kopftieflage verbracht und das Herz antegrad sorgfältig entlüftet. Über die Aorta ascendes wird der Blutstrom freigegeben und es erfolgt ein nochmaliges Entlüften unter Blähung der Lungen. Es erfolgt eine ausgiebige Reperfusion und Wiedererwärmung des Patienten. Ein geordneter Herzrhythmus wird durch Defibrillation, Antiarrhythmika oder durch einen Schrittmacher wiederhergestellt. Nach Erreichen der Normothermie wird zunächst der Linksventrikelvent unter Blähung der Lungen entfernt. Danach wird die extrakorporale Zirkulation beendet. Die Kanülen werden herausgenommen, das Perikard durch Einzelknopfnähte adaptiert. Es folgen die Sternumfixation mit Drahtcerclagen und der Wundverschluss. Anschließend werden alle Patienten auf die Intensivstation verlegt (9, 17).

3. Präoperative Untersuchungsbefunde

3.1. Elektrokardiographie

Im präoperativen Elektrokardiogramm (EKG) zeigten 229 Patienten (17,7%) eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern. Bei 1048 Patienten (81,1%) lag ein stabiler Sinusrhythmus vor. Eine präoperative Schrittmacherimplantation war bei 12 Patienten (0,9%) notwendig, die restlichen 3 Patienten (0,2%) wurden mit nicht näher definierten Rhythmusstörungen aufgenommen.

3.2. Echokardiographie

Im Echokardiogramm wurden in der Regel der mittlere Druckgradient, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) sowie die Aortenöffnungsfläche (AÖF) bestimmt.

Bei gesunden Patienten beträgt der physiologische mittlere Druckgradient < 10 mmHg, die LVEF ist größer als 60% und die Aortenklappenöffnungsfläche liegt zwischen 3,0 und 4,0 cm² (9, 51).

Tabelle 4: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose (51)

	Grad I	Grad II	Grad III
AÖF	> 1,5 cm ²	1,0 – 1,5 cm ²	< 1 cm ²
mittlerer Druckgradient	< 25 mmHg	25 – 50 mmHg	> 50 mmHg
LVEF	> 50%	30 – 50%	< 30%

Bei 479 (37,1%) Patienten wurde die Bestimmung des Druckgradienten vorgenommen, wovon bei 324 Patienten der Druckgradient auch in der Herzkatheteruntersuchung ermittelt wurde. In der Echokardiographie beträgt der minimale mittlere Druckgradient 10 mmHg und der maximale 150 mmHg. Hiervon hatten 23 (4,8%) Patienten einen mittleren Druckgradienten < 25 mmHg, entsprechend einer leichtgradigen Klappenerkrankung. Bei 187 (39,0%) Patienten

wurde eine mittelgradige Erkrankung mit einem mittleren Druckgradienten zwischen 25 und 50 mmHg festgestellt. Eine schwere Klappenerkrankung mit einem mittleren Druckgradienten größer 50 mmHg konnte bei 269 (56,2%) Patienten ermittelt werden.

Die LVEF wurde bei 494 Patienten angegeben, bei 318 Patienten lag noch ein Befund aus der Lävokardiographie vor. Eine echokardiographisch bestimmte LVEF größer 50% lag bei 321 (65,0%) Patienten vor. Bei 142 (28,7%) Patienten lag eine LVEF zwischen 30 bis 50% vor und bei 31 (6,3%) kleiner 30% im Sinne einer schweren Einschränkung der LVEF.

Die Aortenklappenöffnungsfläche wurde echokardiographisch bei 426 (33,0%) Patienten bestimmt. Die kleinste Klappenöffnungsfläche (KÖF) wurde mit 0,2 cm² ausgemessen.

Eine schwere Aortenklappenstenose konnte bei 369 (86,6%) Patienten mit einer AÖF kleiner 1 cm² nachgewiesen werden. Eine mittlere Stenose mit einer KÖF zwischen 1,0 bis 1,5 cm² wurde bei 48 (11,3%) Patienten diagnostiziert. Bei 9 (2,1%) Patienten wurde eine AÖF größer 1,5 cm² festgestellt.

3.3. Angiokardiographie: selektive Lävokardiographie

Mittels Linksherzkatheteruntersuchung wurden der mittlere Druckgradient, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die Klappenöffnungsfläche und die Größen des linken Ventrikels bestimmt (siehe Tabelle 5).

In dieser Untersuchung wurde bei insgesamt 704 (54,5%) Patienten ein mittlerer Druckgradient festgestellt. Hiervon wurde bei 324 Patienten neben dem in der Lävokardiographie auch ein Druckgradient in der Echokardiographie bestimmt. Der niedrigste in der Lävokardiographie ermittelte Wert beträgt ebenfalls 10 mmHg, der höchste gemessene Wert 146 mmHg. Einen mittleren Druckgradienten kleiner 25 mmHg konnte bei 43 (6,1%) Patienten festgestellt werden. Bei 339 (48,2%) Patienten betrug der Wert zwischen 25 und 50 mmHg und bei 322 (45,7%) größer 50 mmHg.

Die LVEF wurde bei 896 (69,3%) Patienten eruiert, bei 318 Patienten lag gleichzeitig ein echokardiographisch bestimmter Wert vor. Eine in der Herzkatheteruntersuchung

ermittelte LVEF größer 50% lag bei 657 (73,3%), zwischen 30 und 50% bei 192 (21,4%) und kleiner 30% bei 47 (5,2%) Patienten vor.

Die Ausmessung der Aortenklappenöffnungsfläche in der Herzkatheteruntersuchung erfolgte bei 634 (49,1%) Patienten. Aus diesem Kollektiv erhielten 286 Patienten neben der lävokardiographischen auch eine echokardiographische Bestimmung der Aortenöffnungsfläche. Der kleinste gemessene Wert ergab 0,2 cm² und der höchste Wert 2,1 cm².

Tabelle 5: ermittelte Werte aus der Lävokardiographie

AÖF	> 1,5 cm ²	1,0 – 1,5 cm ²	< 1,0 cm ²
n	5	67	562
mittlerer Druckgradient	< 25 mmHg	25 – 50 mmHg	> 50 mmHg
n	43	339	322
LVEF	> 50%	30 – 50%	< 30%
n	657	192	47

Eine schwere Aortenklappenstenose wurde bei 562 (88,6%) Patienten diagnostiziert. Für 67 (10,6%) Patienten ergab sich die Diagnose einer mittleren Stenose und eine KÖF größer 1,5 cm² ergab sich für die restlichen 5 (0,8%) Patienten.

3.4. Präoperativer Status der Patienten

3.4.1. Vorerkrankungen

In der nachfolgenden Tabelle 6 sind die Vorerkrankungen des Patientenkollektivs aufgezeigt, welche einen negativen Einfluss auf den intraoperativen sowie postoperativen Verlauf haben könnten. Zu diesen Faktoren gehören Endokarditis, Myokardinfarkt, Nierenstatus, arterieller Hypertonus, Vorhofflimmern, COPD, neurologische Dysfunktion nach Insult, Diabetes mellitus sowie Rezidiv-Operationen am offenen Herzen.

Tabelle 6: Vorerkrankungen

	N	Männer	Frauen
Endokarditis	59	43	16
Myokardinfarkt > 90 Tage	107	76	31
Myokardinfarkt 1 – 90 Tage	46	33	13
KHK	575	375	200
Hauptstammstenose	51	33	18
Linksherzdilatation	44	34	10
LVEF < 50 %	239	170	69
Niereninsuffizienz, Kreatinin > 2,0 mg/ dl	65	42	23
akute dialysepflichtige Niereninsuffizienz	5	3	2
chron. Niereninsuffizienz, Dialyse	32	21	11
chron. Niereninsuffizienz Stadium 2	271	170	101
chron. Niereninsuffizienz Stadium 3	6	4	2
arterieller Hypertonus	973	584	389
Vorhofflimmern	229	130	99
COPD	223	143	80
Z.n. Insult mit residualer neurologischer Dysfunktion	48	25	23
Diabetes mellitus	253	144	109
Rezidiv – Operation	53	30	23

4. Material und Methoden

4.1. Datenbank

Die Patientendaten wurden anhand der archivierten Patientenakten erhoben. Bei 36 Patienten lagen unvollständige Akten vor, wobei jedoch die Operationsberichte vorhanden waren. Alle Operationsberichte wurden zu Beginn der Arbeit vom Universitätsserver geladen und im intraoperativen Datenblatt (siehe Abbildung 11) abgespeichert.

Für die Dokumentation und Auswertung des Patientenguts wurde eine Datenbank mit Microsoft Access erstellt. Die Access-Datenbank besteht aus einem Stammdatenblatt (siehe Abbildung 9), in dem die persönlichen Daten des Patienten eingegeben wurden. Mit Hilfe eines 5-stelligen Personal-Keys (Pkey) wurden die Patienten anonymisiert. Weiterhin besteht die Access-Datenbank aus einem präoperativen, intraoperativen und postoperativen Datenblatt sowie einem Follow Up-Datenblatt.

The screenshot shows a web-based form for entering patient data. The fields are organized as follows:

- Pkey:** Text input with value "55555".
- PATID:** Text input.
- ArchivNr:** Text input.
- Anrede:** Text input.
- GebDat:** Text input.
- Titel:** Text input.
- Geschlecht:** Dropdown menu.
- Name:** Text input.
- Groesse:** Text input followed by "cm".
- Vorname:** Text input.
- Gewicht:** Text input.
- PLZ:** Text input.
- Ort:** Text input.
- Strasse:** Text input.
- Telefon:** Text input.
- Bemerkungen:** Large text area.

On the right side of the form, there are several buttons:

- Löschen** (Delete)
- Speichern** (Save)
- PraeOpDaten**
- OPDaten**
- PostOpDaten**
- FollowUp**
- Ende**

Abbildung 9: Stammdatenblatt

Im präoperativen Datenblatt (siehe Abbildung 10) wurden die Hauptdiagnosen aufgenommen. Zu den Hauptdiagnosen zählen Aortenklappeninsuffizienz, Aortenklappenstenose, kombiniertes Aortenklappenvitium, multivalvuläres Vitium und koronare Gefäßerkrankung. In der zweiten Diagnose wurde dann das führende Aortenklappenvitium bei der Diagnose kombiniertes Aortenklappenvitium und multivalvuläres Vitium angegeben.

Die Nebendiagnosen dienen zur Erörterung des perioperativen Risikos und schließen außerdem die Kriterien des EURO-Score (siehe Abschnitt 5.6.) mit ein.

Außerdem fand eine Einteilung der Schwere der Herzerkrankung anhand der New York Heart-Association- (NYHA-) Klassifikation statt.

Weiterhin wurden EKG-, Echokardiographie- und angiokardiographische Befunde - soweit vorhanden – in der Datenbank dokumentiert. Auch ein präoperatives Labor mit Hämatologie und Gerinnung wurde erfasst.

The screenshot shows a preoperative data entry form with the following sections and fields:

- Hauptdiagnosen:** 1. Diagnose (dropdown), 2. Diagnose (dropdown), Re-OP (dropdown: nein), KHK (dropdown: keine), Aortenektasie (checkbox), Pkey: 55555.
- Nebendiagnosen:**
 - COPD
 - extrakardiale Arteriopathie
 - neurologische Dysfunktion
 - Serumkreatinin > 2 mg/dl
 - pulmonale Hypertension > 60 mmHG
 - ventrikuläre Tachykardie
 - Kammerflimmern
 - Herzinsuffizienz
 - arterielle Hypertonie
 - Hyperlipoproteinämie
 - Adipositas
 - Nikotinabusus
 - Wundheilungsstörung
 - cardiopulmonale Reanimation
 - Beatmung bis Narkose
 - IABP
 - Endokarditis (dropdown: keine)
 - Angina pectoris (dropdown: keine)
 - Herzinfarkt (dropdown: kein)
 - Herzrhythmusstörung (dropdown)
 - NYHA (dropdown: unbekannt)
 - pAVK (dropdown: keine)
 - Nierenstatus (dropdown: keine Niereninsuffizienz)
- EKG:**
 - Sinusrhythmus
 - absolute Arrhythmie
 - Vorhofflimmern
 - AV-Block (dropdown: kein)
 - andere Rhythmusstörungen (text field)
- Echo:**
 - Aortenöffnungsfläche in cm² (text field)
 - Druckgradient in mmHg (text field: 9)
 - LVEFEcho: (dropdown: k.A.)
 - Linksherzdilatation
- Coro:**
 - Aortenöffnungsfläche in cm² (text field)
 - Druckgradient in mmHg (text field: 9)
 - LVEFCoro: (dropdown: k.A.)
 - Linksherzdilatation
- Gerinnung:**
 - PTT: (text field)
 - aPTT: (text field)
 - Quick: (text field)
 - AT III: (text field)
 - INR: (text field)
 - Gerinnungsdefekt
 - Gerinnungsdefekt Klartext: (text field)
- Hämatologie:**
 - Hb: (text field)
 - Thr: (text field)
 - LDH: (text field)
 - Anämie
 - Thrombopenie

Buttons at the bottom: Stammdaten, Speichern, OpDaten, Ende.

Abbildung 10: präoperatives Datenblatt

Das intraoperative Datenblatt (siehe Abbildung 11) enthält neben Operationsdatum und Eingriff auch die Bypasszeit, Aortenabklemmzeit und die Reperusionszeit. Weiterhin wurde der Klappenbefund dokumentiert.

Als intraoperative Komplikationen wurden Blutungen mit einer Transfusion von mehr als drei Erythrozytenkonzentraten, Myokardinfarkt, ein intraoperativ aufgetretener Ventrikelseptumdefekt, eine notwendige Klappenprothesenrevision, eine nötige Katecholamingabe - dazu gehören die Gabe von Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und Dobutamin - , Reanimation, Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe, Wiederanschluß an die extrakorporale Zirkulation sowie der Exitus letalis in tabula definiert.

The image shows a complex data entry form for intraoperative patient data. It is organized into several sections:

- General Information:** Includes fields for OP-Datum, OP-Dauer in min., OP-Kurzbericht, OP-Beginn, OP-Ende, Dringlichkeit, Bypasszeit in min., HLM Nr: 1 and 2, Aortenabklemmzeit in min., Reperfusionzeit in min., and PKey: 55555.
- Eingriff (Surgery):** Contains dropdown menus for AK-Eingriff (Ersatz), MK-Eingriff (kein), and TK-Eingriff (kein). It also has checkboxes for KHK, ACB, and IMA.
- AKE (Aortic Valve Replacement):** Includes fields for Klappentyp (biologisch), Klappenbezeichnung, Klappengröße in mm, and Seriennummer.
- Myokardprotektion:** Features a dropdown for 'Bretschneiderlösung und Hypothermie' and a field for 'RODEWALD'.
- intraoperativer Befund (Intraoperative Findings):** A large section with multiple checkboxes and dropdowns for findings such as subvalv. Keilresektion, Taschen und Ring, Klappenring Patch, Vegetation, Abszeß, paravalvuläres Leck, Kommissurenverschmelzung, mechanischer Prothesendefekt, Fibrose/ Schrumpfung, kongenital bikuspid, Thrombenauflagerung, Ringdilatation/ -aneurysma, and Perforation/ Abriß.
- intraoperative Komplikationen (Intraoperative Complications):** Includes a dropdown for 'Blutungen' (keine) and checkboxes for Herzinfarkt, Katecholamine, Reanimation, Klappenprothesenrevision, VSD, IABP, Wiederanschluß an HLM, and verstorben.
- bei AK-Wechsel (During Aortic Valve Change):** Contains fields for Implantatdauer in Mon., Durchmesser in mm, Explantatyp, and expl. Modell.
- Bemerkungen (Remarks):** A large text area for additional notes.
- Buttons:** 'Stammdaten', 'Speichern', 'PostOpDaten', and 'Ende' are located at the bottom.

Abbildung 11: intraoperatives Datenblatt

Der postoperative Patientenstatus wurde im postoperativen Datenblatt (siehe Abbildung 12) festgehalten. Hieraus zu entnehmen sind die Dauer des Intensivaufenthaltes, eine eventuell nötige Schrittmacherabhängigkeit und/ oder eine Katecholaminpflichtigkeit. Das postoperative EKG, Labor und soweit vorhanden eine Kontroll-Echokardiographie und Angiokardiographie wurden festgehalten.

Zu den postoperativen Komplikationen zählen Blutungen mit der Notwendigkeit einer Transfusion von mehr als drei Erythrozytenkonzentraten oder einer chirurgischen Intervention, eine paravalvuläre Dehiszenz mit oder ohne chirurgische Korrektur, eine Verschlechterung der Nierenfunktion, eine nötige Nachbeatmung für mehr als 24 Stunden und eine Schrittmacher- oder Defibrillatorimplantation. Weitere definierte

Komplikationen sind ein postoperativ aufgetretener Apoplex oder Myokardinfarkt, eine Ausflußbahnbehinderung, ein Anstieg des Serumkreatinins über 2 mg/ dl, ein Ventrikelseptumdefekt, Reintubation, Wundheilungsstörung sowie der Exitus letalis.

