

Herzchirurgische Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinikum Grosshadern
Direktor: Prof. Dr. med. Bruno Reichart

**Retrospektive Analyse potentieller Beeinflussungsmodelle auf die
Reoperationsrate nach mechanischem und biologischem
Herzklappenersatz**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Simon Bernd Pingel
aus
Würzburg
2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med Peter Lamm

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Karl-Hans Englmaier

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. hc. M. Reiser,
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 22.10.2009

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Zielsetzung	8
2. Geschichte der Herzchirurgie	9
3. Patientenversorgung in der Herzchirurgischen Abteilung des Klinikums Augustinum ..	11
4. Einteilung der Herzklappen	12
4.1 Mechanisch	12
4.2 Biologisch	13
4.2.1 Homografts.....	13
4.2.2 Xenografts.....	14
4.3 Teflon-Patch	16
4.4 Indikationen für Klappenersatz	17
4.4.1 Aortenklappenersatz	17
4.4.2 Mitralklappenersatz	20
4.5 Operationstechniken	24
4.5.1 Aortenklappenersatz	24
4.5.2 Mitralklappenersatz	25
5. Datenerfassung	27
5.1 Methodik und Material	27
5.2 Definitionen	27
5.3 Statistik	27
6. Resultate	29
6.1 Präoperative Variablen	29
6.1.1 Demographie	29
6.1.2 Risikofaktoren und Medikation	31
6.1.2.1 Herzglykoside	31
6.1.2.2 Betablocker	34
6.1.2.3 andere Antiarrhythmika	34
6.1.2.4 Thrombozytenaggregationshemmer	34
6.1.2.5 Diuretika	35
6.1.2.6 Vasodilatoren	36
6.1.2.7 Kalziumantagonisten	36
6.1.2.8 Antihypertonika	36
6.1.2.9 Antikoagulation	37
6.1.2.10 ACE-Hemmer	37
6.1.2.11 andere Medikamente	37
6.1.2.12 familiäre Disposition	38

6.1.2.13	Hyperlipoproteinämie	38
6.1.2.14	Arterielle Hypertonie	39
6.1.2.15	Nikotinabusus	40
6.1.2.16	Diabetes Mellitus	40
6.1.2.17	Hyperurikämie	40
6.1.2.18	Adipositas	40
6.1.2.19	Infarkte	41
6.2	Peri- und postoperativer Verlauf	41
6.2.1	Klappenart und Operationstechnik	41
6.2.1.1	Kunstklappen	41
6.2.1.2	Xenografts	42
6.2.1.3	Klappenplasik	43
6.2.1.4	Aortenklappenersatz	43
6.2.1.5	Mitralklappenersatz	44
6.2.1.6	Teflon-Patch	44
6.2.2	Operationsdauer	45
6.2.2.1	Bypasszeit	45
6.2.2.2	Aortenabklemmzeit	46
6.2.2.3	LVEF	47
6.3	Postoperative Resultate	48
6.3.1	Intensivtage	48
7.	Diskussion	49
7.1	Präoperative Variablen	50
7.1.1	Demographie	50
7.1.1.1	Alter	50
7.1.1.2	Geschlecht	50
7.1.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	51
7.1.2.1	Hyperlipoproteinämie	51
7.1.2.2	Arterielle Hypertonie	51
7.1.2.3	Nikotinabusus	51
7.1.2.4	Diabetes Mellitus	52
7.1.2.5	Präoperativer Myokardinfarkt	52
7.1.2.6	LVEF	53
7.1.2.7	Familiäre Disposition	53
7.2	Klappenart	53
7.2.1	Kunstklappen	53
7.2.2	Biologische Herzklappen	55

7.2.3 Aortenklappenersatz	56
7.2.4 Mitralklappenersatz	56
7.3 Pledget	57
7.4 Schlussbemerkung und Ausblick	57
8. Zusammenfassung	58
Abkürzungen, Glossar	60
Abbildungs-, Grafik- und Tabellenverzeichnis	63
Literaturverzeichnis	65
Danksagung	70
Lebenslauf	71

Abbildungsverzeichnis:

Abb. 2.1:	Operationssaal um 1950	9
Abb. 4.1:	Verwendete mechanische Herzklappen im Augustinum der Firma St. Jude	12
Abb. 4.2:	Verwendete mechanische Herzklappen im Augustinum der Firma Edwards	13
Abb. 4.3:	Biologische Herzklappen des Klinikums Augustinums: Modell Perimount für Aorten- und Mitralposition der Firma Carpentier-Edwards	15
Abb. 4.4.a:	Pledget präoperativ, bereits auf Nachtmaterial gespannt	16
Abb. 4.4 b:	Pledget intraoperativ bei Aortenklappennaht	16
Abb.4.5.:	Patienten-Management mit Aortenklappenstenose	19
Abb.4.6.:	Patientenmanagement mit Mitralklappenstenose	21
Abb.4.7.:	Patientenmanagement bei Mitralklappeninsuffizienz	23
Abb.4.8 a-f	Aortenklappenersatz, intraoperativ	24-25
Abb. 4.9:	Original anteriores Mitralklappensegel nach Explantation bei Mitralinuffizienz Grad III	26

Grafikverzeichnis:

Grafik 6.1:	Altersverteilung Erst- und Zweitoperation	29
Grafik 6.2:	Altersverteilung des Patientenkollektivs	30
Grafik 6.3:	Geschlechtsverteilung	30
Grafik 6.4:	Patienten mit Herzglykosideinnahme	31
Grafik 6.5:	Patienten mit Betablocker	34
Grafik 6.6:	Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmern	35
Grafik 6.7:	Patienten mit Diuretikaeeinnahme	35
Grafik 6.8:	Patienten mit Kalziumantagonisten	36
Grafik 6.9:	Patienten mit ACE-Hemmer	37
Grafik 6.10:	Patienten mit familiärer Disposition	38
Grafik 6.11:	Patienten mit Risikofaktor Hyperlipidämie	39
Grafik 6.12:	Patienten mit Risikofaktor Hypertonie	39
Grafik 6.13:	Patienten mit Diabetes Mellitus	40
Grafik 6.14:	Patienten mit Adipositas (BMI > 25 kg/m ²)	41