The screenshot shows a medical data entry form with the following sections and fields:

- Intensivstation:** Pkey: 55555, Intensiv Tage: [], SM-abhängig: kein, katecholaminpflichtig: kein.
- EKG:** Sinusrhythmus, absolute Arrhythmie, Vorhofflimmern, AV-Block: kein, andere Rhythmusstörungen: [].
- Echo:** Aortenöffnungsfläche [cm²], Druckgradient [mmHg], LVEFEcho: k.A.
- Coro:** Aortenöffnungsfläche [cm²], Druckgradient [mmHg], LVEFCoro: k.A.
- postoperative Komplikationen:** Blutungen: keine, paravalvLeck: nein, Nierenstatus: keine Niereninsuffizienz, Nachbeatmung: keine, SM-/ Defi-Implantation: keine, Implantationsdatum: [], postoperativer Tag: [], VSD: nein.
 - Apoplex, Ausflußbahnbehinderung, Wundheilungsstörung, Reintubation
 - Herzinfarkt, Serumkreatinin über 2 mg/dl, Septumdefekt, verstorben
- Hämatologie:** Hb: [], Thr: [], LDH: [], Anämie, Thrombopenie.
- Bemerkungen:** []
- Buttons:** Stammdaten, Speichern, FollowUp, Ende.

Abbildung 12: postoperatives Datenblatt

Im Follow Up-Datenblatt wurden letztendlich das Entlassungsdatum aus dem Krankenhaus und der Status des Patienten eingetragen. Zudem wurde anhand des Entlassungsbriefes eine erneute Einteilung anhand des NYHA-Grades vorgenommen. Weiterhin wurden das Entlassungs-EKG und etwaige Komplikationen, welche bereits im postoperativen Verlauf definiert wurden, erfasst. Außerdem war es möglich, hier Wiedervorstellungen des Patienten und Rehabilitationsschreiben zu registrieren.

4.2. Statistische Auswertung

Die Dateiauswertung erfolgte mittels SAS-PC 9.1 (SAS Institute, Cary, USA) durch einen Statistiker. Hierfür wurden die in Access erhobenen Daten in Excel

überschrieben und danach einer SAS-Datenbank zugeführt. Analysiert wurden sowohl die präoperativen als auch die intra- und postoperativen Daten. Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ definiert. Zur Identifizierung und Quantifizierung von Risikofaktoren für den Endpunkt Mortalität wurden logistische Regressionsverfahren (SAS: PROC LOGISTIC) eingesetzt. Die Einflüsse der Risikofaktoren wurden in Form von Odds Ratios ermittelt. Diese zeigen an, in welchem Umfang der Risikofaktor die Wahrscheinlichkeit eines Patienten bestimmt, den Endpunkt zu erleben.

Die Verfahrensweise wurde wie folgt unterteilt. Zuerst wurden aus einer vorgegebenen Anzahl von Einflussgrößen in Einzelanalysen (Screening) diejenigen gesucht, welche einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Eintreten des Endpunktes zeigten. Danach wurden die Variablen mit statistisch nachgewiesenem Einfluss innerhalb eines Simultanmodelles untersucht. Zu den untersuchten Variablen gehören Alter, Geschlecht, Rezidiv-Operation am Herzen mit Eröffnung des Perikards sowie verschiedene Vorerkrankungen. Hierzu zählen die chronisch obstruktive Lungenerkrankung, die extrakardiale Arteriopathie, das Vorliegen einer stabilen oder instabilen Angina pectoris, ein vorangegangener Myokardinfarkt, die Hyperlipoproteinämie, Adipositas, Niereninsuffizienz, absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern und die koronare Herzerkrankung.

Folgende Werte und Tests sind für die Beurteilung eines Risikofaktors wichtig (20, 40):

Odds Ratio: Dieser Wert, auch als Quotenverhältnis bezeichnet, lässt Aussagen über die Stärke von Kausalitäten zu. Eine Zunahme ($OR > 1$) oder eine Abnahme des Risikos ($OR < 1$) zeigt sich, wenn die Codierung der Risikovariablen um eine Einheit erhöht oder erniedrigt wird.

P-Wert: Zeigt an, ob die Variable einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des definierten Endpunktes besitzt. Dabei werden p-Werte $< 0,05$ als signifikant, Werte mit $0,05 < p < 0,10$ als Trend betrachtet.

c-Wert (Konkordanz-Index): Er ist ein Rang-Korrelationskoeffizient, dessen Wertebereich zwischen 0,5 und 1,0 liegt. Die Aussagekraft des bewerteten Modells

ist umso höher, je größer der c-Wert ist. Grafisch entspricht dieser der Fläche unter der ROC-Kurve (receiver-operator-Charakteristik) des Modells. Die Bewertung des c-Wertes wird wie folgt eingeteilt: 0,5-0,75 ausreichend; 0,75-0,91 gut; 0,92-0,96 sehr gut und 0,97-1,0 exzellent.

Hosmer-Lemeshow-Test (HL-Test): Dieser statistische Test dient der Überprüfung zur Güte der Modellanpassung (goodness of fit). Dabei lautet die Nullhypothese, dass das Modell zur Beschreibung der Daten geeignet ist. Kleine p-Werte, d.h. eine statistische Signifikanz, führen zur Ablehnung der Nullhypothese. Das bedeutet, dass die Modellanpassung inakzeptabel ist.

Retrospektiv erhobene Patientendaten sind in der statistischen Analyse in ihren Aussagen häufig begrenzt, da das Kollektiv in vielerlei Hinsicht Verzerrungen aufweisen kann. Um einen Ausweg aus dieser Situation zu finden, bedienen wir uns des sogenannten Propensity-Matching-Verfahrens (20, 40). Verwendung finden hierbei eine Anzahl als relevant angesehene Variablen, um jedem Patienten auf dieser Basis mittels logistischer Regressionsanalyse einen Wahrscheinlichkeitswert (propensity score) zuzuordnen. Die so erzeugten Score-Werte ermöglichen in Hinblick auf die verwendeten Variablen eine Vergleichbarkeit von Patienten aus der Kontrollgruppe mit Patienten aus der Vergleichsgruppe, wenn deren Score-Werte gleich sind oder sehr nah beieinander liegen. Somit sichert das Propensity-Matching-Verfahren eine umfassende Vergleichbarkeit der gematchten Patientenpaare (20, 40). Die verwendeten Variablen zur Konstruktion des Matchings sind Alter, Geschlecht, COPD, extrakardiale Arteriopathie, Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Hyperlipoproteinämie, Adipositas, Niereninsuffizienz, Rezidiv-Operation, absolute Arrhythmie und KHK.

5. Ergebnisse

5.1. Frühletalität

Die Frühletalität ist definiert als die Mortalität bis 30 Tage nach Operation (siehe Tabellen 7 und 8). Davon zu unterscheiden ist die intraoperative Mortalität. Intraoperativ verstarben 14 (1,1%), davon 7 männliche und 7 weibliche Patienten. Von diesen Patienten erhielten 10 (71,4%) eine mechanische und 4 (28,6%) eine biologische Aortenklappenprothese. Bei 12 (0,9%) Patienten lag ein myokardiales Pumpversagen vor, bei einem (0,1%) Patienten war die Todesursache eine nicht kontrollierbare chirurgische Blutung während bei dem letzten (0,1%) Patienten ein Klappenringabszess vorlag, der eine Klappenimplantation unmöglich machte.

Tabelle 7: Ursachen der intraoperativen Mortalität

	Patientenzahl	Prozent
myokardiales Pumpversagen	12	0,9
chirurgische Blutung	1	0,1
Klappenringabszess	1	0,1
Gesamt	14	1,1

Frühpostoperativ verstarben 54 (4,2%) Patienten. Betroffen waren dabei 23 (42,6%) weibliche und 31 (57,4%) männliche Personen. Diese Patienten erhielten in 28 Fällen (51,9%) eine mechanische und in 26 Fällen (48,1%) eine biologische Aortenklappe.

Während ein isolierter AKE bei 25 (46,3%) und ein kombinierter AKE mit Myokardrevaskularisation bei 20 (37,0%) Patienten vorgenommen wurde, erhielten einen Mehrfachklappenersatz 5 (9,3%), einen kombinierten Mehrfachklappenersatz mit Myokardrevaskularisation 1 (1,8%) und ein Rezidiv-AKE 3 (5,6%) Patienten. Ein Rezidiv-AKE war ein kombinierter Eingriff mit Ersatz der Mitralklappe, ein weiterer mit gleichzeitiger Myokardrevaskularisation und Mitralklappenersatz. Es erfolgte ein isolierter Rezidiv-AKE.

Die folgende Abbildung gibt einen zusammenfassenden Überblick.

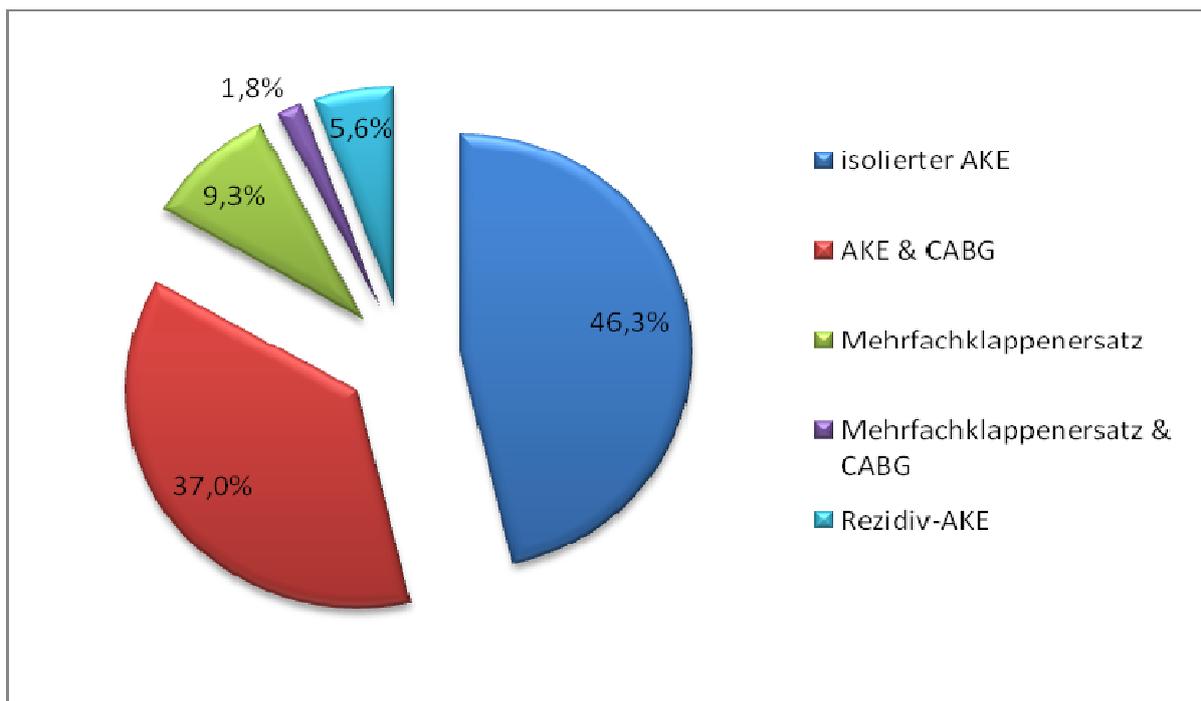


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der durchgeführten Operationen bei frühpostoperativ Verstorbenen

Als Ursache für den letalen Verlauf konnten folgende Gründe ausfindig gemacht werden. Bei 27 (2,1%) Patienten lag ein low-cardiac-output und bei 10 (0,8%) ein septischer Schock vor. Weiterhin erlagen 4 (0,3%) Patienten einem Multiorganversagen und weitere 4 (0,3%) einem hämorrhagischen Schock. Darüber hinaus verstarben 2 (0,2%) Patienten infolge eines akuten Myokardinfarktes. Jeweils 1 (0,1%) Patient verstarb an einer akuten Lungenarterienembolie, einer Perikardtamponade sowie während einer Revisionsoperation zur Myokardrevaskularisation. Lediglich bei 4 (0,3%) Patienten ist die Todesursache retrospektiv nicht mehr eruierbar.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ursachen der frühpostoperativen Mortalität.

Tabelle 8: Ursachen der frühpostoperativen Mortalität

	Patientenzahl	Prozent
Low-cardiac-output-Syndrom	27	2,1
Septischer Schock	10	0,8
Multiorganversagen	4	0,3
Hämorrhagischer Schock	4	0,3
Myokardinfarkt	2	0,1
Akute Lungenembolie	1	0,1
Perikardtamponade	1	0,1
Re-OP zur Myokardrevaskularisation	1	0,1
Ursache unklar	4	0,3
Gesamt	54	4,2

5.2. Spätletalität

Die Spätletalität umfasst solche Patienten, welche nach mehr als 30 postoperativen Tagen verstorben sind. Der Nachbeobachtungszeitraum beträgt 31 Tage bis 62 Monate nach Operation.

Spätpostoperativ verstarben 19 (1,5%) Patienten. Betroffen waren hiervon 7 (36,8%) Frauen und 12 (63,2%) Männer. Eine mechanische Prothese wurde bei 11 (57,9%) Patienten, eine biologische Prothese bei 8 (42,1%) Patienten implantiert.

Einen isolierten AKE erhielten 5 (26,3%) Patienten, während bei 10 (52,6%) ein kombinierter AKE mit Myokardrevaskularisation und bei 2 (10,5%) Patienten ein Mehrfachklappenersatz durchgeführt wurde. Einen Rezidiv-AKE bekamen 2 (10,5%) Patienten, von denen 1 Patient einen isolierten Rezidiv-AKE und der zweite Patient gleichzeitig einen Rezidiversatz der Mitralklappe erhielt.

Die Tabelle 9 gibt die Ursachen der spätpostoperativen Mortalität zusammenfassend wieder.

Tabelle 9: Ursachen der spätpostoperativen Mortalität (31 Tage – 62 Monate postoperativ)

	Patientenzahl	Prozent
Sepsis	8	0,7
Low-cardiac-output-Syndrom	6	0,5
Endokarditis	1	0,1
Polytrauma nach Verkehrsunfall	1	0,1
Ursache unklar	3	0,2
Gesamt	19	1,6

Die Gründe für die Mortalität stellen sich folgendermaßen dar. Insgesamt 8 (0,7%) Patienten verstarben in einer Sepsis, weitere 6 (0,5%) infolge eines low-cardiac-output-Syndroms. Jeweils 1 (0,1%) Patient starb aufgrund einer Klappenendokarditis und durch ein Polytrauma bedingt durch einen Verkehrsunfall. Bei 3 (0,2%) Patienten konnte eine Todesursache aus den Aufzeichnungen nicht mehr festgestellt werden.

5.3. Patientenalter

Das mittlere Patientenalter zum Operationszeitpunkt betrug $68,4 \pm 11,7$ Jahre (Männer $66,2 \pm 11,7$ und Frauen $71,7 \pm 11,0$ Jahre). Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Operation 13,4, der älteste Patient dagegen 92,0 Jahre alt.

Die logistische Regressionsanalyse für die kategorielle Altersgruppe (< 80 Jahre, ≥ 80 Jahre) errechnete eine Odds Ratio von 0.96 (95%-Konfidenzintervall: 0.38, 2.39, $p = 0,9283$). Mit diesem Ergebnis kann gezeigt werden, dass die Variable Alter kein signifikanter Risikofaktor für die frühpostoperative Mortalität darstellt.

5.4. Endokarditis

Die präoperative Diagnose einer Endokarditis wurde bei 59 (4,6%) Patienten gestellt. Aus diesem Kollektiv verstarben postoperativ 6 (10,2%) Patienten. Eine Odds Ratio von 0.44 (95%-Konfidenzintervall: 0.12, 1.56, $p = 0,204$) konnte in der logistischen Analyse herausgefunden werden. Hier wird ersichtlich, dass die Endokarditis somit kein signifikanter Risikofaktor für eine erhöhte Mortalitätsrate im postoperativen Verlauf darstellt.

Eine zusammenfassende Übersicht ist in folgender Abbildung dargestellt.

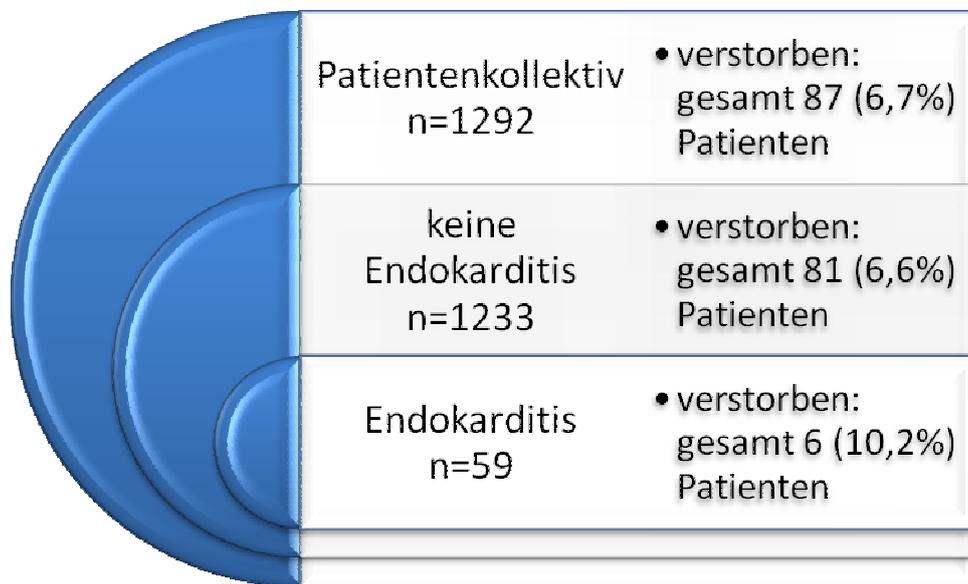


Abbildung 14: Mortalitätshäufigkeit der Gesamtpopulation sowie bei Vorliegen einer Endokarditis

5.5. Dringlichkeit

Von 1292 Operationen erfolgten 1095 (84,8%) als Elektiveingriff, 148 (11,4%) als dringlicher und 49 (3,8%) als Notfalleingriff.

Intraoperativ verstarben 2 (0,2%) Patienten während eines elektiven, 7 (4,7%) während eines dringlichen und 5 (10,2%) während eines notfallmäßigen Eingriffs.

Im frühpostoperativen Verlauf erlagen 32 (2,9%) Patienten nach einer Elektivoperation, 13 (9,2%) nach einer dringlichen und 9 (20,5%) nach einer Notfalloperation.

Die spätpostoperative Mortalität zeigt sich mit einer Patientenzahl von 15 (1,4%) eines elektiven und 4 (3,1%) eines dringlichen operativen Eingriffs.

In der Betrachtung der 30-Tage-Letalität zeigte sich eine Odds Ratio von 3.13 (95%-Konfidenzintervall: 1.89, 5.17, $p < 0,0001$). Damit steigt das Risiko zu versterben bei einem dringlichen Eingriff um 213% im Vergleich zu einem Elektiveingriff an. Handelt es sich um einen Notfalleingriff, erhöht sich dieses Risiko um weitere 213%.

5.6. Euro-Score

In der Herzchirurgie existieren verschiedene Scoring-Systeme, um die perioperative Mortalität einschätzen zu können. Unter diesen zeigt der Euro-Score (17, 31) einen guten Vorhersagewert.

Anhand einer Punktevergabe aufgrund verschiedener vorhandener Faktoren werden die Patienten in eine Niedrigrisikogruppe (low risk group, 1-2 Punkte), eine mittlere Risikogruppe (medium risk group, 3-5 Punkte) und in eine Hochrisikogruppe (high risk group, ≥ 6 Punkte) eingeteilt. Die Punkte ergeben sich aus dem Alter und Geschlecht sowie aus Begleiterkrankungen, dem präoperativen Status, kardialen und operativen Faktoren. Zu den Begleiterkrankungen gehören die chronic obstructive pulmonary disease (COPD), extrakardiale Arteriopathie, neurologische Dysfunktion, akute Endokarditis, vorausgegangene Herzoperation mit eröffnetem Perikard und ein erhöhtes Serumkreatinin [> 2 mg/ dl]. Eine Punktevergabe erfolgte weiterhin bei einem kritischen präoperativen Status bei Vorliegen von einem oder mehreren der folgenden Faktoren: ventrikuläre Tachykardie, Ventrikelflimmern, verhindertem plötzlichen Tod, präoperative cardiopulmonary resuscitation (CPR), präoperative Beatmung vor Erreichen des Narkoseeinleitungsraumes, präoperative inotrope Medikation, intraaortale Ballon-Gegenpulsation (IABP) und präoperatives akutes Nierenversagen. Zu den kardialen Faktoren zählen die instabile Angina pectoris, eine LVEF weniger 50%, ein vorausgegangener Myokardinfarkt, welcher nicht länger als 90 Tage zurückliegt sowie ein pulmonalarterieller Druck mit einem systolischen Wert

größer 60 mmHg. Die operativen Faktoren beinhalten die Notfalloperation, eine größere Herzoperation außer dem isolierten Coronary Artery Bypass Grafting (CABG), die thorakale Aortenchirurgie und eine postinfarzielle Septumruptur.

Abhängig von der Schwere des betreffenden Faktors werden zwischen 1 bis 4 Punkten vergeben. Als Beispiel erhält das weibliche Geschlecht einen Punkt sowie zwei weitere Punkte aufgrund der großen Herzoperation, dem Aortenklappenersatz. Damit fällt jede weibliche Patientin in die mittlere Risikogruppe, wobei je nach Alter und Vorerkrankung sehr schnell die Hochrisikogruppe erreicht ist.

In diesem Patientenkollektiv ist der erhobene Euro-Score vollständig (siehe Abbildung 15). Das ermittelte Minimum beträgt 2 Punkte bei 73 (5,7%) Patienten, welche somit in die Niedrigrisikogruppe eingeteilt wurden, das Maximum 23 Punkte bei einem (0,1%) Patienten. In die mittlere Risikogruppe wurden 352 (27,2%) und in die Hochrisikogruppe 867 (67,1%) der Patienten kategorisiert. Der Mittelwert des Euro-Score beträgt 6,82 Punkte und die Standardabweichung 2,79 Punkte.

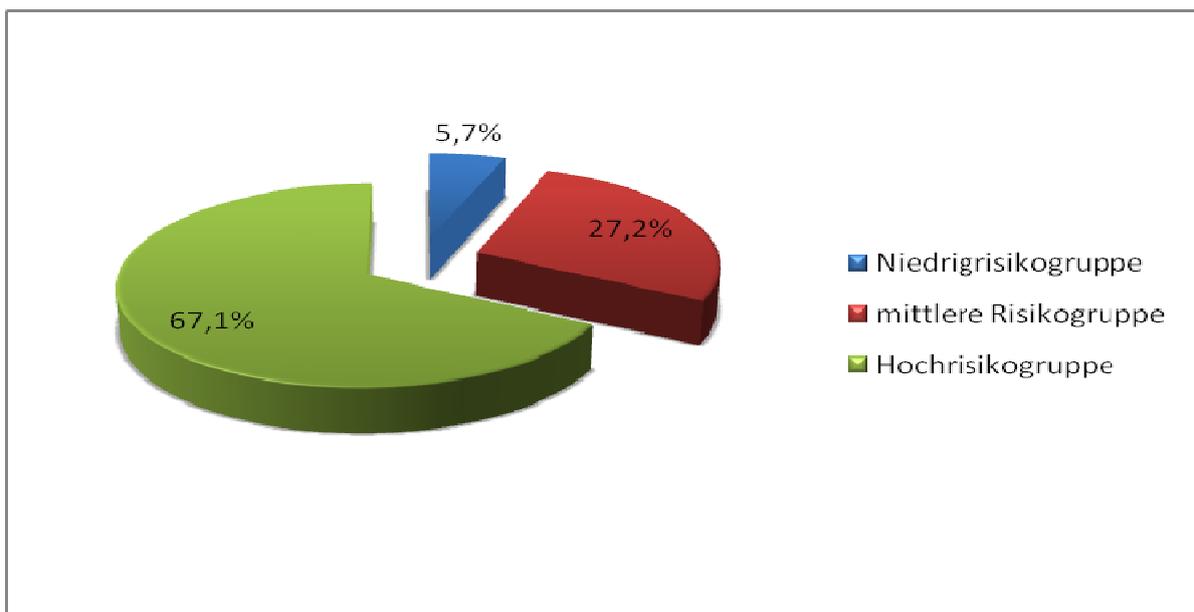


Abbildung 15: prozentuale Verteilung der Patienten im Euro-Score

Die erwartete Mortalität (39) des Euro-Score für die Niedrigrisikogruppe beträgt zwischen 1,27-1,29%, die in dieser Studie eingetretene Mortalität beziffert sich auf 0% für den postoperativen Verlauf. Für die mittlere Risikogruppe wird eine Mortalität zwischen 2,90-2,94% erwartet (39), die tatsächlich erreichte Mortalität für das postoperative Geschehen beläuft sich auf 0,3%. In der Hochrisikogruppe wird eine

Mortalität zwischen 10,93-11,54 erwartet (39), die endgültig eingetretene Mortalität für den intra- und postoperativen Verlauf erreicht 4,8%. Die Patienten, welche intraoperativ verstarben, gehörten alle der Hochrisikogruppe an, weshalb sie auch ausschließlich dort Erwähnung finden.

In der folgenden Abbildung wird die erwartete und die eingetretene Mortalität des Euro-Score grafisch gegenüber gestellt.

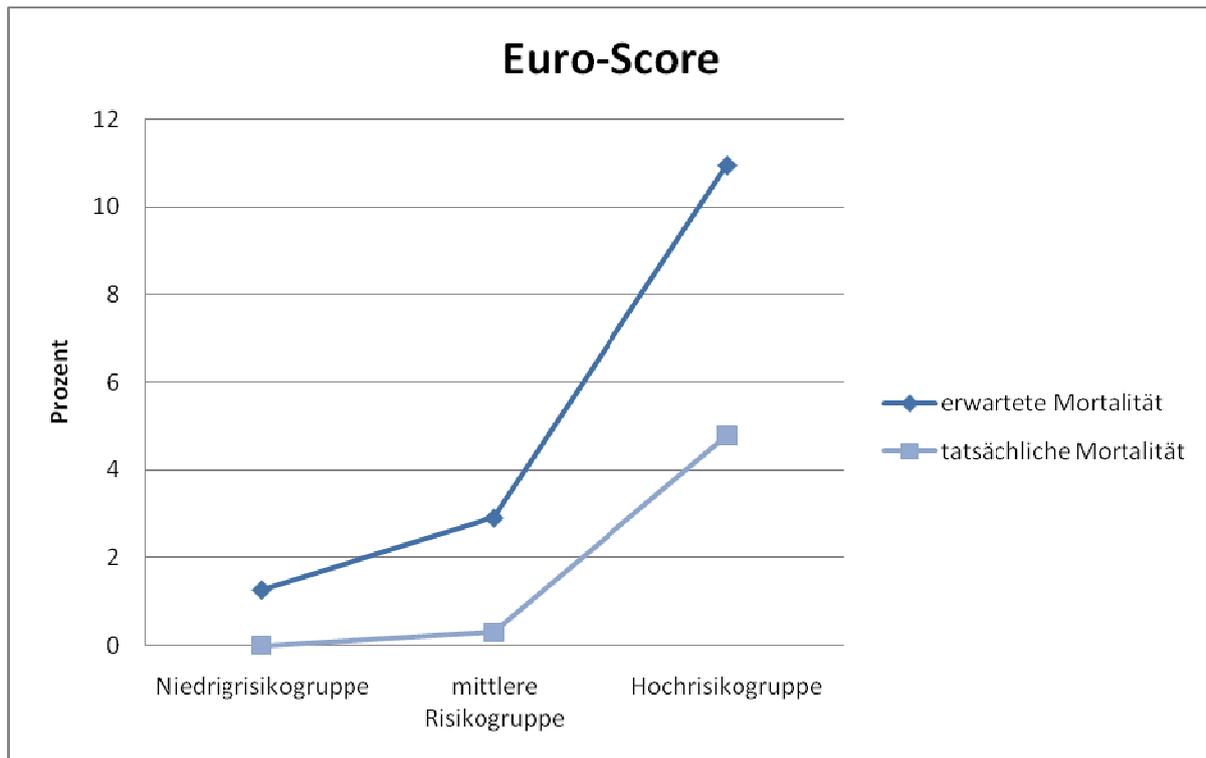


Abbildung 16: Gegenüberstellung der erwarteten und der tatsächlich eingetretenen Mortalität nach dem Euro-Score

Es wird ersichtlich, dass die nach dem Euro-Score erwartete Mortalität (39) und die tatsächlich in dieser Studie eingetretene Mortalität stark voneinander differieren. Es erscheint fraglich, ob der Euro-Score eine ausreichend scharfe Risikoeinteilung für den operativen Aortenklappenersatz erlaubt.

5.7. Klappentyp

In der vorliegenden Arbeit ist ein signifikanter Trend nachweisbar: Mit der Zunahme des Patientenalters steigt auch die Wahrscheinlichkeit für die Implantation einer biologischen Klappe (siehe Abbildung 17). Bis zum einschließlich 63. Lebensjahr erhielten 20 (6,3%) Patienten eine xenogene Klappe, wohingegen 298 (93,7%) eine Kunststoffprothese erhielten. Zwischen dem 63,0 und 70,5 Lebensjahr wurden bei 43 (13,3%) eine biologische und bei 280 (86,7%) Patienten eine mechanische Herzklappe implantiert. Im Alter von 70,5 bis 76,5 Jahren bekamen 145 (43,3%) Patienten eine xenogene und 190 (56,7%) eine künstliche Klappe. Patienten, welche ein Lebensalter von 76,5 Jahren überschritten hatten, wurde in 240 (76,0%) Fällen ein Xenograft und in 76 (24,0%) Fällen eine Kunststoffprothese eingesetzt.

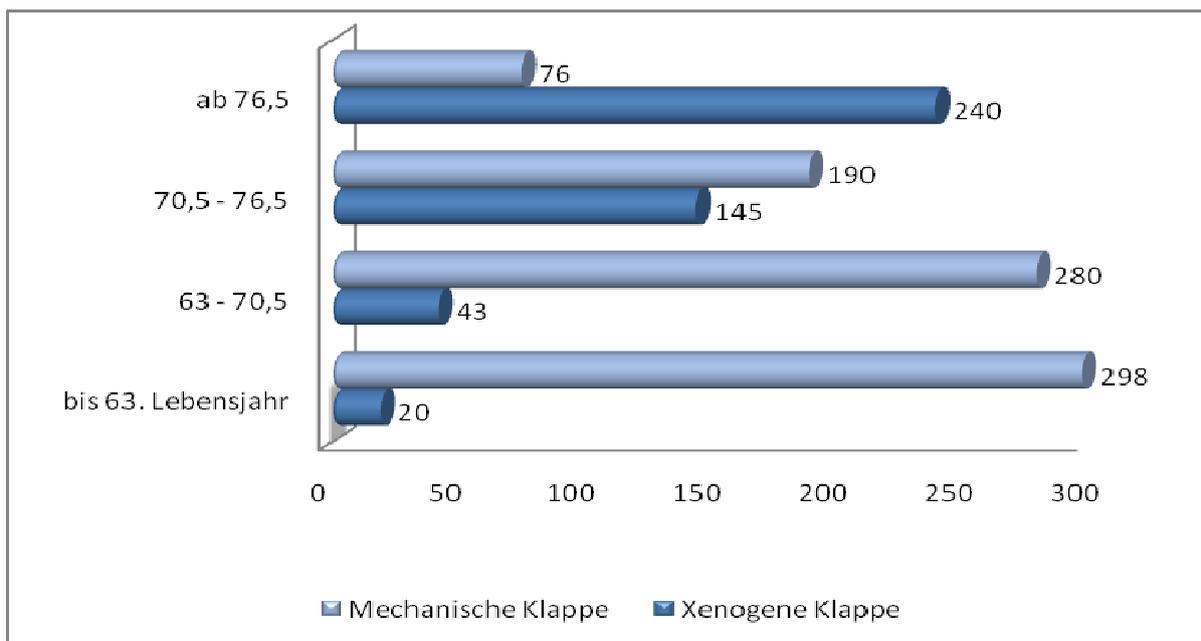


Abbildung 17: Implantationshäufigkeit von biologischen und mechanischen Klappen in Abhängigkeit vom Lebensalter

Die hier erhobenen Daten zeigen eine erhöhte Mortalität bei Implantation einer xenogenen Herzklappe mit einer Odds Ratio von 0.49 (95%-Konfidenzintervall: 0.24, 1.0; $p = 0,0496$). Dies bedeutet, dass die Verwendung einer mechanischen Herzklappe das Mortalitätsrisiko beim alten Menschen um 51% senkt.

Insgesamt wurden 844 (65,3%) Kunststoffprothesen (OR 1.52; 95%-Konfidenzintervall: 0.36, 6.22; $p = 0,5579$) und 448 (34,7%) biologische Prothesen (OR 2.88; 95%-Konfidenzintervall: 1.08, 7.68; $p = 0,0352$) implantiert. Es zeigt sich für die Verwendung von biologischen Prothesen mit dem Endpunkt Mortalität ein signifikantes p .

Am häufigsten wurde eine mechanische Klappe der Firma St. Jude Medical mit einem Anteil von 796 (94,3%) verwendet. 48 (5,7%) Patienten erhielten Kunststoffprothesen der Hersteller Sorin, Fumedica, Medtronic, Shiley und ATS Medical.

5.8. Aortenabklemmzeit

Für den Parameter Aortenabklemmzeit konnte in dieser Arbeit ein Trend bezüglich des Einflusses auf die 30-Tage-Mortalität nachgewiesen werden.

Das Minimum an der Universität Düsseldorf lag bei 14, das Maximum bei 186 Minuten Abklemmzeit. Dabei ergab sich ein Medium von 80,75 Minuten und eine Standardabweichung von 23,35 Minuten.

Für die logistische Regressionsanalyse wurden die individuellen Aortenabklemmzeiten in drei Kategorien eingeteilt. Diese Kategorien lauten 0 = kurz mit einer Aortenabklemmzeit unter 70 Minuten, 1 = mittel mit einer Abklemmzeit zwischen 70 und 85 Minuten und 2 = lang mit einer Abklemmdauer von mehr als 85 Minuten. Für diese Variable ergab sich eine Odds Ratio von 1.82 (95%-Konfidenzintervall: 0.93, 3.59, $p = 0,0824$). Hiermit ist der statistische Trend für das Eintreten des Ereignisses Tod bei zunehmender Aortenabklemmzeit aufgezeigt. Die mittlere Dauer der Abklemmzeit war mit einem 82% Anstieg des Mortalitätsrisikos behaftet gegenüber denjenigen Patienten, welche eine Abklemmzeit unter 70 Minuten aufwiesen. Eine nochmalige gleichartige Risikosteigerung ergab sich für die Patientengruppe mit einer Aortenabklemmzeit über 85 Minuten.