Grafik 6.15:	Patienten mit Kunstklappenersatz	42
Grafik 6.16:	Patienten mit Biologischer Herzklappe	42
Grafik 6.17:	Patienten mit Klappenplastik	43
Grafik 6.18:	Patienten mit Aortenklappenersatz	44
Grafik 6.19:	Patienten mit Mitralklappenersatz	44
Grafik 6.20:	Patienten mit Pledgets	45
Grafik 6.21:	Durchschnittliche Bypasszeit in min	45
Grafik 6.22:	Durchschnittliche Aortenabklemmzeit in min	46
Grafik 6.23:	Durchschnittliche Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) in %	47
Grafik 6.24:	Durchschnittliche Intensivliegezeiten in Tagen (d)	48

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 6.1:	Alter (vollendete Lebensjahre)	30
Tabelle 6.2:	präoperative Variablen	32
Tabelle 6.3:	Odds Ratio (OR) und p-Werte	33
Tabelle 6.4:	Bypasszeit in Minuten	46
Tabelle 6.5 :	Aortenabklemmzeit in Minuten	46
Tabelle 6.6:	LVEF in %	47
Tabelle 6.7:	Intensivverweildauer in Tagen	48
Tabelle 7.1:	Lebensalter im Vergleich	50
Tabelle 7.2:	Hyperlipoproteinämie(HLP), art.Hypertonie(HTN), Nikotinabusus, Diabetes Mellitus präoperativ im Vergleich	52
Tabelle 7.3:	präoperativer Myokardinfarkt	52

1. Einleitung und Zielsetzung

Bei Herzklappenfehlern wird zwischen angeborenen und erworbenen Vitien unterschieden. 0,8% der Neugeborenen werden mit einem Herzklappenfehler geboren. Erworbene Vitien weisen infektiöse-, immunologische-, ischämische-, traumatische- oder degenerative Ursachen auf. Man unterscheidet dabei Stenosen, d.h. Verengungen der Herzklappen, von Insuffizienzen, d.h. Schlussunfähigkeiten. Betroffen sind meist die Klappen des linken Herzens, die Mitralklappe und die Aortenklappe. Die chirurgische Sanierung des Vitiums, sei es durch Durchführung eines Herzklappenersatzes oder durch eine Rekonstruktion der fehlerhaften Herzklappe, stellt oftmals die einzig verfügbare Therapie für die betroffenen Patienten dar. Dies ist auch in der operativen Jahresstatistik der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz und Gefäßchirurgie ersichtlich.

Von den ca. 100 000 Eingriffen, die mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine 2005 in Deutschland durchgeführt wurden, war jeder dritte Eingriff entweder ein Herzklappenersatz oder ein Herzklappenersatz, der in Kombination mit einer aortokoronaren Bypassoperation durchgeführt wurde. Bei 65% dieser Eingriffe war die Aortenklappe beteiligt - bei 25% die Mitralklappe.

Beim Austausch einer Herzklappe stehen im Prinzip zwei Möglichkeiten zur Auswahl, entweder der Einsatz eines mechanischen Klappentyps oder die Wahl einer biologischen Herzklappe. Jeder dieser Klappentypen weist Vor- und Nachteile auf, welche sich auf die Haltbarkeit und Komplikationsrate auswirken und somit letzten Endes auch auf die Reoperationsrate. Ein wiederholter Klappenaustausch ist nicht nur eine zusätzliche Belastung für den Patienten sondern birgt erneut die selben Risiken, die bei einem Eingriff am offenen Herzen zu tragen sind.

Das Ziel dieser Dissertation war es, Risikofaktoren zu isolieren, die Einfluss auf einen erneuten Herzklappenersatz nach einer stattgefundenen Herzklappenoperation ausüben, um dadurch eventuelle Möglichkeiten zu finden Reoperationen zu vermeiden und die Überlebenszeit der Patienten letzten Endes zu verlängern. Im Speziellen wurde der mögliche Einfluss der Klappenimplantationstechnik, insbesondere die Verwendung von Teflon-Patches auf die postoperative Standzeit der jeweiligen Prothesen untersucht.

2. Geschichte der Herz- und Herzklappenchirurgie

Den Beginn der modernen Herzchirurgie zu benennen ist sicherlich nicht einfach, eine Möglichkeit wäre das Jahr 1896, als Ludwig Rehm eine Herznaht gelang. Es folgten einige erfolgreiche Eingriffe, wie die erfolgreiche Operation eines Herzwandaneurysmas (Sauerbruch 1931) oder der Verschluss eines persistierenden Ductus Botalli (Frey 1931).

Weitere Meilensteine der Herzchirurgie waren die erste Mitralklappensprengung (Cuttler 1923), der erste Rechtsherzkatheter im Selbstversuch von Werner Forssmann (1929), der Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (Gibbon 1954), die 1962 durchgeführte Koronarangiographie von M. Sones, die Benutzung der Brustwandarterien Arteriaie mammaria interna sinistra/dextra als Bypassquelle („LIMA“-„RIMA“-Bypass, Kolesov 1964), der erste Venenbypass (Favaloro 1967) oder die erste Herztransplantation (Bernard 1968).