5.9. Patienten-Prothesen Mismatch (PPM)

Von einem Prothesen Mismatch wird gesprochen, wenn die effektive Öffnungsfläche der implantierten Prothese im Vergleich zur Körperoberfläche des betreffenden Patienten zu klein ist.

In dieser Studie wurde folgende Definition eines Patienten-Prothesen Mismatch verwandt. Kein Mismatch liegt bei einer Öffnungsfläche $> 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ vor, ein mäßiges Mismatch zwischen $0,8$ und $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und ein schweres PPM $< 0,8 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Kein Patienten-Prothesen Mismatch wurde bei 1191 (89,7%) Patienten, ein mäßiges PPM bei 66 (5,0%) Patienten und ein schweres PPM bei 71 (5,3%) Patienten nachgewiesen.

In der vorliegenden Untersuchung spielt das Prothesen Mismatch lediglich eine Rolle im Gesamtkollektiv, nach Patientenmatching geht diese Signifikanz verloren. Dies äußert sich in der logistischen Regressionsanalyse im Gesamtkollektiv mit einer Odds Ratio von 1.17 (95%-Konfidenzintervall: 0.76, 1.79, $p = 0,4807$). In der Simultanauswertung wurde eine Odds Ratio von 1.85 (95%-Konfidenzintervall: 1.00, 3.42, $p = 0,049$) bestimmt. Daraus wird ersichtlich, dass das Prothesen Mismatch den theoretisch zu erwartenden Einfluss verliert.

5.10. Thrombembolische Ereignisse

Bei insgesamt 31 (2,4%) Patienten, davon 22 Männer und 9 Frauen, wurden im postoperativen Verlauf zentrale thrombembolische Ereignisse diagnostiziert. Reversible Ereignisse waren bei einem Patienten in Form einer Amaurosis fugax zu verzeichnen. Schwerwiegende thrombembolische Ereignisse wurden bei 25 Patienten dokumentiert. Die Klinik äußerte sich bei 2 Patienten in Form einer Sprachstörung, bei 1 Patienten mit einer inkompletten Oculomotoriusparese links. In 8 Fällen lag eine rechtsseitige, in weiteren 8 Fällen eine linksseitige Hemiparese vor. Eine armbetonte Hemiparese war bei 2 Patienten, eine beinbetonte Hemiparese bei 2 weiteren Patienten führend. Ein weiteres embolisches Ereignis demaskierte sich

durch eine protrahierte Aufwachphase, der schwerste Verlauf zeigte sich bei einem Patienten mit apallischem Syndrom.

Zu den 6 fehlenden Patienten ließen sich keine Angaben zum klinischen Verlauf mehr auffinden.

Von 31 Patienten zeigte sich bei 23 ein stabiler Sinusrhythmus, 8 Patienten wiesen eine absolute Arrhythmie mit Vorhofflimmern auf.

Eine biologische Aortenklappenprothese wurde 13 Patienten und eine mechanische Klappe 18 Patienten implantiert.

Aus diesem Kollektiv verstarben 3 Patienten spätpostoperativ, von denen 1 Patient eine biologische und die beiden anderen Patienten eine mechanische Aortenklappenprothese erhielten. Die Ursache liegt bei allen Patienten in einem low-cardiac-output-Syndrom.

Das Auftreten eines postoperativen Insults in der logistischen Regressionsanalyse hat keinen Einfluss auf die Sterblichkeit. Die Odds Ratio ergab einen Wert von 0.50 (95%-Konfidenzintervall: 0.06, 4.55, $p = 0.539$) und ist somit nicht signifikant.

5.11. Blutungskomplikationen

Die Komplikationen einer Blutung wurden unterteilt in eine Erythrozytenkonzentratgabe mit mehr als drei Transfusionen und eine notwendige chirurgische Intervention.

Intraoperativ erhielten 204 (15,8%) Patienten mehr als 3 Erythrozytenkonzentrate, bei 37 (2,9%) Patienten war eine chirurgische Revision noch im Operationssaal notwendig. In der logistischen Analyse ergab sich eine Odds Ratio von 0.97 (95%-Konfidenzintervall: 0.47, 2.02, $p = 0.9367$), womit keine statistische Signifikanz für eine Erhöhung der 30-Tage-Mortalität nachweisbar ist.

Eine postoperative Gabe von mehr als 3 Erythrozytenkonzentraten benötigten 84 (6,6%) Patienten. Eine Rezidiv-Thorakotomie aufgrund einer postoperativ aufgetretenen Blutung war bei 96 (7,5%) Patienten erforderlich. Die logistische Regressionsanalyse der postoperativen Blutung mit Notwendigkeit der Transfusion oder der chirurgischen Intervention zeigte eine Odds Ratio von 4.01 (95%-

Konfidenzintervall: 2.1, 7.68, $p < 0,0001$) und damit eine Erhöhung des Risikos, innerhalb von 30 Tagen postoperativ zu versterben um 300%.

5.12. Kardiale Komplikationen

Intraoperativ wurde bei 4 (0,3%) Patienten ein Myokardinfarkt diagnostiziert. Bei den vier Patienten war bereits präoperativ eine koronare 3-Gefäßerkrankung bekannt, außerdem gehörten die Patienten dem weiblichen Geschlecht an. Eine Patientin verstarb bereits intraoperativ im kardiogenen Schock, eine weitere Patientin verstarb frühpostoperativ trotz Notthorakotomie im hämorrhagischen Schock. Die beiden verbleibenden Patientinnen überlebten.

Im postoperativen Verlauf erlitten 21 (1,6%) Patienten einen Myokardinfarkt, davon betroffen waren 9 (0,7%) Frauen und 12 (0,9%) Männer. Eine koronare Gefäßerkrankung wurde bereits präoperativ bei 15 (1,2%) Patienten diagnostiziert, bei 6 (0,5%) Patienten lag keine koronare Herzkrankheit vor.

Im frühpostoperativen Verlauf verstarben 7 (0,5%) Patienten. Als direkte Todesursache ist bei 2 Patienten der Myokardinfarkt zu nennen, 1 Patient verstarb während der Revisionsoperation zur Myokardrevaskularisation. Weiterhin verstarben 3 Patienten an einem low-cardiac-output-Syndrom und 1 Patient verstarb im septischen Schock.

Die logistische Regressionsanalyse ergab einen starken Einfluss des Auftretens eines postoperativen Myokardinfarktes auf die frühpostoperative Mortalität mit einer Odds Ratio von 12.35 (95%-Konfidenzintervall: 3.68, 41.51, $p < 0.0001$). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass das Risiko eines Patienten nach einem postoperativ auftretenden Myokardinfarkt zu versterben um 1100% gesteigert ist gegenüber einem Patienten ohne diese Komplikation.

5.13. Nierenstatus

Im postoperativen Verlauf zeigten 911 (71,3%) Patienten keine Niereninsuffizienz, 215 (16,8%) Patienten befanden sich im Stadium 2 der chronischen Niereninsuffizienz und 50 (3,9%) Patienten befanden sich im Stadium 3 der chronischen Niereninsuffizienz. 39 (3,1%) Patienten wiesen eine chronische Niereninsuffizienz im Stadium 5 auf und ein akutes dialysepflichtiges Nierenversagen (ANV) entwickelten 63 (4,9%) Patienten im postoperativen Verlauf.

Eine Verlaufsänderung des präoperativen Nierenstatus konnte bei 126 (9,9%) Patienten nachvollzogen werden.

Während 61 (48,4%) Patienten präoperativ nierengesund waren, stellte sich im postoperativen Verlauf eine Verschlechterung der Nierenfunktion heraus (siehe Abbildung 18). Hiervon entwickelten ein akutes dialysepflichtiges Nierenversagen 29 (47,5%) Patienten. Weitere 12 (19,7%) zuvor nierengesunde Patienten wurden dem Stadium 2 der chronischen Niereninsuffizienz zugeordnet, 20 (32,8%) dem Stadium 3. Aus diesem Kollektiv verstarben insgesamt 14 (23,0%) Patienten. Hiervon waren 9 (14,8%) Patienten im akuten dialysepflichtigen Nierenversagen, 1 Patient (1,6%) im Stadium 2 und 4 Patienten (6,6%) im Stadium 3 der chronischen Niereninsuffizienz.

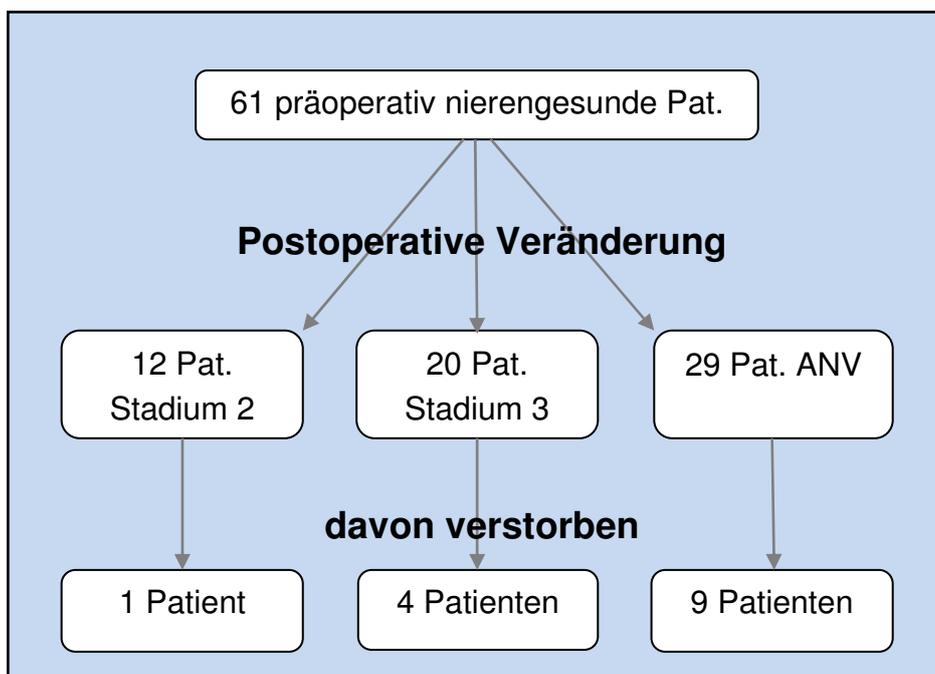


Abbildung 18: Verlaufsänderung des Nierenstatus bei präoperativ nierengesunden Patienten

Bei 62 (49,2%) Patienten war das Stadium 2 der chronischen Niereninsuffizienz vorbestehend (siehe Abbildung 19). Für 32 (50,8%) Patienten bedeutete die Verschlechterung ein akutes dialysepflichtiges Nierenversagen, für 6 (9,5%) Patienten das Stadium 5 und für 24 (38,1%) Patienten das Stadium 3 der chronischen Niereninsuffizienz. Insgesamt verstarben aus dieser Gruppe 13 (20,6%) Patienten. Davon befanden sich 11 (17,7%) Patienten im akuten Nierenversagen sowie 2 Patienten (3,2%) im Stadium 5 der chronischen Niereninsuffizienz.

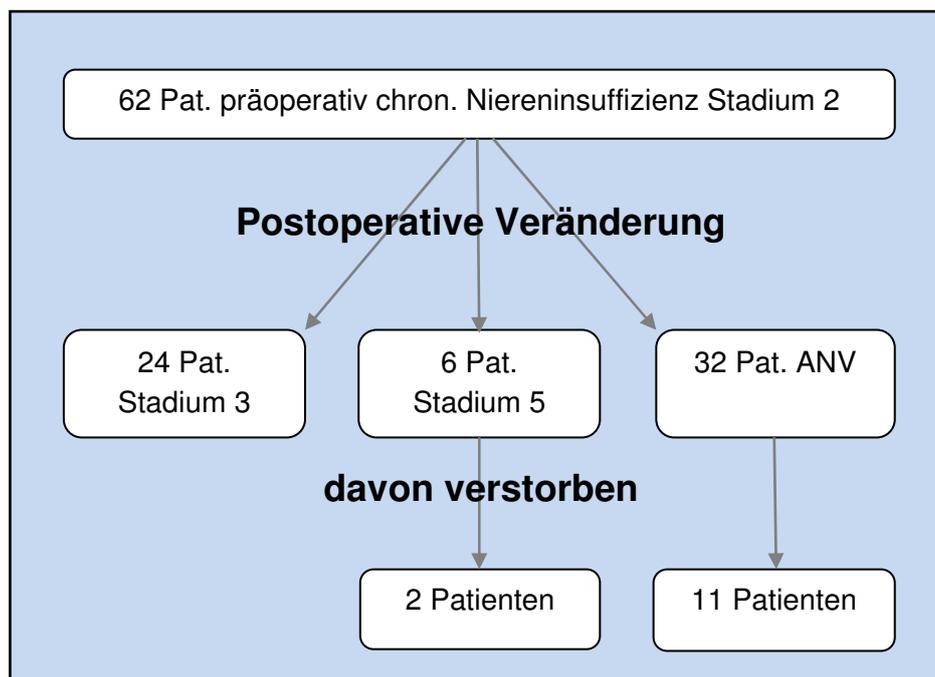


Abbildung 19: Verlaufsänderung des Nierenstatus bei präoperativ vorliegender chronischer Niereninsuffizienz Stadium 2

Eine akute dialysepflichtige Niereninsuffizienz wurde präoperativ bei 3 (2,4%) Patienten diagnostiziert (siehe Abbildung 20). Im postoperativen Verlauf konnte sich die Nierenfunktion von einem (33,3%) Patienten in das Stadium 3 verbessern, die 2 (66,6%) anderen Patienten wurden in das Stadium 5 der chronischen Niereninsuffizienz eingeordnet. In diesem Kollektiv verstarb 1 (33,3%) Patient mit der Diagnose einer terminalen Niereninsuffizienz.

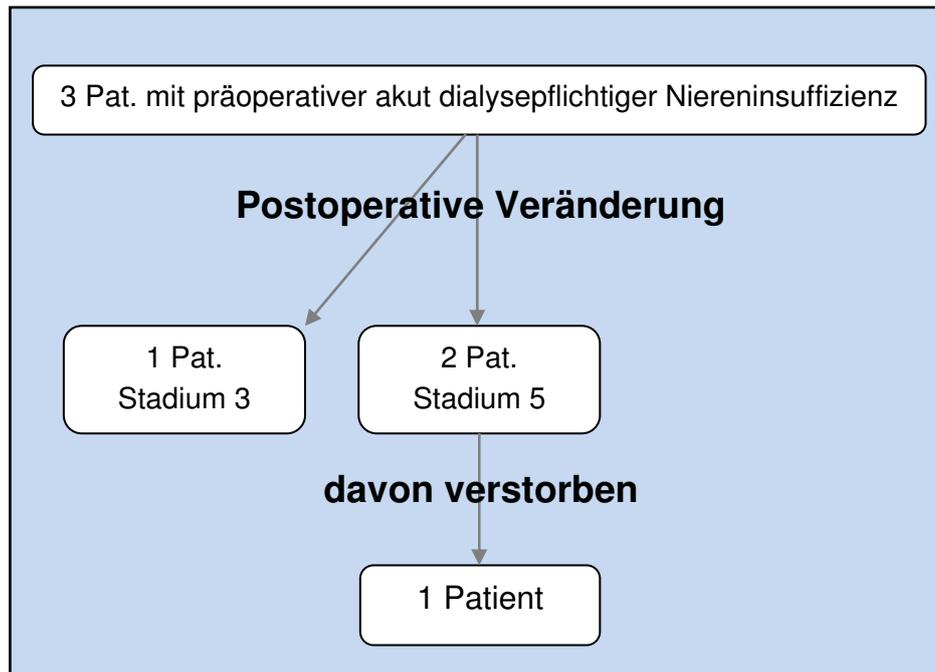


Abbildung 20: Verlaufsänderung des Nierenstatus bei präoperativ vorliegender akuter dialysepflichtiger Niereninsuffizienz

Die Letalität in der Gruppe mit einer postoperativ negativen Änderung des Nierenstatus ist mit insgesamt 28 verstorbenen Patienten, entsprechend 22,2%, sehr hoch. In der logistischen Regressionsanalyse konnte die statistische Signifikanz mit einer Odds Ratio von 5.72 (95%-Konfidenzintervall: 2.1, 15.59, $p = 0,0007$) aufgezeigt werden, wobei nur der Unterschied zwischen „keine Niereninsuffizienz“ und „Niereninsuffizienz Stadium 2 bis 5 sowie akutes dialysepflichtiges Nierenversagen vorliegend“ untersucht wurde. Das Risiko zu versterben ist somit bei einer Verschlechterung des Nierenstatus um 470% gesteigert. Es konnte allerdings herausgestellt werden, dass Patienten, welche im postoperativen Verlauf ein akutes dialysepflichtiges Nierenversagen entwickelten, ein besonders hohes Risiko zu versterben haben.

5.14. Respiratorische Insuffizienz

Die respiratorische Insuffizienz ist definiert als eine im Verlauf notwendige Reintubation sowie eine postoperative Nachbeatmung von mehr als 24 Stunden.

Auf die Intensivstation wurden 643 (50,3%) Patienten extubiert und 635 (49,7%) Patienten intubiert und beatmet übernommen. Von den respiratorpflichtigen Patienten konnten nach weniger als 24 Stunden 545 (85,8%) extubiert werden, 90 (14,2%) Patienten bedurften einer postoperativen Nachbeatmung von mehr als 24 Stunden. Eine Reintubation wurde aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz bei 70 (5,5%) Patienten notwendig. Hiervon wurden primär 28 (40,0%) Patienten extubiert aus dem OP übernommen, 26 (37,1%) Patienten wurden weniger als 24 Stunden postoperativ nachbeatmet und weitere 16 (22,9%) Patienten waren länger als 24 Stunden respiratorpflichtig (siehe Abbildung 21).

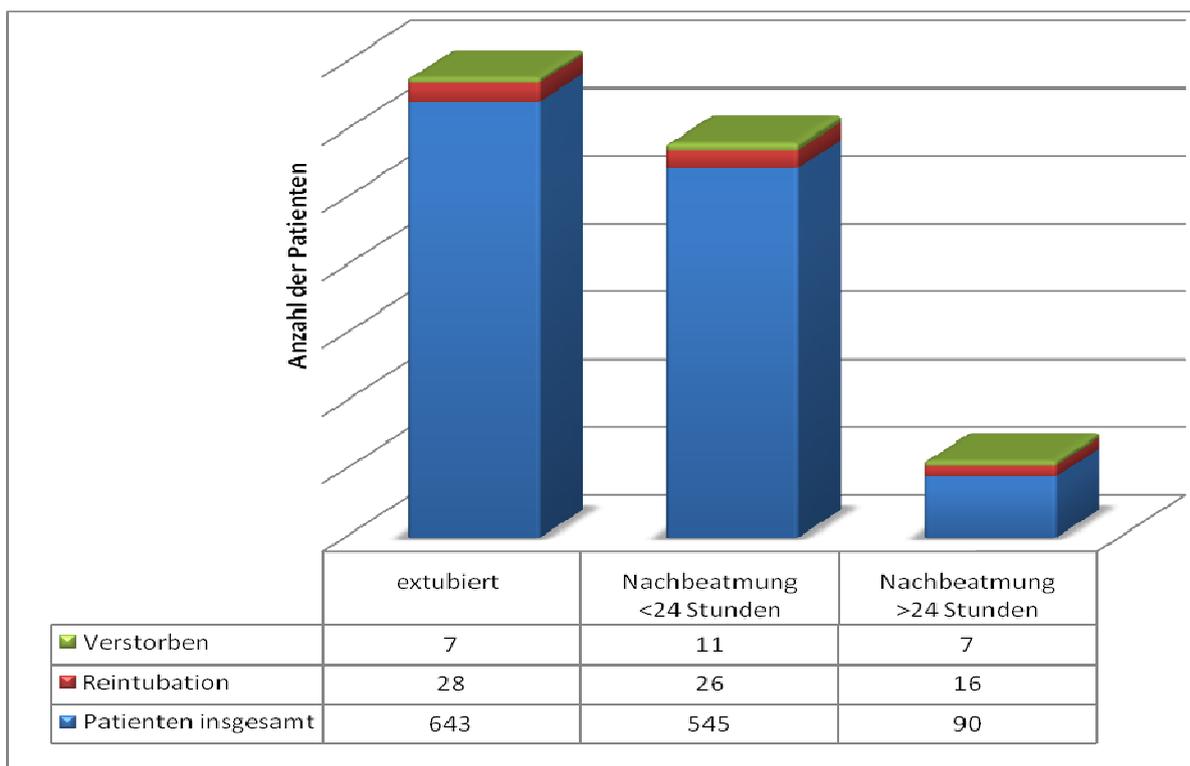


Abbildung 21: Übersicht der respiratorischen Insuffizienz

Insgesamt verstarben aus dem Kollektiv der Reintubierten und Nachbeatmeten 25 (35,7%) Patienten. Von den 28 Patienten, welche extubiert aus dem Operationssaal

auf die Intensivstation übernommen wurden verstarben 7 (10,0%) Patienten. Aus der Gruppe der weniger als 24 Stunden Nachbeatmeten verschieden 11 (15,7%) und aus der Gruppe der länger als 24 Stunden Respiratorpflichtigen überlebten 7 (10,0%) Patienten den postoperativen Verlauf nicht.

Es wurde ein Quotenverhältnis von 3.76 (95%-Konfidenzintervall: 1.7, 8.32, $p = 0.0011$) in der logistischen Analyse berechnet. Hiermit ist das Risiko eines Patienten, den frühpostoperativen Verlauf bei auftretender respiratorischer Insuffizienz nicht zu überleben, um mehr als 270% erhöht.

6. Diskussion

In den letzten Jahrzehnten hat der operative Aortenklappenersatz zur Erhöhung der Lebenserwartung und der Lebensqualität beigetragen. Aufgrund des demografischen Wandels wird immer häufiger die Indikation zum chirurgischen Aortenklappenersatz auch beim multimorbiden Patienten gestellt.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Frage, inwieweit präoperative Faktoren das Operationsrisiko bestimmen und diese günstig beeinflusst werden können.

Die Hauptbefunde lauten wie folgt:

1. Das Patientenalter zum Operationszeitpunkt hat keine Relevanz für das frühpostoperative Outcome.

In der logistischen Regressionsanalyse ergab sich mit dem Endpunkt Mortalität ein $p = 0,9283$, womit deutlich wird, dass das Patientenalter keinen Einfluss auf die frühpostoperative Mortalität nimmt.

Auch dieses Ergebnis überrascht, zumal das Patientenalter ab dem 60. Lebensjahr ebenfalls in den Euro-Score mit eingeht. Hierfür wird ein Punkt vergeben, zusätzlich wird pro Anstieg des Alters um 5 Jahre jeweils ein zusätzlicher Punkt hinzugerechnet.

In der Literatur sind die Angaben über die Risikozunahme bei fortgeschrittenem Lebensalter ähnlich. Jamieson et al. (27) berichteten in ihrer Studie, dass das fortgeschrittene Patientenalter einen niedrigeren Risikofaktor darstellt. Dabei wurde herausgestellt, dass das Mortalitätsrisiko bei Patienten über 70 Jahre und durchgeführtem isolierten Aortenklappenersatz stark ansteigt. Das gleiche gilt für Patienten mit einem durchgeführten Mehrfachklappenersatz und einem Operationsalter größer 60 Jahre. Stassano et al. (49) fanden heraus, dass das fortgeschrittene Patientenalter keinen Einfluss auf die perioperative Mortalität nimmt sondern erst im Langzeitüberleben zum Tragen kommt. Dagegen zeigt die Arbeit von Yap et al. (56), dass das hohe Patientenalter einen unabhängigen Prädiktor für die operative Mortalität darstellt.

Limitierend für die vorliegende Studie ist, dass keine Aussage über das Langzeitüberleben vom alten Patienten gemacht werden kann. Die Befragung der Patienten sollte in einer weiteren Studie durchgeführt werden.

Trotz dessen ist die klinische Relevanz dieses Ergebnisses eindeutig: Patienten, bei denen die Indikation zum Aortenklappenersatz gestellt wird, dürfen nicht aufgrund ihres fortgeschrittenen Lebensalters abgelehnt werden! Zu dem gleichen Ergebnis gelangte auch Di Eusanio et al. (14). In der Studie von Malaisrie et al. (32) konnte gezeigt werden, dass das Patientenalter keine Kontraindikation für die operative Intervention bei der symptomatischen Aortenklappenstenose darstellt. Dem Patienten müssen alle, das bedeutet die medikamentösen und die operativen Therapien seiner Aortenklappenerkrankung, dargelegt werden. Darüber hinaus sind die Vor- und Nachteile eines operativen Aortenklappenersatzes individuell mit dem Patienten zu besprechen. Wichtig dabei ist, die eigene Meinung nicht durchzusetzen, sondern dem Patienten die Entscheidung zu überlassen.

2. Eine präoperativ bestehende akute Endokarditis stellt keinen signifikanten Risikofaktor für eine erhöhte Mortalitätsrate dar.

Dieses Ergebnis ist durchaus unerwartet, denn auch die akute Endokarditis trägt mit drei zu vergebenden Punkten bei Vorliegen zum Euro-Score und somit zur Risikoeinschätzung der perioperativen Mortalität bei.

Die Angaben in der Literatur sind dazu widersprüchlich. Jamieson et al. (27) schlossen in ihrer großen Studie mit 86.580 Patienten die akute Endokarditis als zu untersuchenden Risikofaktor aus. Die Begründung lautet, dass die Endokarditis einen „allgemein akzeptierten höheren Risikofaktor darstellt als es ein Elektiveingriff einer chronischen Klappenerkrankung sein könnte“. Andere Studien (31, 49) berücksichtigen die Endokarditis ebenfalls nicht. McGriffin et al. (35) konnten dagegen an 2100 Patienten zeigen, dass die akute oder subakute Endokarditis ein Risikofaktor für den früh- und spätpostoperativen Tod darstellte.

Trotz dessen, dass 12,2% (n = 6) der Patienten der vorgestellten Erhebung mit präoperativ bestehender akuter Endokarditis den postoperativen Verlauf nicht überlebten, ist keine statistische Signifikanz in der logistischen Regressionsanalyse

nachweisbar. Eine denkbare Erklärung ist, dass für dieses schwerkranke Patientenkollektiv besonders erfahrene Herzchirurgen den Aortenklappenersatz vornahmen. Ein anderer Punkt stellt möglicherweise die Fokussanierung und eine damit verbundene rasche kardiale Rekompensation der zumeist jüngeren Patienten (OP-Alter $57,19 \pm 14,56$ Jahre) dar.

3. Nicht-elektive Eingriffe bedeuten eine Risikoerhöhung für den Faktor der perioperativen Mortalität.

Hier konnte sehr gut die Risikozunahme der perioperativen Mortalität bei nicht-elektiven Eingriffen veranschaulicht werden. Der Exitus in tabula lag bei Elektiveingriffen bei 0,2% (n = 2), bei dringlichen Eingriffen schon bei 4,7% (n = 7) und stieg bei Notfalleingriffen auf 10,2% (n = 5) an. Im frühpostoperativen Verlauf ist dieser Trend fortbestehend. Hier verstarben 2,9% (n = 32) der Patienten im Rahmen eines elektiven, 9,2% (n = 13) eines dringlichen und 20,5% (n = 9) eines notfallmäßig durchgeführten Aortenklappenersatzes. Eine weiterhin erhöhte Mortalität ist auch im spätpostoperativen Verlauf zu erkennen. Hier überlebten 1,4% (n = 15) eines Elektiveingriffes und 3,1% (n = 4) einer dringlichen Operation nicht. Lediglich die notfallmäßig operierten Patienten zeigten spätpostoperativ eine Mortalität von 0%, wobei beachtet werden muss, dass nur 71,4% (n = 35) der Patienten diesen Verlauf erlebten und die Nachbeobachtung nicht vollständig ist.

Es konnte gezeigt werden, dass das Mortalitätsrisiko bei einem dringlichen Eingriff um 213% im Vergleich zu einem Elektiveingriff ansteigt. Dieses Risiko steigt um weitere 213% an, wenn es sich um eine Notfalloperation handelt.

In der Literatur finden sich ebenfalls Angaben über eine erhöhte Mortalität bei Notfalleingriffen. Yap et al. (56) stellten in ihrer Arbeit den Notfalleingriff als unabhängigen Prädiktor ($p = 0,026$) für die perioperative Mortalität heraus. Stassano et al. (49) fanden heraus, dass die dringliche Operationseinstufung (OR 3.9, $p = 0.001$) eine signifikante Risikoerhöhung für die spätpostoperative Mortalität bedeutet. Aus diesen Ergebnissen ist abzuleiten, dass ein Aortenklappenersatz frühzeitig erfolgen muss, um das Mortalitätsrisiko für den Patienten nicht unnötig anzuheben. Aus diesem Grund sollte der Patient früh genug über alle Therapiemöglichkeiten

aufgeklärt werden, um danach entsprechend des Patientenwunsches zu verfahren. Dabei ist eine iatrogene Operationsverzögerung dringend zu vermeiden.

4. Der Euro-Score hat eine geringere Aussagekraft über das perioperative Risiko beim Aortenklappenersatz sowie bei Kombinationseingriffen als theoretisch zu erwarten wäre.

Dieses Ergebnis wurde so nicht erwartet. Wie bereits in den Ergebnissen gezeigt (siehe Abschnitt 5.6. Seite 37), weichen die erwartete (39) und die tatsächliche Mortalität stark voneinander ab. Für die Niedrigrisikogruppe wurde eine Mortalität von 1,27-1,29% erwartet, tatsächlich lag sie in der vorliegenden Studie jedoch bei 0%. Für die mittlere Risikogruppe wurde eine Mortalität von 2,90-2,94% angenommen, der wahre Wert beläuft sich allerdings auf 0,3%. Auch in der Hochrisikogruppe liegt die tatsächliche Mortalität mit 4,8% deutlich unter dem erwarteten Wert von 10,93-11,54% (39).

Die Arbeit von Howell et al. (25) konnte zeigen, dass der Euro-Score sowohl einen hohen Vorhersagewert bezüglich der Krankenhausletalität als auch auf das 5-Jahres-Überleben hat. Die Studie von Levy et al. (31) bezeichnete den Euro-Score als gutes Hilfsmittel zur Einschätzung des operativen Risikos. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass ein Euro-Score größer 10 Punkte mit einer perioperativen Mortalität von 25% behaftet war, ein Euro-Score kleiner oder gleich 10 Punkte bedeutete eine Halbierung der Mortalität auf 12%.

Die Gründe, weshalb die erwartete von der eingetretenen Mortalität so enorm abweichen, bleiben spekulativ. Es muss beachtet werden, dass kein Scoring-System in der Lage ist, das individuelle Resultat vorherzusagen.

Da es sich um ein sehr großes Patientenkollektiv von 1292 Patienten mit vollständiger Angabe des Euro-Scores handelt, kann ein zufälliger Fehler ausgeschlossen werden. Weiterhin handelt es sich um ein sehr heterogenes Patientengut mit einer starken Operationsvariabilität. Als Voraussetzung für den Eingang in die Arbeit diente der Aortenklappenersatz. Alle anderen Operationen, welchen einen AKE beinhalteten, gingen ebenso in die Studie ein. Dazu gehören die zusätzliche Myokardrevaskularisation und/ oder der Mehrfachklappenersatz und/

oder der Rezidiv-Klappenersatz und/ oder die Implantation eines klappentragenden Conduits. Da diese kombinierten Operationen mehr Zeit und mehr Fingerfertigkeit benötigen, hätte man mit einem Anstieg der Mortalität durchaus rechnen müssen. Es kann aber auch nicht ausgeschlossen werden, dass für diejenigen Patienten, welche einen sehr hohen Euro-Score aufwiesen, nur die erfahrensten Chirurgen operiert haben. Trotzdem bleibt zu beachten, dass 67,1% der Patienten in die Hochrisikogruppe eingestuft wurden.

In der Literatur gibt es bisher einige Studien, welche den Euro-Score kritisieren. In der Studie von B. Frilling et al. (18) konnte gezeigt werden, dass der Euro-Score keine signifikante Assoziation zu einer erhöhten Mortalität in der Studienpopulation besaß. Auch Kalavrouziotis et al. (29) kamen zu dem Ergebnis, dass der Euro-Score kein ausreichendes Beurteilungskriterium zur Risikoeinschätzung der operativen Mortalität darstellt. Allerdings kamen Kobayashi et al. (30) zu dem völlig anderen Ergebnis, dass der Euro-Score einen guten Vorhersagewert bezüglich der 30-Tage-Mortalität besitzt.

In der hier vorliegenden Arbeit wird postuliert, dass der Euro-Score für den Aortenklappenersatz und den kombinierten Aortenklappenersatz nur eine geringe Bedeutung hat. Für diese operativen Eingriffe sollte ein schärferes Scoringsystem etabliert werden. In dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass das Patientenalter zum Operationszeitpunkt sowie die akute Endokarditis, welche im Euro-Score eigene Risikofaktoren sind, keinen Einfluss auf die perioperative Mortalität besitzen.

5. Die Implantation einer mechanischen Prothese reduziert die Mortalität beim alten Patienten.

Die Ergebnisse der Arbeit bestätigten die Vorgehensweise, dass mit zunehmendem Alter eher biologische als mechanische Herzklappenprothesen implantiert werden. Medalion et al. (36) favorisieren die Verwendung biologischer Klappenprothesen, obwohl in seiner Studie (36) der verwendete Klappentyp keinen Einfluss auf das Überleben zu haben scheint. Allerdings erhielten nur wenige Patienten eine mechanische Prothese, sodass keine Schlussfolgerung auf den Klappentyp möglich

ist. Auch Medalion et al. begründen ihre Präferenz der biologischen Klappe mit einer Ausschaltung des Blutungsrisikos, welches durch eine Antikoagulation bestehen würde.

Die Begründung für die zunehmende Implantation von biologischen Prothesen im höheren Patientenalter ist zum einen die nicht notwendig dauerhafte Antikoagulation und dadurch eine Risikoreduktion von Blutungen besonders beim alten und sturzgefährdeten Patienten. Zum anderen ist der Patientenwunsch selbst, nämlich diese lebenslange Antikoagulation mittels Marcumar, welche ein hohes Maß an Compliance vom Patienten erfordert, zu berücksichtigen.

In der Literatur (9) wird eine mechanische Prothese Patienten empfohlen, welche Vorerkrankungen mit langfristig nötiger Antikoagulation aufweisen. Dazu gehören Patienten mit Vorhofflimmern, vorausgegangener Embolie, Hyperkoagulopathie, schwere linksventrikuläre Dysfunktion, intrakardial vorliegender Thrombus sowie das Vorhandensein einer mechanischen Herzklappe an anderer Position. Hierbei ist das Patientenalter zur Entscheidung des Klappentyps unerheblich. Weiterhin sollten Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Hypercalcämie eine mechanische Klappe erhalten, um das erhöhte Risiko der strukturellen Prothesenschädigung zu umgehen. Wird eine längere Lebenserwartung der biologischen Prothese als beim Patienten vermutet, kann diese auch implantiert werden (13).