Abb. 2.1: Operationssaal um 1950



Die eigentliche Ära des Herzklappenersatzes begann 1960 als Dwight Harken die erste Käfig- Ball- Prothese in Aortenposition (Harken 1960) und Albert Starr in Mitralposition (Starr 1961) implantierten. Die Partnerschaft von Albert Starr und M. Lowell Edwards brachte den Herzklappenersatz einen Schritt weiter, als M. Lowell Edwards die Edwards- Laboratorien in Kalifornien gründete. Aus der Entwicklungsabteilung dieser Laboratorien stammten bekannte Erfinder von Herzklappenprothesen wie Don Shiley und Warren Hancock. In Bezug auf das Design der Klappen werden drei wichtige Abschnitte in der Geschichte der Kunststoffprothesen unterschieden. Der erste Abschnitt war durch die Käfig- Ball Prothesen, der zweite durch die Kippscheibenprothesen und der dritte und letzte Abschnitt durch die Zweiflügel-Prothesen gekennzeichnet. Die erste Käfig- Ball Prothese, die Starr- Edwards Prothese, wurde 1960 eingeführt.

Limitierende Eigenschaften aller Käfig- Ball Prothesen sind Turbulenz und zentrale Obstruktion, so dass deren Verwendung aufgrund ihrer hohen transvalvulären Druckgradienten und Thrombogenität verlassen wurde. Die erste Kippscheibenprothese, die Wada- Cutter Prothese, wurde 1966 eingeführt. Die Kippscheibenprothese kommt in ihrer Charakteristik der nativen Herzklappe wesentlich näher (Björk 1992). Diese Prothese gewährt zwar einen zentralen Fluss, zeigt jedoch kein homogenes Flussprofil wie die native Herzklappe. Bedingt wird dieses Problem durch das Flächenverhältnis zwischen der großen und kleinen Öffnung sowie dem Neigungswinkel der Kippscheibe (Sabbah 1980). 1977 führte St. Jude Medical die erste Zweiflügel- Prothese ein (Björk 1992). Sie besitzt zwei halbkreisförmige Flügel, welche in geöffneter Position ein relativ turbulenzfreies und homogenes Flussprofil ermöglichen, das der Hämodynamik der natürlichen Herzklappe am ehesten entspricht. Die Tatsache, dass auch Prothesen mit kleineren Durchmessern implantiert werden konnten und die optimale Hämodynamik führten dazu, dass die Doppelflügel-Prothesen zunehmend weltweit allgemeine Anerkennung fanden. Das neue Design brachte aber auch Nachteile mit sich. Die Wahrscheinlichkeit von Thrombenbildung und Abnutzungserscheinungen war aufgrund der vier Scharniere größer. Als Schwachpunkt der Doppelflügel-Prothese wird eine designbedingte Regurgitation angesehen (Bondar 1995).

Nur kurze Zeit nach Erscheinen der ersten mechanischen Herzklappen folgten die biologischen Klappentypen. Mit diesen neuen biologischen Herzklappen wollte man die Blutungs- und Thrombogenitätsrisiken in den Griff bekommen. So implantierte 1965 Binet eine gecksilberfixierte Schweineperikardklappe, ein Jahr später folgte O'Brien mit einem Aortenklappenxenograft. Ebenfalls bekannt wurde Carpentier durch einen Aortenklappenersatz mittels Xenograft (1968). Schwierige Fixierbarkeit und begrenzte Haltbarkeit führten im Laufe der Zeit zu einer Vielzahl von Klappentypen, etabliert haben sich Herzklappen von Rindern- wie Schweinen, aber auch Homografts (Klappen von menschlichen Spendern) gehören mit zum Repertoire des biologischen Klappenersatzes. Zur Komplettierung gibt es all diese Klappentypen mittlerweile als „gestentete“ (mit Ring zur besseren Fixierung und leichteren Implantation) oder „ungestentete“ Varianten.

3. Die kardiologische und herzchirurgische Versorgung in der Herzkllinik Augustinum

Die Herzkllinik der Universität München am Augustinum wurde am 22. Juni 1995 eröffnet. Sie ist eine Kooperationseinrichtung des Klinikums Großhadern der Universität München und der Stiftsklinik Augustinum des evangelischen Sozialwerks Collegium Augustinum.

Bis zur Eröffnung der Herzkllinik wurden zuletzt jährlich etwa 400 Patienten in der Stiftsklinik auf eine Herzoperation vorbereitet, im Klinikum Großhadern operiert und danach wieder in der Stiftsklinik und der zugehörigen Nachsorgeklinik Ammermühle weiterbetreut. Mit Aufnahme des Operationsbetriebs am 2. Oktober 1995 muss nun der Herzpatient der Stiftsklinik das Haus nicht mehr verlassen, sondern wird in der Herzkllinik der Universität München am Augustinum operiert.

Diese ist der Stiftsklinik räumlich angegliedert und besteht aus dem Operationstrakt mit zwei Sälen und einer 14-Betten Intensiv- und Aufwachstation. Seitens des ärztlichen Personals ist die Herzkllinik dem Klinikum Großhadern der Universität München zugehörig. Direktor der Herzchirurgie in der Herzkllinik ist Prof. Bruno Reichart. Somit sind auch alle Oberärzte und Assistenzärzte Mitarbeiter der jeweiligen Universitätskliniken. In den zwei Operationssälen werden sämtliche Eingriffe der Erwachsenen Herzchirurgie durchgeführt. Dazu gehören auch Herztransplantationen, Kunstherzimplantationen und herzchirurgische Eingriffe mit und ohne Herz-Lungen-Maschine. Jährlich werden ca. 800 bis 1000 Operationen durchgeführt, durchschnittlich vier Eingriffe pro Tag. 400 dieser Patienten kommen wie bisher aus der Stiftsklinik, d.h. die Diagnose der Herzerkrankung wird dort gestellt. Die anderen Patienten werden über verschiedene andere Krankenhäuser und auch niedergelassene Kardiologen zur Operation sowie zur prä- und postoperativen Betreuung an die Herzkllinik bzw. an die Stiftsklinik überwiesen.