Die Empfehlung zur Verwendung biologischer Herzklappenprothesen (13, Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie) galt im Erhebungszeitraum für Patienten über 70 Jahre, für Patienten zwischen 65 und 70 Jahren mit Co-Morbiditäten wie einer koronaren Herzkrankheit mit einem erwartet geringem Überleben, bei Vorliegen von Kontraindikationen für eine Antikoagulation (z.B. junge Patientinnen mit bestehendem Kinderwunsch) sowie Ablehnung einer Antikoagulation durch den Patienten.

Die Literaturangaben zum Einfluss des Klappentyps auf die perioperative Mortalität beschreiben keinen negativen Einfluss des verwendeten Klappentyps auf die perioperative Mortalität. Levy et al. (31) konnten keine Unterschiede in der Verwendung des Klappentyps herausarbeiten, es ergab sich ein $p = 0,41$. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten Stassano et al. (49), die zeigen konnten, dass der Klappentyp keinen Einfluss auf die früh- oder spätpostoperative Mortalität besitzt.

Eine Begründung für die Mortalitätsreduktion ist in den aufgetretenen postoperativen Komplikationen zu suchen, wobei die Ergebnisse nicht signifikant sind. Ein

postoperativ auftretendes thrombembolisches Ereignis trat bei 18 Patienten mit einer mechanischen und bei 13 Patienten mit einer biologischen Klappenprothese auf. Im Verhältnis der implantierten Prothesen ergibt sich damit eine Rate eines aufgetretenen Insults für biologische Klappen von 2,9% und für mechanische Prothesen von 2,2%. Für den postoperativen Myokardinfarkt lauten die Resultate für die mechanische Prothese 1,7% und für die biologische 1,6%. Auch andere Komplikationen wie die postoperativ notwendige Nachbeatmung unter oder über 24 Stunden, eine Rezidiv-Intubation sowie die Abhängigkeit vom Schrittmacher von weniger oder mehr als 24 Stunden sind marginal. Lediglich bei der Verschlechterung einer chronischen Niereninsuffizienz in ein akutes oder chronisches dialysepflichtiges Nierenversagen ist eine Häufung für biologische Klappen mit 3,6% für das akute und 0,9% für das chronische Nierenversagen festzustellen. Demgegenüber stehen die mechanischen Klappen mit einer Häufigkeit von 1,8% für das akute und 0,2% für das chronische Nierenversagen.

Im frühpostoperativen Verlauf verstarben 28 Patienten mit einer mechanischen und 26 Patienten mit einer biologischen Klappe. Vergleicht man nun die Sterblichkeit mit der Häufigkeit der verwendeten Klappenprothesen stellt sich heraus, dass die biologische Klappe mit einer Letalität von 5,9% schlechter abschneidet als die mechanische Prothese mit 3,4%. Dieser Trend setzt sich auch im spätpostoperativen Verlauf mit einer Letalität von 1,4% für die mechanische und 1,9% für die biologische Klappenprothese fort. Diese Ergebnisse wurden bereits in der logistischen Regressionsanalyse bestätigt. Die Begründung, dass postoperative Komplikationen bei Verwendung von biologischen Prothesen gehäuft auftreten, ist somit nicht haltbar.

Ein entscheidender Befund in der vorliegenden Arbeit ist die Senkung der Mortalität um 51% bei Implantation einer Kunststoffprothese beim alten Patienten. Eine gemeingültige Begründung ist durchaus in der ansteigenden Lebenserwartung zu suchen. Die heute 65 jährigen haben eine statistische Lebenserwartung von 17,2 Jahren für Männer und 20,5 Jahren für Frauen (50). Beachtet man, dass nach Implantation einer biologischen Prothese die Notwendigkeit zur Rezidiv-Operation nach 5 Jahren bei 5%, nach 10 Jahren bei 10% und nach 15 Jahren bei 30% liegt (9), so kann dies eine allgemeine Erklärung für das bessere Überleben nach Implantation einer mechanischen Prothese bieten. Denn trotz eines in dieser Studie nicht nachgewiesenen erhöhten Operationsrisikos für Patienten in höherem

Lebensalter steigt die Wahrscheinlichkeit neu aufgetretener Co-Morbiditäten mit der ihnen eigenen Risikobehaftung an.

In der hier vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von mechanischen Aortenklappenprothesen beim alten Menschen zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität führt.

6. Die Aortenabklemmzeit zeigt einen Trend für das Risiko des Ereignisses postoperativer Tod auf.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass mit zunehmender Dauer der Aortenabklemmzeit das Risiko für den Endpunkt Mortalität zunimmt.

Auch die Studie von Levy et al. (31) konnte eine Assoziation zwischen verlängerter Klemmzeit und perioperativer Mortalität darstellen. In einer anderen Arbeit (38) konnte keine Aussage bezüglich des Risikos einer prolongierten Aortenabklemmzeit gefunden werden.

Die vorliegende Arbeit zeigt einen statistischen Trend für das Auftreten eines perioperativen Todes bei verlängerter Abklemmzeit auf. Schon eine Erhöhung der Abklemmzeit zwischen 70 und 85 Minuten, entsprechend einer mittellangen Dauer der Abklemmung, ist mit einem 82% Anstieg des Mortalitätsrisikos verbunden. Eine weitere gleichartige Risikosteigerung ergab sich für Patienten mit einer langen Aortenabklemmzeit über 85 Minuten.

Die langen Klemmzeiten erklären sich aus anspruchsvollen Fällen und Kombinationseingriffen. Ausnahmslos alle Aortenabklemmzeiten von mehr als 125 Minuten waren keine reinen Erst-Aortenklappenersätze. Zu den betroffenen Eingriffen zählen neben dem Aortenklappenersatz oder aber dem Rezidiv-Aortenklappenersatz zusätzliche Myokardrevaskularisationen und/ oder subvalvuläre Myektomien und/ oder Mitralklappenersätze und/ oder Korrekturen der Trikuspidalklappe nach De Vega. Weiterhin zählen zu den Eingriffen die Implantation eines klappentragenden Conduits bei akuter Dissektion der Aorta ascendens Typ Stanford A oder der nach dem Aortenklappenersatz durchgeführte Ersatz der Aorta ascendens mittels Conduit. In einem Fall war der intraoperative Austausch der bereits implantierten Klappe notwendig. Weiterhin wurde bei zwei Patienten der

Verschluss eines bereits präoperativ bestehenden Ventrikelseptumdefekts durchgeführt. Außerdem bestand bei einigen Patienten eine Endokarditis, welche das operative Vorgehen zusätzlich erschwerte.

Die Interpretation des Ergebnisses erscheint eindeutig. Einerseits muss eine verlängerte Aortenabklemmzeit über 70 Minuten vermieden werden – allerdings nicht um jeden Preis. Denn je schneller gearbeitet werden muss, umso mehr Druck lastet auf den Operateuren mit der Konsequenz einer erhöhten Fehlerquote, welche zumeist für den Patienten nachteilig ist. Dies erfordert eine gründliche und genaue, jedoch nicht zu langsame Arbeit. Hier muss von den betreffenden Herzchirurgen die so genannte „goldene Mitte“ gefunden werden.

Es bleibt allerdings zu beachten, dass die hier durchgeführten Operationen nur in 643 (49,8%) der Fälle einem isolierten Aortenklappenersatz inklusive Rezidiv-Aortenklappenersatz und Implantation eines klappentragenden Conduits entsprachen. Reine Aortenklappenersätze sowie reine Rezidiv-Aortenklappenersätze ohne Implantation eines klappentragenden Conduits und ohne Vorliegen einer Endokarditis wurden bei 521 (40,3%) Patienten durchgeführt. Der hierfür errechnete Mittelwert der Aortenabklemmzeit beträgt 67,43 Minuten. Dabei ergibt sich ein Minimum von 32 und ein Maximum von 168 Minuten, die Standardabweichung beträgt 16,56 Minuten. Damit wird der reine Aortenklappenersatz mit einer kurzen Abklemmzeit, die weniger als 70 Minuten beträgt, operiert.

7. Das Patienten-Prothesen Mismatch (PPM) spielt eine untergeordnete Rolle.

Dies ist ein durchaus überraschender Befund, da viele der bisher veröffentlichten Studien (41, 42) zum Patienten-Prothesen Mismatch eine Erhöhung der Mortalität nachweisen konnten.

Das Patienten-Prothesen Mismatch wird definiert als eine zu kleine effektive Öffnungsfläche (EOA) der implantierten Klappenprothese in Relation zur Körperoberfläche des Patienten. Das hämodynamische Hauptproblem dabei ist die Entstehung eines zu hohen transvalvulären Gradienten trotz funktionstüchtiger Aortenklappenprothese. Als Schwelle für das Auftreten eines Patienten-Prothesen

Mismatch wird von Pibarot (41, 42) ein Wert von $\leq 0,85 \text{ cm}^2/\text{ m}^2$ angegeben. Diese effektive Öffnungsfläche wird als mäßiges PPM beschrieben. Werte $> 0,85 \text{ cm}^2/\text{ m}^2$ sind klinisch unbedeutend, ein schwerwiegendes Patienten-Prothesen Mismatch liegt bei einer Öffnungsfläche $\leq 0,65 \text{ cm}^2/\text{ m}^2$ vor. Die Auswirkungen eines Patienten-Prothesen Mismatch sind ein nur geringer Symptomrückgang und somit eine fehlende oder minimale Verminderung der NYHA-Klassifizierung, eine bedingte Rückbildung einer bestehenden linksventrikulären Linksherzhypertrophie, Auftreten kardialer Ereignisse insbesondere ein kongestives Herzversagen sowie eine erhöhte Mortalität.

Auch die Studie von Yap et al. (56) konnte zeigen, dass ein Patienten-Prothesen Mismatch mit einer Erhöhung der frühpostoperativen Mortalität einhergeht, nicht jedoch mit einer frühpostoperativen Morbidität wie zerebraler Insult, verlängerte Beatmung, neu aufgetretene Niereninsuffizienz, verlängerter Intensiv- oder Klinikaufenthalt und Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen.

Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Jamieson et al. (26) über einen Zeitraum von 15 Jahren konnte nachweisen, dass alle Formen des PPM keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität, die Früh- sowie Spätmortalität besitzen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Howell et al. (25) in ihrer Studie, in der gezeigt wurde, dass das Auftreten eines mäßigen PPM normal und eines schwerwiegenden PPM selten ist. Es konnte kein negativer Effekt auf die Krankenhaus- sowie die 5-Jahresmortalität in den verschiedenen Mismatch-Gruppen aufgezeigt werden. Allerdings ist zu beachten, dass Howell et al. nur Patienten untersuchten, bei welchen eine reine Aortenklappenstenose diagnostiziert wurde und sich deshalb einem Ersteingriff eines Aortenklappenersatzes unterzogen.

Die hier präsentierte Untersuchung zeigt trotz einer sehr heterogenen Patientengruppe keine Erhöhung der Mortalität bei einem Patienten-Prothesen Mismatch $< 0,8 \text{ cm}^2/\text{ m}^2$. In Anbetracht der vorliegenden Studien (41, 42, 56), welche eine Erhöhung der Mortalität nachweisen, ist dieses Ergebnis überraschend. Es könnte damit begründet werden, dass in dieser Untersuchung die Grenze für ein schweres PPM mit Werten $< 0,8 \text{ cm}^2/\text{ m}^2$ recht hoch angesetzt ist. In den Studien von Pibarot (41, 42), Yap et al. (56) und Jamieson et al. (26) wurde die Grenze für ein schweres Patienten-Prothesen Mismatch bei Werten $\leq 0,65 \text{ cm}^2/\text{ m}^2$ angegeben. Zu überlegen ist auch, ob aufgrund der Wichtigkeit einer ausreichend großen Klappenöffnungsfläche diese in der Universität Düsseldorf schon frühzeitig

berücksichtigt wurde und entsprechende Maßnahmen zur Vermeidung eines Patienten-Prothesen Mismatch ergriffen wurden. Dies könnte auch die geringe Patientenzahl mit einem PPM $< 0,8 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$ erklären. Weiterhin ist zu beachten, dass die Signifikanz bei gematchten Patienten verloren geht. Dies bedeutet allerdings auch eine geringere Fallzahl, aufgrund derer das Ergebnis zustande kommt.

8. Postoperativ auftretende thrombembolische Ereignisse haben keinen Einfluss auf die Mortalität.

Mit diesem Ergebnis wurde nicht gerechnet. In der logistischen Regressionsanalyse ergab sich ein $p = 0,539$ womit gezeigt wurde, dass ein zentrales thrombembolisches Ereignis keinen Einfluss auf das postoperative Mortalitätsrisiko besitzt.

Zu einem völlig anderen Ergebnis kamen Brown et al. (3). In ihrer Studie wurde dargelegt, dass der Schlaganfall zu einer Erhöhung der Mortalität führt. Dahingegen zeigten Medalion et al. (36), dass ein postoperativ aufgetretener Schlaganfall lediglich zu einem längerem Intensivaufenthalt führte und keinen Einfluss auf die Mortalität besitzt.

Insgesamt erlitten 31 (2,4%) Patienten im postoperativen Verlauf einen Insult mit unterschiedlicher klinischer Ausprägung, wobei ein schwerwiegenden Verlauf bei 25 (2,0%) Patienten dokumentiert wurde. Der leichteste Verlauf zeigte sich in einem Fall mit einer Amaurosis fugax und im schwerwiegensten Fall mit einem apallischen Syndrom. Aus diesem Patientenkollektiv verstarben 3 (9,6%) Patienten aufgrund eines low-cardiac-output-Syndroms, davon 2 Männer und 1 Frau. Von diesen betroffenen Patienten zeigten 2 neben dem ischämischen Insult einen komplizierten postoperativen Verlauf mit akutem dialysepflichtigen Nierenversagen, Notwendigkeit der Reintubation und Beatmung. Lediglich bei einem Patienten war der Schlaganfall mit protrahierter Aufwachphase die einzige postoperative Organkomplikation. Der Patient wurde nicht beatmet und war ohne Katecholamine kreislaufstabil. Trotzdem entwickelte der Patient ein akutes low-cardiac-output-Syndrom, welchem er dann erlag.

Dieses Ergebnis hat eine große klinische Relevanz: Der chirurgische Aortenklappenersatz hat ein Risiko von 2,4% zur Entwicklung eines ischämischen Insults, dieser trägt aber nicht zur Erhöhung des postoperativen Mortalitätsrisikos bei! Mit diesem Resultat kann der operative Aortenklappenersatz auch weiterhin als Goldstandard in der Therapie von Erkrankungen der Aortenklappe bezeichnet werden.

9. Das postoperative Auftreten einer revisionspflichtigen Blutung bedeutet eine Zunahme des Mortalitätsrisikos.

Dieser Befund wurde bisher so nicht in der Literatur beschrieben. Stassano et al. (49) wie auch Medalion et al. (36) berichteten lediglich, dass eine Rezidiv-Thorakotomie aufgrund einer Blutung eine signifikante postoperative Komplikation darstellt. In der Studie von Di Eusanio et al. (14) wurde eine Revisions-Thorakotomie aufgrund einer Blutung bei 3,1% (n = 4) notwendig, wobei keine Aussage über eine darauffolgende erhöhte Mortalität gemacht wurde.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine Risikoerhöhung der Mortalität bei Eintreten einer postoperativen Blutung mit Notwendigkeit einer Rezidiv-Thorakotomie um 300%. Insgesamt 96 (7,5%) Patienten wurden aufgrund einer Nachblutung rethorakotomiert. Bei 3 (3,1%) Patienten wurde ein Gerinnungsdefekt diagnostiziert, wobei keine näheren Angaben zu diesem Defekt gemacht wurden.

Aus dem rethorakotomierten Kollektiv verstarben 15 (15,6%) Patienten, wobei 1 Patient an einem nicht definierten Gerinnungsdefekt litt und bei einem weiteren Patienten intraoperativ der Verdacht auf ein von-Willebrand-Jürgens-Syndrom gestellt wurde. 5 dieser Patienten verstarben im Multiorganversagen, 6 weitere Patienten im low-cardiac-output, 3 Patienten verstarben im hämorrhagischen Schock und bei einem Patienten blieb die Ursache unklar. Unter den Todesursachen befindet sich keine chirurgische Blutung. Diejenigen Patienten, welche im hämorrhagischen Schock verstarben, wiesen in einem Fall eine Spontanruptur der Aorta descendens, im zweiten Fall eine gastrointestinale Blutung und im dritten Fall eine Läsion der

Aorta ascendens und des linken Atriums bei Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation auf.

Die Gründe für den Anstieg der Letalität sind im Patientengut zu suchen. 60 der rethorakotomierten Patienten wiesen eine KHK auf, wovon 52 zusätzlich einer aortocoronaren Bypassoperation unterzogen wurden. Außerdem wurden diese Patienten ausschließlich in NYHA III (n = 7) und NYHA IV (n = 8) eingeteilt, was eine schwere kardiale Einschränkung bedeutet. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass besonders die Schwere der Herzinsuffizienz als auch die zusätzliche Belastung durch eine ausgedehnte zusätzliche Operation zur Myokardrevaskularisation eine Limitierung der Kompensation von weiterem operativen Stress bedeuten kann.