Die sich im Hause befindliche Kardiologische Klinik verfügt darüber hinaus über drei Kathetermessplätze für die invasive Herzdiagnostik und interventionelle endovaskuläre Eingriffe. Des Weiteren können in der Klinik mittels eines 64-Zeilen-Mehrschicht-Computertomographen auch nichtinvasive Koronar- und Bypassangiographien angefertigt werden.

4. Einteilung der Herzklappen

4.1 Mechanischer Klappenersatz

Mechanische Klappenprothesen bestehen aus einem Graphitkern mit Polycarbon-Beschichtung und unterscheiden sich im Wesentlichen durch ihren Ventilapparat.

Häufig trifft man in der Klinik Doppelflügelprothesen an, nicht zuletzt durch ihr günstiges Strömungsverhalten. Kugel-, Käfig- und Kippscheibenprothesen werden wegen ihrer Thrombembolieeigung, hoher Hämolyserate und Leckageproblemen kaum noch verwendet. Alle mechanischen Prothesen erfordern eine lebenslange Antikoagulation zur Vermeidung thrombembolischer Komplikationen. Die im Klinikum Augustinum verwendeten mechanischen Klappentypen sind in Abb.4.1 und Abb.4.2 dargestellt. Es handelt sich bei allen Modellen um Zweiflügelprothesen.

Abb. 4.1 Verwendete mechanische Herzklappen im Augustinum der Firma St. Jude

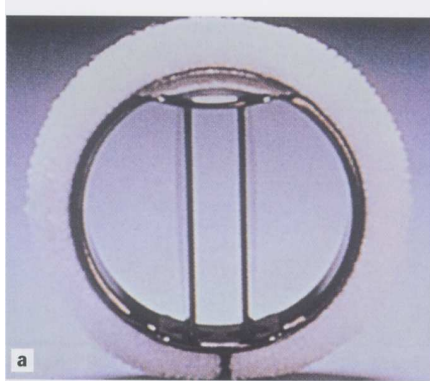


Figure 40a. St. Jude Medical Standard Mechanical Prosthesis.

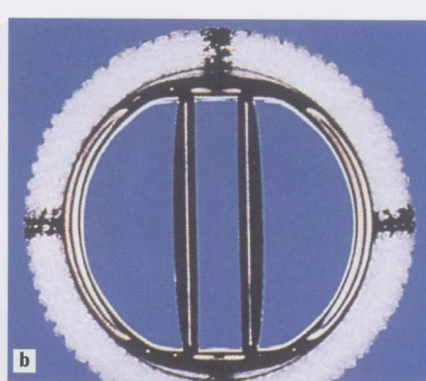


Figure 40b. St. Jude Medical Masters Mechanical Prosthesis.

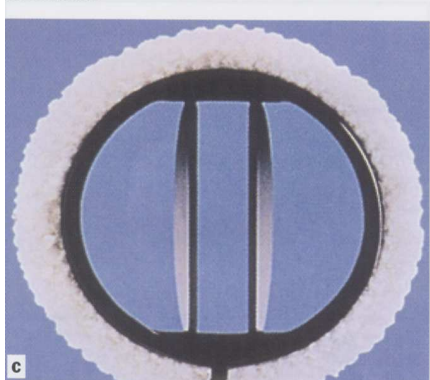


Figure 40c. St. Jude Medical Masters HP (Hemodynamic Plus) Mechanical Prosthesis.

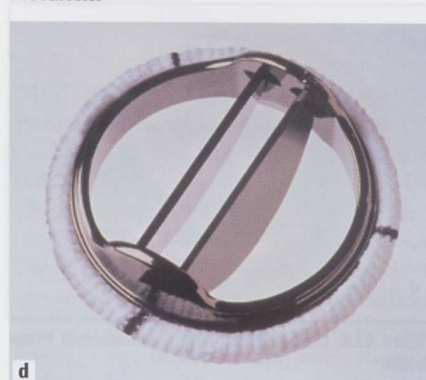
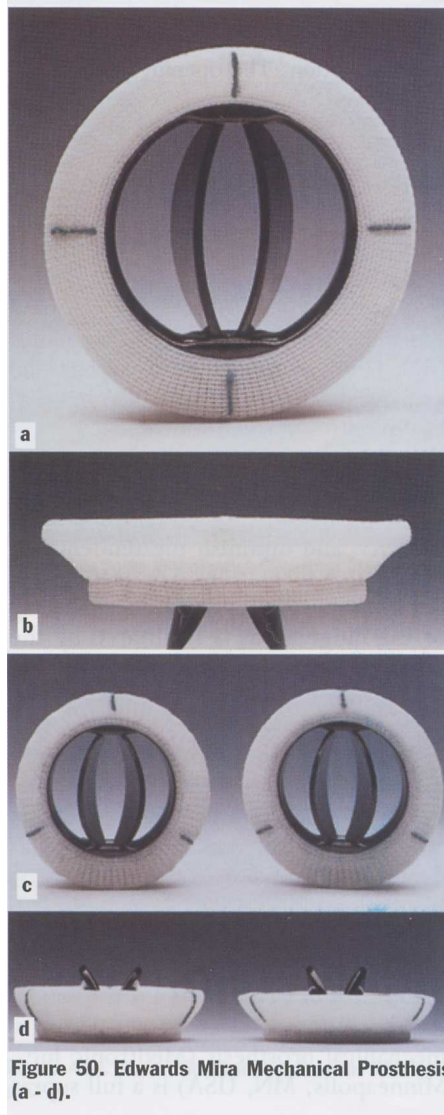


Figure 40d. St. Jude Medical Regent™ Mechanical Prosthesis.

Abb. 4.2: Verwendete mechanische Herzklappen im Augustinum der Firma Edwards



4.2 Biologischer Klappenersatz

Zur Auswahl stehen hier Homo- und Xenografts.

4.2.1. Homografts:

Homografts sind Herzklappen, die von einem genetisch differenten Individuum derselben Art (Species) stammen und unterschiedliche Antigene des HLA-Systems aufweisen. Ein synonym für diese Klappenart ist auch Allograft. Um vom Menschen stammende Klappen haltbar zu machen werden diese antibiotika- oder kryokonserviert. Mit dem Aufbau einer

Homografftklappenbank wurde an der LMU-München bereits 1992 begonnen und in einem Zeitraum von sechs Jahren wurden bereits über 200 dieser Klappen implantiert.

Die Vorteile von Homografts sind neben der Eigenschaft ohne Gerinnungshemmung auszukommen, gute hämodynamische Eigenschaften, eine gute Endokarditisresistenz und eine längere Haltbarkeit im Vergleich zu anderen biologischen Prothesen. Ein klarer Nachteil ist in erster Linie die schwierige Verfügbarkeit.

4.2.2 Xenografts:

Xenografts sind biologische Herzklappen, welche von artfremden Spendern stammen (xenogen=Spender stammt von einer anderen Spezies), i.d.R. stammen diese aus denaturierten Schweineaortenklappen oder aus Rinderperikard. Im Augustinum kommen überwiegend zwei Xenografts zum Einsatz, die *Perimount* und *Perimount Magna* der Firma Carpentier-Edwards, welche aus Rinderpericard bestehen. (Siehe auch Abb. 4.3).

Der Vorteil der Bioprothesen liegt in ihrer niedrigen Thrombogenität, eine lebenslange Antikoagulation ist i.d.R. nicht erforderlich. Vom Aufbau unterscheiden sich die biologischen Klappen durch Stent-Gerüst versehene Klappen oder gerüstoffreie Interponate. Allerdings unterliegen diese Klappen eines degenerativen Prozesses, welcher einen progredienten Funktionsverlust nach sich zieht und die Haltbarkeit auf etwa 10 Jahre beschränkt.

Bei diesem degenerativen Prozess scheint es in der Pathophysiologie Ähnlichkeiten mit der Atherosklerose wie im Gefäßsystem zu geben. So wurde mikroskopisch eine erhöhte Präsenz sowohl von LDL als auch von inflammatorischen Infiltraten wie z.B. Schaumzellen, T-Zellen oder α -actin Zellen nachgewiesen (Colli et al., 2007). Letzten Endes führt wahrscheinlich dieser entzündliche Prozess zur Kalzifizierung der biologischen Klappen.

Die aktuellen Guidelines zum Herzklappenersatz werden in Kapitel 4.4 behandelt.

Abb. 4.3: Biologische Herzklappen des Klinikums Augustinums: Modell Perimount für Aorten- und Mitralposition der Firma Carpentier-Edwards

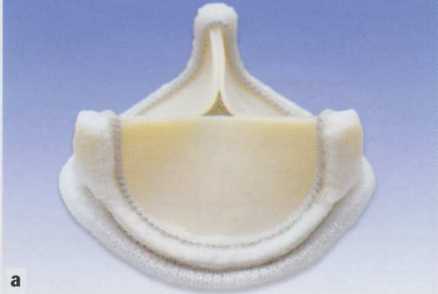


Figure 5a. Carpentier-Edwards PERIMOUNT Magna Aortic Bioprosthesis.

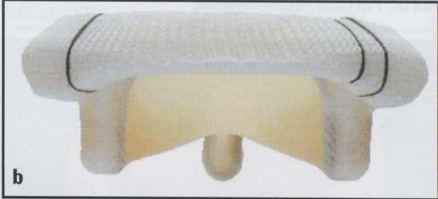


Figure 5b. Carpentier-Edwards PERIMOUNT Magna Mitral Bioprosthesis.

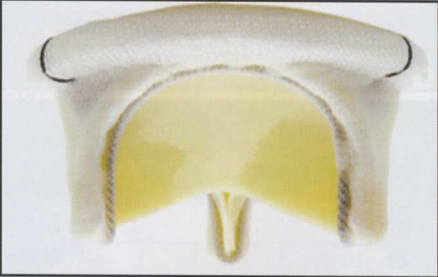


Figure 6. Carpentier-Edwards PERIMOUNT Plus Mitral Pericardial Bioprosthesis.

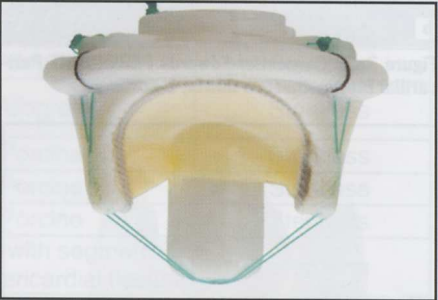


Figure 7. Carpentier-Edwards PERIMOUNT Theon Mitral Replacement System.

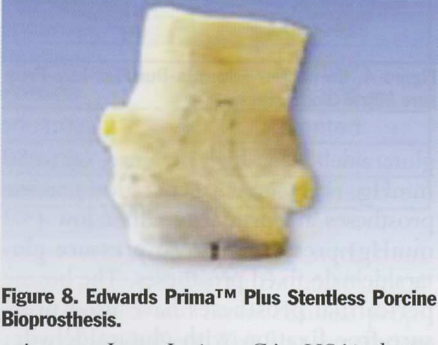


Figure 8. Edwards Prima™ Plus Stentless Porcine Bioprosthesis.

4.3 Teflon-Patch

Chirurgische Pledgets sind kleine Stücke aus biokompatiblen Material, die typischerweise in Verbindung mit chirurgischen Nähten verwendet werden, um die Zugkraft der Naht über ein grösseres Areal zu verteilen oder um Leckagen abzudichten (Siehe Abb.4.4). Pledgets werden routinemässig schon fast seit dem Beginn der Gewebewiederherstellung mittels Naht eingesetzt. In einigen Fällen verbleibt das implantierte Material dauerhaft im Körper, es gibt sie aber auch als resorbierbare Form.