10. Ein postoperativ frisches myokardiales Infarktgeschehen reduziert die Überlebenswahrscheinlichkeit beträchtlich.

Die bisher veröffentlichten Studien (27, 49) geben lediglich den präoperativen Myokardinfarkt als Risikofaktor für die perioperative Mortalität an. Stassano et al. (49) fanden heraus, dass ein vorangegangener Myokardinfarkt das perioperative Mortalitätsrisiko erhöht, jedoch keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben hat. Jamieson et al. (27) konnten zeigen, dass der vorausgegangene Myokardinfarkt ein Hochrisikofaktor für die perioperative Mortalität beim Mehrfachklappenersatz mit gleichzeitiger Revaskularisation darstellt. Weiterhin hat der präoperativ stattgefundene Myokardinfarkt mit einem Alter von weniger als 90 Tagen auch Eingang in den Euro-Score (39) gefunden. Diese Patienten erhalten 2 weitere Punkte, sodass die Wahrscheinlichkeit, in die Hochrisikogruppe eingestuft zu werden, ansteigt.

Intraoperativ erlitten 4 (0,3%) Patienten einen Myokardinfarkt, lediglich 2 (50%) überlebten den intra- und postoperativen Verlauf. Im postoperativen Geschehen wurde bei 21 (1,6%) Patienten ein neu aufgetretener Myokardinfarkt diagnostiziert. Aus diesem Kollektiv verstarben 7 (33,3%) Patienten. Die Relevanz dieser Komplikation wurde auch in der logistischen Regressionsanalyse mit einem signifikanten $p < 0,0001$ verdeutlicht.

Patienten mit einem postoperativen Myokardinfarkt erlitten einen atypischen Verlauf, sodass die Tragweite erst in dieser retrospektiven Analyse in Erscheinung trat. Bei 2 Patienten wurde der stattgehabte Myokardinfarkt erst vom Gerichtsmediziner diagnostiziert, ein Patient verstarb während der notfallmäßigen Myokardrevaskularisation und ein weiterer Patient verstarb im septischen Kreislaufversagen. Zwei Patienten verstarben im low-cardiac-output und 1 Patient verstarb nach unauffälligem postoperativen Verlauf auf Normalstation an malignen Herzrhythmusstörungen bedingt durch den Myokardinfarkt.

11. Die Verschlechterung der Nierenfunktion erhöht die Mortalität.

In der hier vorliegenden Arbeit konnte eine Verschlechterung des präoperativen Nierenstatus bei 126 (9,9%) Patienten nachgewiesen werden. Aus dieser Gruppe verstarben im postoperativen Geschehen 28 (22,2%) Patienten. Es konnte herausgearbeitet werden, dass das Mortalitätsrisiko bei einer Verschlechterung des Nierenstatus um 470% erhöht ist. Es ist zu beachten, dass nur der Unterschied zwischen „keine Niereninsuffizienz“ und „Niereninsuffizienz Stadium 2 bis 5 sowie akutes dialysepflichtiges Nierenversagen“ analysiert wurde. Allerdings wurde gezeigt, dass ein außerordentlich hohes Mortalitätsrisiko solche Patienten hatten, welche im postoperativen Verlauf ein akutes dialysepflichtiges Nierenversagen entwickelten.

In der Literatur sind ähnliche Ergebnisse wiederzufinden. Jamieson et al. (27) konnten zeigen, dass ein präoperativ vorliegendes Nierenversagen ein Hochrisikofaktor für die Operationsmortalität bedeutet. Die Studie von Medalion et al. (36) wies nach, dass ein im postoperativen Verlauf neu aufgetretenes Nierenversagen zu einem längeren Intensiv- und Krankenhausaufenthalt führte. Allerdings wurde festgestellt, dass sich die Krankenhausmortalität mit zunehmendem Intensivaufenthalt erhöhte. Die Studie von Rahmanian et al. (44) konnte die steigende Mortalitätsrate bei postoperativ auftretendem dialysepflichtigen Nierenversagen veranschaulichen.

Der hier vorliegenden Studie ist zu entnehmen, dass eine Verschlechterung des Nierenstatus, insbesondere ein neu auftretendes akutes Nierenversagen, zu einem deutlichen Anstieg des Mortalitätsrisikos führt. Aufgrund der kleinen Fallzahl von 126

Patienten mit einer Verschlechterung des Nierenstatus sind jedoch weitere Untersuchungen zu empfehlen.

12. Eine postoperativ auftretende respiratorische Insuffizienz geht mit einer Verschlechterung der Prognose einher.

In dieser Studie wurde nachgewiesen, dass das Risiko eines Patienten, im postoperativen Verlauf zu versterben, bei auftretender respiratorischer Insuffizienz um mehr als 270% zunimmt.

Die Untersuchung von Medalion et al. (36) kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Es konnte nachgewiesen werden, dass ein postoperatives respiratorisches Versagen (OR 12, $p < 0.001$) mit einem Anstieg der Krankenhausmortalität einherging.

Bei den nachbeatmeten Patienten ist zu erkennen, dass eine vorbestehende COPD einen Einfluss auf die Dauer der Nachbeatmung und damit auf die Letalität besitzt. 103 (16%) Patienten, welche bereits extubiert aus dem Operationssaal übernommen wurden, waren an einer COPD erkrankt. Bei 97 (17,8%) Patienten, welche weniger als 24 Stunden nachbeatmet wurden, war eine COPD bekannt. Eine Respiratorpflicht von mehr als 24 Stunden bestand bei 22 (24,4%) Patienten mit vorbekannter COPD. Letztendlich war bei 18 (25,7%) der insgesamt 70 Patienten, welche reintubiert werden mussten, ebenfalls eine COPD bekannt.

Die Letalität bei Patienten ohne Nachbeatmung beträgt 2,8% ($n = 18$), bei Patienten mit einer weniger als 24 Stunden dauernden Respiratorpflicht 3,1% ($n = 17$) und bei Patienten mit einer länger als 24 Stunden bestehenden Beatmung beläuft sich die Letalität auf 18,9% ($n = 17$). Schon bei dieser Betrachtung wird ersichtlich, dass eine respiratorische Insuffizienz mit Notwendigkeit der Nachbeatmung zu einer Erhöhung des Mortalitätsrisikos führt. Diese Aussage wurde in der logistischen Regressionsanalyse unterstrichen.

Patienten mit pulmonaler Vorerkrankung wie der COPD haben ein erhöhtes perioperatives Mortalitätsrisiko. Diesem Umstand wird im Euro-Score Rechnung getragen, indem Patienten mit vorbestehender COPD ein Punkt hinzugerechnet wird. In dieser Studie wurde allerdings nicht untersucht, ob auch weitere pulmonale Erkrankungen wie die ventilatorassoziierte Pneumonie beim Langzeitbeatmeten oder

das Auftreten einer nosokomialen Pneumonie die Prognose weiter verschlechterte. Hierüber kann somit keine Aussage getroffen werden.

6.1. Methodenkritik

Die vorgestellte Arbeit beinhaltet die Ergebnisse nach Aortenklappenersatz unter Verwendung einer mechanischen oder biologischen Prothese. Diese als Single Center Studie durchgeführte Untersuchung ist nicht unbedingt auf Ergebnisse von Multi Center Studien (14, 31) übertragbar. Der Vorteil dieser Studie ist das sehr große Kollektiv mit 1292 Patienten.

Weiterhin handelt es sich um eine retrospektive Studie mit einer entsprechend inhomogenen Patientengruppe. Aufgrund dessen handelt es sich um eine nicht standardisierte, sondern zufällige Patientenpopulation. Diesem Nachteil wurde in der statistischen Auswertung mithilfe des Propensity-Matching-Verfahrens Rechnung getragen.

Die Inhomogenität des Patientenguts zeigt sich besonders in der Variabilität des operativen Eingriffs. Nicht nur reine Aortenklappenersätze, sondern alle unter 2.1. Studiencharakteristik aufgeführten Kombinationen wurden in die Studie mit einbezogen. Einerseits kann damit eine Aussage über Ergebnisse des isolierten Aortenklappenersatzes gemacht werden, andererseits ist eine Aussage über das zusätzliche Risiko bei Kombinationseingriffen möglich.

Die Datenerhebung aus den Patientenakten war nicht immer vollständig aufgrund fehlender Befunde. Hierzu zählen insbesondere Echokardiographie- und angiokardiographische Befunde. Allerdings ist zu beachten, dass bei Notfalleingriffen sowie klinisch instabilen Patienten nicht alle geforderten Untersuchungen durchgeführt wurden.

Desweiteren können präoperativ erfasste Untersuchungsergebnisse durch unterschiedliche Untersucher variieren. Das kann bedeuten, dass erfahrenes und geübtes Personal genauere Befunde erhebt als unerfahrenes Personal.

Ähnliches gilt für die Operateure. Ein erfahrener Operateur hat eventuell weniger intra- und postoperative Komplikationen seines Patientenkollektivs als ein noch relativ unerfahrener Operateur. Diese Vermutung ist aber kein Gegenstand der

vorliegenden Arbeit! Diese Unschärfen in der Datenerhebung müssen bei retrospektiven Untersuchungen hingenommen werden.

Die spätpostoperative Mortalität wurde nicht separat statistisch ausgewertet, da dieser Datensatz unvollständig ist. Lediglich Patienten, welche spätpostoperativ in der Klinik verstarben, wurden in der Datenbank erfasst. Somit ist eine selektive Aussage über die spätpostoperative Mortalität nicht möglich.

Für den Euro-Score konnte ein vollständiger Datensatz erhoben werden. Hierbei ist eine Divergenz zwischen erhobenem Euro-Score und tatsächlicher Überlebensrate sowie der Vorhersage des Scoringsystems ersichtlich (siehe 5. Diskussion).

7. Zusammenfassung

In der Klinik für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie der Universität Düsseldorf wurden im Zeitraum zwischen dem 01. Januar 1999 und dem 31. Dezember 2003 1328 Patienten einem Aortenklappenersatz unterzogen. 36 Patienten mussten aufgrund nicht vollständiger Daten aus der Studie ausgeschlossen werden.

Ziel der Studie war das Erörtern prä- und intraoperativer Faktoren, welche eine Prädisposition für eine technisch oder myokardial bedingte Komplikation darstellen könnten.

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 776 (60,1%) männlichen und 516 (39,9%) weiblichen Patienten mit einem Durchschnittsalter von $68,4 \pm 11,7$ Jahre zum Operationszeitpunkt.

Ein isolierter Aortenklappenersatz wurde bei 643 (49,8%) Patienten durchgeführt. Einem Aortenklappenersatz und einer gleichzeitigen Myokardrevaskularisation unterzogen sich 532 (41,2%) Patienten. Ein Mehrfachklappenersatz, das bedeutet ein Aortenklappenersatz plus ein Mitralklappen- und/ oder ein Trikuspidalklappenersatz, wurde bei 117 (9,0%) Patienten durchgeführt, wovon 34 (2,6%) noch zusätzlich einen koronaren Bypass erhielten. Ein Rezidiv-Aortenklappenersatz wurde bei insgesamt 31 (2,4%) Patienten durchgeführt, wobei einen isolierten Rezidiv-AKE 23, einen Rezidiv-AKE und ein Mehrfachklappenersatz 4, einen Rezidiv-AKE und eine Myokardrevaskularisation 3 Patienten und einen Rezidiv-AKE mit Mehrfachklappenersatz und koronarem Bypass 1 Patient erhielt.

In dieser Studie stellt die Implantation einer aortenklappentragenden Prothese eine Subpopulation dar. Dieser Eingriff wurde bei 85 (6,6%) Patienten vorgenommen. Ein klappentragendes Conduit wurde bei 80 Patienten implantiert, von denen 23 Patienten außerdem eine Myokardrevaskularisation erhielten. Weitere 5 Patienten erhielten einen Rezidiv-Klappenersatz mit gleichzeitig suprakoronarem Ersatz der Aorta ascendens.

Präoperativ befanden sich 41 (3,2%) Patienten im NYHA-Stadium I, 251 (19,4%) im Stadium II, 699 (54,1%) im Stadium III und 301 (23,3%) im Stadium IV.

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse bezüglich der perioperativen Faktoren dargestellt:

Tabelle 10: Komplikationen bei Aortenklappenersatz

Perioperative Komplikationen	Patientenzahl	Prozent
Intraoperative Letalität	14	1,1
Frühpostoperative Letalität	54	4,2
Spätpostoperative Letalität	19	1,5
Thrombembolie	31	2,4
Intraoperative Blutung	37	2,9
Postoperative Blutung	96	7,5
Postoperativer Myokardinfarkt	21	1,6
Verschlechterung Nierenstatus	126	9,9
Respiratorische Insuffizienz	70	5,5

Aufgrund der hier aufgeführten Daten stellen nicht-elektive Eingriffe die Hochrisikogruppe für den operativen AKE dar. Somit sollte frühzeitig operiert werden, um die Mortalität zu senken. Der notwendige Aortenklappenersatz darf nicht hinausgezögert werden!

Das Auftreten einer revisionspflichtigen Blutung zählt zu den chirurgisch bedingten Hochrisikofaktoren.

Weiterhin stellte sich heraus, dass das Patientenalter kein signifikanter Risikofaktor für die frühpostoperative Mortalität darstellt. Dem ist zu entnehmen, dass ein hohes Alter keine Kontraindikation für einen elektiven Aortenklappenersatz darstellt.

Es konnte herausgefunden werden, dass eine akute Endokarditis kein Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität darstellt und somit die Operationsindikation frühzeitig gestellt werden sollte.

Daneben wurde gezeigt, dass zur Prognoseeinschätzung des operativen Aortenklappenersatzes ein schärferes Scoringssystem herausgearbeitet werden sollte. Der hier verwendete Euro-Score war für die Einschätzung der frühpostoperativen Mortalität zu ungenau.

Der Klappentyp ließ einen signifikanten Trend erkennen, d.h. je höher das Patientenalter, umso mehr biologische Aortenklappenprothesen werden implantiert. Die hier retrospektiv erhobenen Daten zeigen, dass die Implantation einer mechanischen Prothese die Mortalität beim alten Patienten deutlich senkt im Vergleich zur Implantation einer biologischen Aortenklappenprothese.

Weiterhin wurde ein Trend für die Länge der Aortenabklemmzeit als Risikofaktor für die perioperative Mortalität herausgefunden.

Das Patienten-Prothesenmismatch zeigt lediglich im Gesamtkollektiv eine signifikante Rolle. Nach Patientenmatching verliert diese ihre Signifikanz, woraus hervorgeht, dass das Patienten-Prothesenmismatch den Einfluß verliert, welcher theoretisch erwartet wurde.

Durch das Auftreten eines ischämischen Insults im perioperativen Verlauf wird das Mortalitätsrisiko nicht erhöht.

Das Mortalitätsrisiko wird durch das postoperative Auftreten eines Myokardinfarktes und einer Verschlechterung des Nierenstatus stark erhöht.

Concludierend ist aufgrund der vorgelegten Studie der chirurgische Aortenklappenersatz auch weiterhin als der Goldstandard in der Therapie von Aortenklappenerkrankungen anzusehen.

8. Abstract

Goldstandard chirurgischer Aortenklappenersatz

Hintergrund:

Immer häufiger wird beim multimorbiden Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter die Indikation zum interventionellen Aortenklappenersatz gestellt.

Als Beitrag zur hierdurch entfachten Diskussion erfolgte eine retrospektive Erhebung zur Diskriminierung der Hochrisikogruppe, zur Identifizierung der chirurgischen Fallstricke und zum Risikobeitrag des jeweils verwendeten Prothesentyps.

Patientengut und Methodik:

Im Zeitraum vom 01. Januar 1999 bis zum 31.12.2003 wurden in unserer Klinik 1292 konsekutive Patienten einem AKE unterzogen.

643 Patienten erhielten einen isolierten AKE (189 bio.; 454 mech.), 532 Patienten neben dem AKE eine Myokardrevaskularisation (235 bio.; 297 mech.). Ein Mehrfachklappenersatz oder eine Korrektur der Mitral- und/ oder der Trikuspidalklappe erhielten 117 Patienten, wovon 34 Patienten zusätzlich einer Myokardrevaskularisation unterzogen wurden. Von diesen 117 Patienten erhielten 4 einen Rezidiv-AKE. Ein isolierter Rezidiv-AKE wurde bei 23 Patienten (5 bio.; 18 mech.) durchgeführt.

Das Durchschnittsalter der Kohorte zum Operationszeitpunkt betrug 68,4 Jahre \pm 11,7 Jahre. Der Euro-Score ergab bei 865 Patienten einen Wert \geq 6 Punkte (Hochrisikogruppe).

In 1095 Fällen erfolgte eine Elektivoperation, in 148 Fällen bestand eine dringliche Operationsindikation. In 49 Fällen wurde eine Notfalloperation durchgeführt.

Ergebnisse:

Insgesamt verstarben 87 Patienten (6,7%), 14 intraoperativ (davon 2 Rezidiv-AKE) und 73 postoperativ (davon 54 frühpostoperativ).

Eine Rezidiv-Thorakotomie bei postoperativ aufgetretener Blutung war bei 96 (7,5%) Patienten notwendig.

Statistisch signifikante Risikofaktoren für die Mortalität waren Dringlichkeit der Operation, das postoperative Auftreten einer revisionspflichtigen Blutung, ein

postoperativer akuter Myokardinfarkt, eine Verschlechterung des präoperativen Nierenstatus sowie eine postoperative respiratorische Insuffizienz.