Pledgets haben typischerweise eine kleine ovale, längliche oder rundliche Form und sind aus biokompatiblen Material hergestellt, typischerweise mit einem oder zwei kleinen präformierten Löchern in der Oberfläche, gerade gross genug um dem gewünschten Nahtmaterial Platz zu bieten. Die Pledgets enthalten zum Beispiel Polyamid, Polyethylen, Polypropylen, Polyethylen-terephthalate, Polyurethan, Polytetrafluorethylen, verschiedene bioresorbierbare Polymere und kleine Stückchen autologes Gewebe.

Abb. 4.4 a,b: Teflon Patch zur Nahtabdichtung:

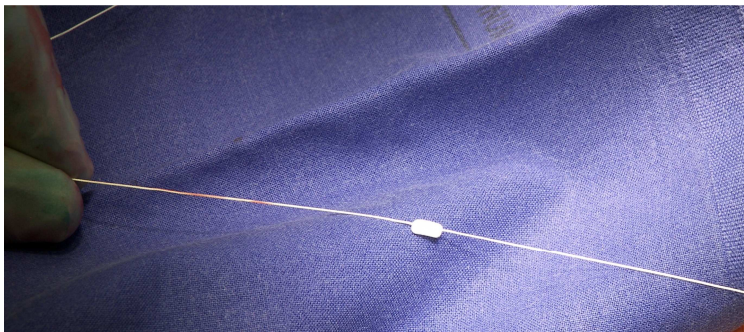


Abb. 4.4.a: Pledget präoperativ, bereits auf Nahtmaterial gespannt

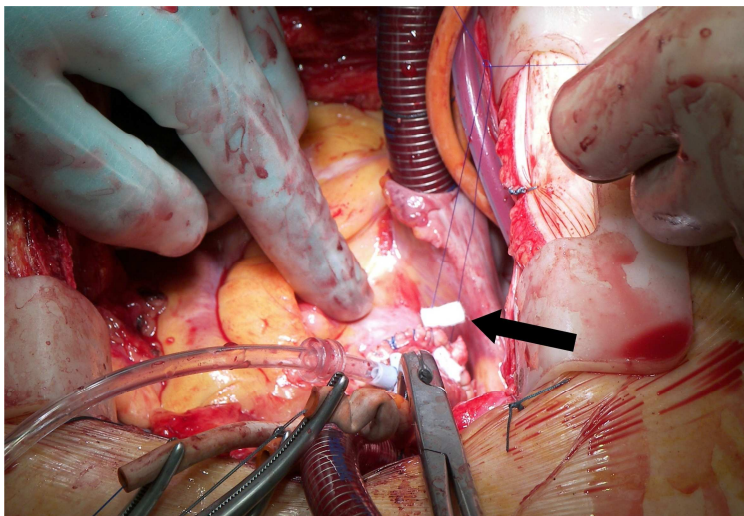


Abb. 4.4 b: Pledget intraoperativ bei Aortenklappennaht

4.4 Indikationen zum Klappenersatz

Generell wird versucht bei der operativen Therapie von Mitralklappen klappenerhaltend vorzugehen, während bei Aortenklappen der Ersatz Therapie der Wahl ist. Häufigste Ursachen für Reoperationen sind bei mechanischem Klappenersatz Blutungs- oder thrombembolische Ereignisse sowie Endokarditiden. Nach Einsatz von Bioprothesen sind die häufigsten Gründe für Reoperationen die Klappendegeneration aber auch Endokarditiden zu nennen.

4.4.1 Aortenklappenersatz

Gemäss den aktuellen Leitlinien der American Heart Association (AHA) und dem American College of Cardiology (ACC) von 2006 besteht eine Klasse I Indikation zur Operation bei hochgradigen Aortenstenosen mit einem mittleren Druckgradienten über 40mmHg bei normalem Herzzeitvolumen, einer erhöhten Flussgeschwindigkeit von über 4m/s oder einer Klappenöffnungsfläche $<1.0\text{cm}^2$ und ebenso bei akuter symptomatischer Aortenstenose. Eine symptomatische Stenose zeigt sich i.d.R. durch Synkopen in Belastungssituationen oder durch Hypotonie. Eine weitere Operationsindikation der Klasse I besteht, falls eine hochgradige Aortenstenose bekannt ist und der Patient sich einer Bypass-Operation unterziehen soll (Siehe Abb.4.5).

Unter einer Klasse I Indikation versteht man, dass es allgemein anerkannt oder wissenschaftlich belegt ist, dass eine Behandlung bzw. Prozedur einen Benefit für den Patienten verspricht.

Die Indikationsstellung zur Operation bei Aorteninsuffizienz ist bei einer linksventrikulären Funktion von $<50\%$ und Vergrößerung des linksventrikulären enddiastolischen Diameters $>55\text{mm}$ gegeben.

Letzten Endes hängt die Entscheidung zwischen mechanischer oder biologischer Klappe von einer Vielzahl von Faktoren, insbesondere des Patientenalters, der Lebenserwartung der Klappe, relative Kontraindikationen gegen Antikoagulation oder den Lebensgewohnheiten und dem Wunsch des Patienten ab. Benötigt ein Patient ohnehin schon Antikoagulation (z.B.: wegen Vorhofflimmern oder dem Vorhandensein einer mechanischen Klappe an anderer Position), ist dadurch der Hauptvorteil einer biologischen Klappe geschmälert.

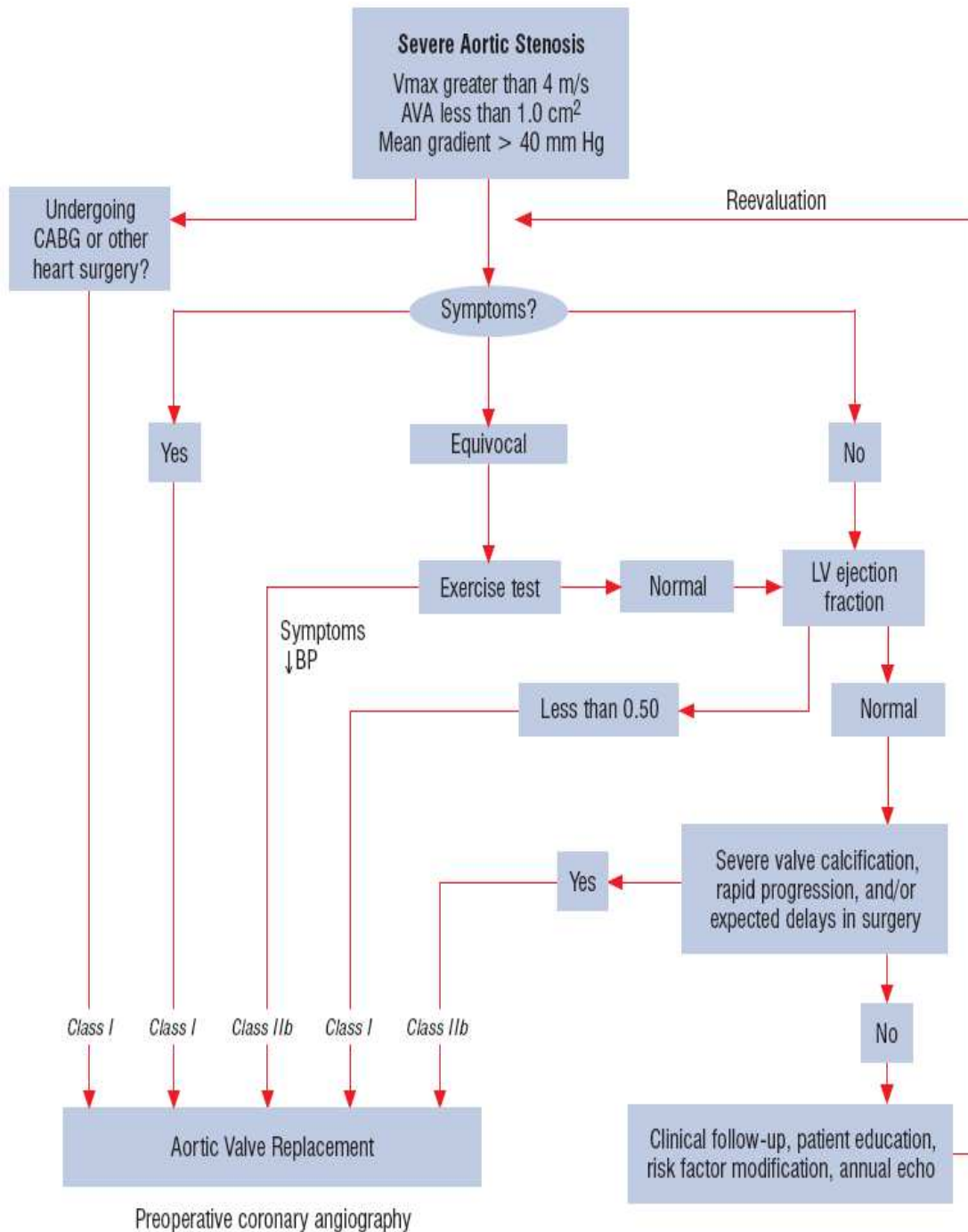
Generell ist Schwangerschaft ein schwieriges Problem, die Nachteile einer mechanischen Klappe wären hier die Komplikationen von Marcumar oder Heparin zur Antikoagulation, welche Patienten oder Fetus beeinflussen könnten; bei einer biologischen Klappe bestünde der Nachteil einer relativ früheren Klappendegeneration.

Nach den aktuellen Leitlinien werden bei Aortenklappenersatz folgende Empfehlungen ausgesprochen (Siehe auch Abb.4.5):

Demnach sollte eine mechanische Klappe gewählt werden, wenn schon andernorts (Mitral- oder Trikuspidalposition) eine mechanische Klappe existiert. Ebenso besteht bei einem Patientenalter von weniger als 65 Jahren eher eine Indikation zum mechanischen Ersatz.

Eine Bioprothese wird empfohlen bei Patienten ab 65 Jahren, bei denen keine erhöhte Gefahr von Thrombembolien besteht oder bei Patienten jeglichen Alters, bei denen Kontraindikationen zur oralen Antikoagulation mit Marcumar bestehen. Aufgrund höherer Resistenzen gegen Entzündungen könnte bei Endokarditiden eher ein Homograft zum Einsatz kommen.

Abb.4.5.: Patienten-Management mit Aortenklappenstenose



Preoperative coronary angiography should be performed routinely, as determined by age, symptoms, and coronary risk factors. Cardiac catheterization and angiography may also be helpful when there is discordance between clinical findings and echocardiography (echo). Modified from Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2141–51.

AVA = aortic valve area; **BP** = blood pressure; **CABG** = coronary artery bypass graft surgery; **LV** = left ventricular; **Vmax** = maximal velocity across aortic valve by Doppler echocardiography.