Das Geschlecht und der BMI zeigen lediglich einen Trend für die Zunahme der Mortalität in der Einzelauswertung mit einem $p < 0,1$. In der Simultanauswertung ist für diese Faktoren sowie den Rezidiv-AKE kein statistischer Zusammenhang mehr nachweisbar.

Keine Risikofaktoren für die Zunahme der Mortalität waren das Patientenalter, eine akute Endokarditis sowie ein postoperatives zentrales thrombembolisches Ereignis. Der Euro-Score erwies sich für die Risikoeinschätzung beim operativen Aortenklappenersatz als nicht ausreichend.

Zusammenfassung:

Nicht-elektive Eingriffe stellen die Hochrisikogruppe für den operativen AKE dar. Der chirurgisch bedingte Hochrisikofaktor ist die revisionspflichtige Blutung. Postoperative Risikofaktoren sind der akute Myokardinfarkt, die respiratorische Insuffizienz und eine negative Änderung des präoperativen Nierenstatus.

Der Klappentyp zeigt einen signifikanten Trend. Mit ansteigendem Patientenalter werden vermehrt biologische Aortenklappenprothesen implantiert. Aufgrund der hier erhobenen Daten senkt die Implantation einer mechanischen Prothese die Mortalität beim alten Patienten deutlich.

Ein Trend wurde für die Aortenabklemmzeit herausgefunden. Das bedeutet, dass nicht zu schnell operiert werden sollte um Fehler zu vermeiden. Ein zügiges Arbeiten könnte das Risiko senken – die goldene Mitte zwischen schnellen und gründlichen Arbeiten muss gefunden werden.

Um die Mortalität zu senken sollte frühzeitig operiert werden! Eine Herausögerung des AKE ist zu vermeiden. Der chirurgische AKE ist als Goldstandard in der Therapie von Aortenklappenerkrankungen etabliert.

9. Anhang

9.1. Glossar

AA	Absolute Arrhythmie
ACB	Aortocoronarer Bypass
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
ANV	Akutes Nierenversagen
AS	Aortenklappenstenose
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
bio.	Biologisch
BMI	Body Mass Index
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
d.h.	dass heißt
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPR	Cardiopulmonary resuscitation
EK	Erythrozytenkonzentrate
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
Echo	Echokardiografie
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IABP	Intraaortale Ballon-Gegenpulsation
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
KHK	Koronare Herzkrankheit
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
mech.	mechanisch
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MKE	Mitralklappenersatz
NYHA	New York Heart Association

OP	Operation
Pat.	Patient/ Patienten
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
Pkey	Personal Key
PPM	Patienten-Prothesen Mismatch
Re-OP	Rezidiv-Operation
ROC	Receiver-operateur-Charakteristik
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
u.a.	unter anderem
VHF	Vorhofflimmern
Z.n.	Zustand nach

9.2. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1	Durchgeführte Eingriffe und Mortalität.
Tabelle 2	Geschlechterverteilung
Tabelle 3	Altersverteilung
Tabelle 4	Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose (aus „Bildgebende Kardiodiagnostik“ Thelen M, Seite 157)
Tabelle 5	Ermittelte Werte aus der Lävokardiographie
Tabelle 6	Vorerkrankungen
Tabelle 7	Ursachen der intraoperativen Mortalität
Tabelle 8	Ursachen der frühpostoperativen Mortalität
Tabelle 9	Ursachen der spätpostoperativen Mortalität
Tabelle 10	Ergebnisse zur Komplikationsrate bei Aortenklappenersatz
Abbildung 1	Position der implantierten Aortenklappenprothese Quelle: Metronic GmbH
Abbildung 2	Ein Modell einer von A. Starr und M. L. Edwards entwickelten Aortenklappe.

Quelle: Edwards Lifesciences

- Abbildung 3 SJM Regent™ Mechanische Herzklappe, Doppelflügelprothese.
Quelle: St. Jude Medical GmbH
- Abbildung 4 Biologische Aortenklappenprothese Carpentier Edward Perimount.
Quelle: Edwards Lifesciences
- Abbildung 5 Studiencharakteristik: Verteilung der durchgeführten Operationen.
- Abbildung 6 Operations-Alter.
- Abbildung 7 Präoperativer klinischer Schweregrad der Patienten nach NYHA-Klassifikation.
- Abbildung 8 Präoperative Hauptdiagnosen.
- Abbildung 9 Stammdatenblatt.
- Abbildung 10 Präoperatives Datenblatt.
- Abbildung 11 Intraoperatives Datenblatt.
- Abbildung 12 Postoperatives Datenblatt.
- Abbildung 13 Häufigkeitsverteilung der durchgeführten Operationen bei frühpostoperativ Verstorbenen.
- Abbildung 14 Mortalitätshäufigkeit der Gesamtpopulation sowie bei Vorliegen einer Endokarditis.
- Abbildung 15 Prozentuale Verteilung der Patienten im Euro-Score.
- Abbildung 16 Gegenüberstellung der erwarteten und der tatsächlich eingetretenen Mortalität.
- Abbildung 17 Implantationshäufigkeit von biologischen und mechanischen Klappen in Abhängigkeit vom Lebensalter.
- Abbildung 18 Verlaufsänderung des Nierenstatus bei präoperativ nierengesunden Patienten.
- Abbildung 19 Verlaufsänderung des Nierenstatus bei präoperativ vorliegender chronischer Niereninsuffizienz Stadium 2.
- Abbildung 20 Verlaufsänderung des Nierenstatus bei präoperativ vorliegender akuter dialysepflichtiger Niereninsuffizienz.
- Abbildung 21 Übersicht der respiratorischen Insuffizienz

9.3. Literaturverzeichnis

1. Bache E de
Gebietsleiterin Herzklappen Cardiac Surgery
Medtronic GmbH
Emanuel-Leutze-Str. 20, 40547 Düsseldorf

2. Bender R, Lange S
Was ist der p-Wert?
Dtsch. Med. Wschr. 2001; 126: T39–T40

3. Brown JM et al.
Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: Changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database.
J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 137:82-90.

4. Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung Herzchirurgie
Bundesauswertung 6.0 2003
Kombinierte Koronar- und Aortenklappenchirurgie.
http://www.bqs-outcome.de/2003/ergebnisse/leistungsbereiche/komb_koronar_aortenklappenchirurgie/buaw60/bu_KombKoronarAorten_60.pdf.

5. Carpentier-Edwards PERIMOUNT Aortic Pericardial Bioprosthesis
Clinical Communiqué, 20-year Results.
US IDE Centers.

6. Cohn LH, Edmunds LH Jr
Cardiac Surgery in the Adult
Second Edition 2003: 3-29.
<http://cardiacsurgery.ctsnetbooks.org/cgi/content/full/2/2003/3?ck=nck>

7. Cohn LH, Edmunds LH Jr
Cardiac Surgery in the Adult
Second Edition 2003: 791-810.
<http://cardiacsurgery.ctsnetbooks.org/cgi/content/full/2/2003/791?ck=nck>
8. Cohn LH, Edmunds LH Jr
Cardiac Surgery in the Adult
Second Edition 2003: 811-824.
<http://cardiacsurgery.ctsnetbooks.org/cgi/content/full/2/2003/811?ck=nck>
9. Cohn LH, Edmunds LH Jr
Cardiac Surgery in the Adult
Second Edition 2003: 825-856.
<http://cardiacsurgery.ctsnetbooks.org/cgi/content/full/2/2003/825?ck=nck>
10. Cohn LH, Edmunds LH Jr
Cardiac Surgery in the Adult
Second Edition 2003: 857-866.
<http://cardiacsurgery.ctsnetbooks.org/cgi/content/full/2/2003/857?ck=nck>
11. Cohn LH, Edmunds LH Jr
Cardiac Surgery in the Adult
Second Edition 2003: 867-888.
<http://cardiacsurgery.ctsnetbooks.org/cgi/content/full/2/2003/867?ck=nck>
12. Cohn LH, Edmunds LH Jr
Cardiac Surgery in the Adult
Second Edition 2003: 889-898.
<http://cardiacsurgery.ctsnetbooks.org/cgi/content/full/2/2003/889?ck=nck>
13. Daniel WG et al.
Leitlinie Klappenvitien im Erwachsenenalter.

- Clin Res Cardiol 95:620-641 (2006).
14. Di Eusanio M et al.
Aortic Valve Replacement: Results and predictors of mortality from a contemporary series of 2256 patients.
The Journal of Thoracic and Cardiovasculr Surgery 2011; 141 (4): 940-947.
 15. Duden - Deutsches Universalwörterbuch
6., überarbeitete Auflage Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich: Dudenverlag 2007.
 16. Edwards Lifesciences Deutschland GmbH
Edisonstr. 6, 85716 Unterschleißheim
www.edwards.com/Europe.
 17. Ennker J, Bauer S, Konertz W
Checkliste Herzchirurgie.
1. Auflage Stuttgart: Thieme Verlag 2002; S 1, 143-153, 197-202, 211-220.
 18. Frilling B, von Renteln-Kruse W, Rieß FC
Evaluation of Operative Risk in Elderly Patients Undergoing Aortic Valve Replacement: The Predictive Value of Operative Risk Scores.
Cardiology 2010; 116: 213-218.
 19. Geißler JG, Schlensak C, Südkamp M, Beyersdorf F
Herzklappenchirurgie heute: Indikationsstellung, OP-Technik und ausgewählte Aspekte der Nachsorge bei erworbenen Herzklappenvitien.
Deutsches Ärzteblatt Int 2009; 106(13): 224-34.
 20. Graf E
The propensity score in the analysis of therapeutic studies.
Biometrical J, 1997; 39: 297-307.

21. Hamm CW
Diagnostische Herzkatheteruntersuchung.
Clin Res Cardiol 97:475-512 (2008).
22. Hasdai D et al.
Acute coronary syndroms in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes.
European Heart Journal 2003; 24, 623-629.
23. Herold, Innere Medizin
Ausgabe 2005: Herold; S 123-126, 142-147, 171-177.
24. Horstkotte D
Klinik, Diagnostik und Therapie der valvulären Aortenstenose
Wann ist der richtige Zeitpunkt für den Klappenersatz?
Cardiovasc 2004; 4(6): 18-23.
25. Howell NJ et al.
Patient-Prosthesis Mismatch in Patients with Aortic Stenosis Undergoing Isolated Aortic Valve Replacement Does Not Affect Survival.
Ann Thorac Surg 2010; 89: 60-4.
26. Jamieson WRE et al.
Effect of Prosthesis-Patient Mismatch on Long-Term Survival with Aortic Valve Replacement: Assessment to 15 Years.
Ann Thorac Surg 2010; 89: 51-9.
27. Jamieson WRE et al.
Risk Stratification for Cardiac Valve Replacement. National Cardiac Surgery Database.
Ann Thorac Surg 1999; 67: 943-51.

28. Johann K
Salesmanager Cardiology
St. Jude Medical GmbH, Postfach 5549, 65730 Eschborn.

29. Kalavrouziotis D et al.
The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroScore) is not appropriate for withholding surgery in high-risk patients with aortic stenosis: a retrospective cohort study.
Journal of Cardiothoracic Surgery 2009, 4:32.

30. Kobayashi KJ et al.
EuroScore Predicts Short- and Mid-Term Mortality in Combined Aortic Valve Replacement and Coronary Artery Bypass Patients.
J Card Surg 2009; 24: 637-643.

31. Levy F et al.
Aortic Valve Replacement for LowFlow/ Low-Gradient Aortic Stenosis. Operative Risk Stratification and Long-Term Outcome: A European Multicenter Study.
Journal of the American College of Cardiology 2008; 51 (15): 1466-1472.

32. Malaisrie SC et al.
Contemporary Perioperative Results of Isolated Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis.
Ann Thorac Surg 2010; 89: 751-7.

33. Mannebach H
Herz in Reparatur. Vom EKG bis zum Stent – Highlights in der Medizin.
NZZ Folio 1997; 02/ 97
<http://www.nzzfolio.ch/www/d80bd71b-b264-4db4-afd0-277884b93470/showarticle/7de2f284-1a16-47e7-ae06-15643a1303e1.aspx>

34. Marquez et al.
Comparative Hydrodynamic Evaluation of Bioprosthetic Heart Valves.
Journal of Heart Valve Disease 2001; 10: 802-811.
35. McGriffin DC et al.
An analysis of risk factors for death and mode-specific death after aortic valve replacement with allograft, xenograft and mechanical valves.
J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106(5): 895-911.
36. Medalion B et al.
Aortic Valve Replacement for Octogenarians: Are Small Valves Bad?
Ann Thorac Surg 1998; 66: 699-706.
37. Misfeld M
Die Aortenklappenchirurgie – gestern, heute und morgen.
Focus Mul 23, Heft 2 (2006); Zeitschrift für Wissenschaft, Forschung und Lehre an der Universität zu Lübeck; S 82-89.
38. Mortasawi A et al.
Kurz- und Langzeitergebnisse des Aortenklappenersatzes bei 80- und über 80-Jährigen.
Herz 2001; 26: 140-8.
39. Nashef SAM et al.
European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE).
European Journal of Cardio-thoracic Surgery 16 (1999); 9-13.
40. Parsons LS, Ovation Research Group, Seattle
WA Reducing Bias in a Propensity Score Matched-Pair Sample Using Greedy Matching Techniques.
www2.sas.com/proceedings/sugi29/165-29.pdf.

41. Pibarot P et al.
Hemodynamic and Clinical Impact of Prosthesis-Patient Mismatch in the Aortic Valve Position and Its Prevention.
Journal of the American College of Cardiology 2000; 36 (4): 1131-1141.

42. Pibarot P et al.
Patient-Prosthesis Mismatch and the Predictive Use of Indexed Effective Orifice Area: Is it Relevant?
Cardiac Surgery Today 2003; 1 (2): 43-51.

43. Produktkatalog CSD, 2005
St. Jude Medical GmbH

44. Rahmanian PB et al.
Logistic risk model predicting postoperative renal failure requiring dialysis in cardiac surgery patients.
European Journal of Cardio-thoracic Surgery xxx (2011) xxx – xxx.

45. Regal W, Nanut M
Die Kugel im Käfig (Narrenturm 133).
Ärzte Woche, 22. Jahrgang Nr. 11, 2008.

46. Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J
Basislehrbuch Innere Medizin.
3. Auflage München – Jena: Urban Fischer 2004; S 123-126, 153-161.

47. Shellock
Prosthetic Heart Valves and Annuloplasty Rings: Assessment of Magnetic Field Interactions, Heating and Artifacts at 1.5 Tesla.
Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2001; 3(4): 317-324.

48. Skipper NC et al.
Assessment of EuroScore in Patients Undergoing Aortic Valve Replacement.
J Card Surg 2011; 26: 124-129.
49. Stassano P et al.
Aortic Valve Replacement and Coronary Artery Surgery: Determinants Affecting Early and Long-Term Results.
Thorac Cardiovasc Surg 2006; 54: 521-527.
50. Statistisches Bundesamt Deutschland
Lebenserwartung in Deutschland, Durchschnittliche und fernere Lebenserwartung nach ausgewählten Altersstufen 2007/ 09.
www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Bevoelkerung/GeburtenSterbefaelle/Tabellen/Content50/LebenserwartungDeutschland,templated=renderPrint.psml.
51. Thelen M, Erbel R, Kreitner KF, Barkhausen J
Bildgebende Kardiagnostik.
1. Auflage Stuttgart: Thieme Verlag 2007; S 34-66, 157-172.
52. Wahrig
Synonymwörterbuch.
5. Auflage: Wissen Media Verlag, Bertelsmann Lexikon 2006.
53. Weir MR et al.
Acute Kidney Injury following Cardiac Surgery: Role of Perioperative Blood Pressure Control.
Am J Nephrol 2011; 33: 438-452.

54. Wendt D et al.
Society of Thoracic Surgeons Score is Superior to the EuroSCORE
Determining Mortality in High Risk Patients Undergoing Isolated Aortic Valve
Replacement.
Ann Thorac Surg 2009; 88: 468-75.
55. Wichmann M
Key Account/ Project Manager
ATS Medical GmbH
Nürnberger Str. 9-11, 10789 Berlin
56. Yap CH et al.
Prosthesis-Patient Mismatch is Associated with Higher Operative Mortality
Following Aortic Valve Replacement.
Heart, Lung and Circulation 2007; 16 (4): 260-264.

10. Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. med. B. Korbmacher für die Überlassung dieses Themas und für die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten. Außerdem möchte ich mich recht herzlich bei Prof. Dr. J. D. Schipke bedanken, der mich in einer glücklichen Fügung mit Prof. Dr. med. B. Korbmacher bekannt machte und mir während der Arbeit immer wieder neue Denkanstöße und Sichtweisen gab. Weiterhin gilt mein herzlicher Dank Herrn J. Kunert, welcher mir bei der Erstellung der Access-Datenbank sehr hilfreich war. Ohne seinen unermüdlichen Einsatz und seine Ermutigung zum selbstständigen Arbeiten wäre mir das Denken eines Computers weiterhin ein Rätsel. Ebenso gilt mein Dank Dipl.-Math. Dr. D. Hafner, der mir mit der statistischen Analyse der Daten sehr geholfen hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Mutter D. Breitreutz, die mir das Medizinstudium ermöglichte. Außerdem gilt mein Dank meinem Verlobten O. van der Wal, der mich mit seiner unendlichen Geduld beim Anfertigen dieser Arbeit unterstützt hat.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Freunden F. Wiesmann und S. Raschke für ihre mentale Unterstützung bedanken.