4.4.2 Mitralklappenersatz

Es wird unterschieden zwischen Stenosen, d.h. Klappen mit Verengung, und insuffizienten (undichten) Klappen. Eine hochgradige Stenose besteht ab einer Klappenöffnungsfläche von $<1.5 \text{ cm}^2$. Generell sei an dieser Stelle angemerkt, dass bei leitliniengerechtem Vorgehen vor jeder Operation auch die Möglichkeit einer interventionellen Klappensprengung evaluiert werden sollte. Nach Stand der Leitlinien der American Heart Association (AHA) und dem American College of Cardiology (ACC) aus dem Jahre 2006 besteht bei folgenden Befunden (Mitralklappenstenose) die Indikation zur operativen Rekonstruktion/Ersatz (siehe auch Abb.4.6):

Bei symptomatischen Patienten (NYHA III-IV) mit PAP (Pulmonary artery pressure) grösser 60mmHg, einem mittleren Druckgradienten über der Mitralklappe von über 15mmHg oder invasiv gemessene Wedge Drücke von mehr als 25mmHg, sofern keine Möglichkeit zur interventionellen Klappensprengung besteht.

Die NYHA-Klassifikation ist eine oft verwendete Einteilung zur Feststellung der Herzinsuffizienz und wurde von der *New York Heart Association (NYHA)* eingeführt. Im deutschsprachigen Raum ist derzeit die u.a. 2005 in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie verwendete Version am gebräuchlichsten:

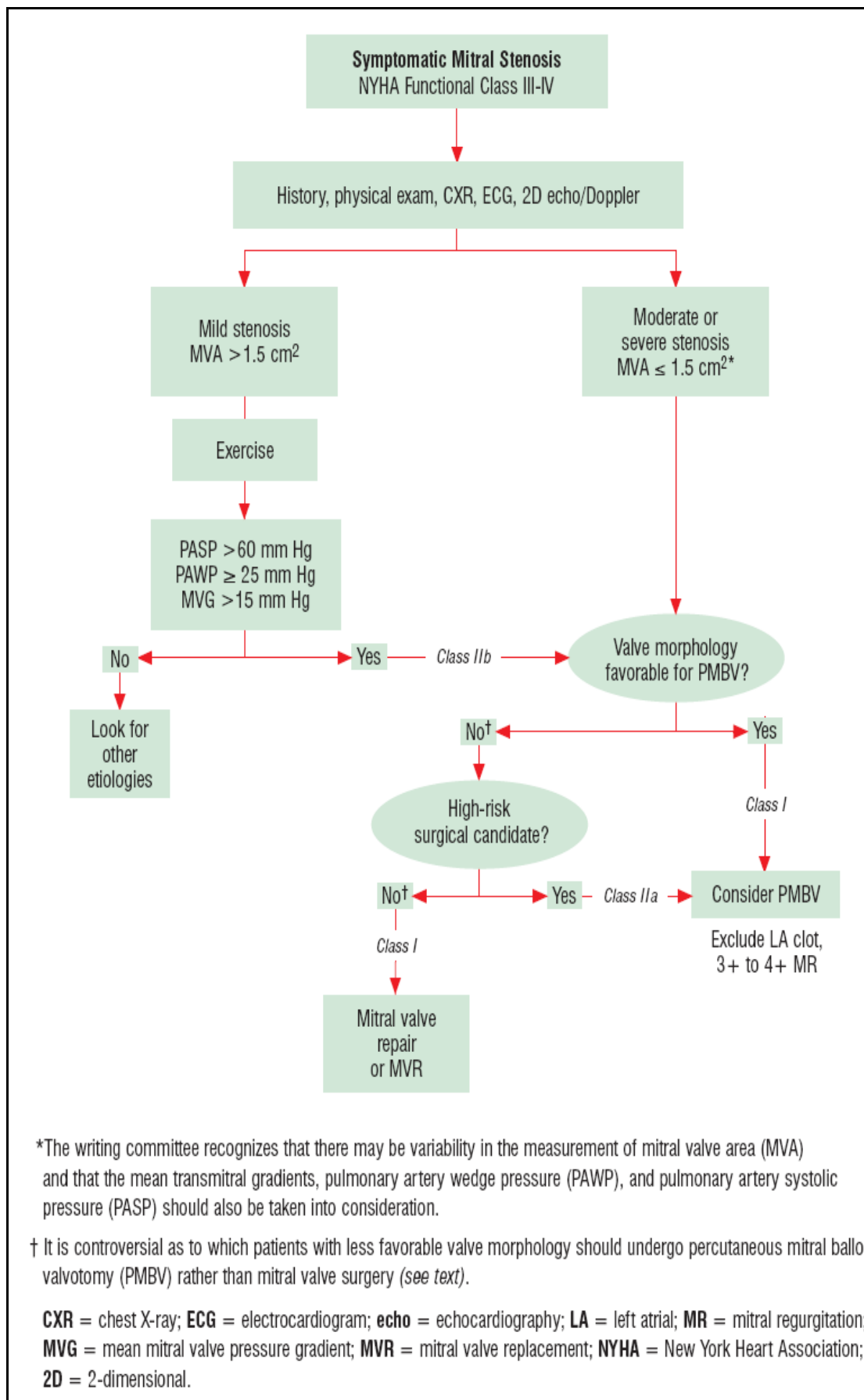
- Stadium I: Herzerkrankung ohne körperliche Limitation
- Stadium II: Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, keine Beschwerden in Ruhe.
- Stadium III: Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der Leistungsfähigkeit bei geringer Belastung, keine Beschwerden in Ruhe.
- Stadium IV: Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, i.d.R. Bettlägerigkeit.

Falls in Mitralposition eine Rekonstruktion nicht möglich ist und die Indikation zum Klappenersatz gestellt wurde empfehlen die Guidelines folgendes Vorgehen:

Biologische Klappen werden bei Patienten eingesetzt, die sich im Sinusrhythmus befinden, eine Marcumartherapie ablehnen oder nicht dazu in der Lage sind bzw eine Kontraindikation zur Marcumartherapie besteht oder älter als 65 Jahre sind.

Eine mechanische Prothese wird eher für Patienten mit einem Alter unter 65 Jahren mit Vorhofflimmern bevorzugt.

Abb.4.6.: Patientenmanagement mit Mitralklappenstenose



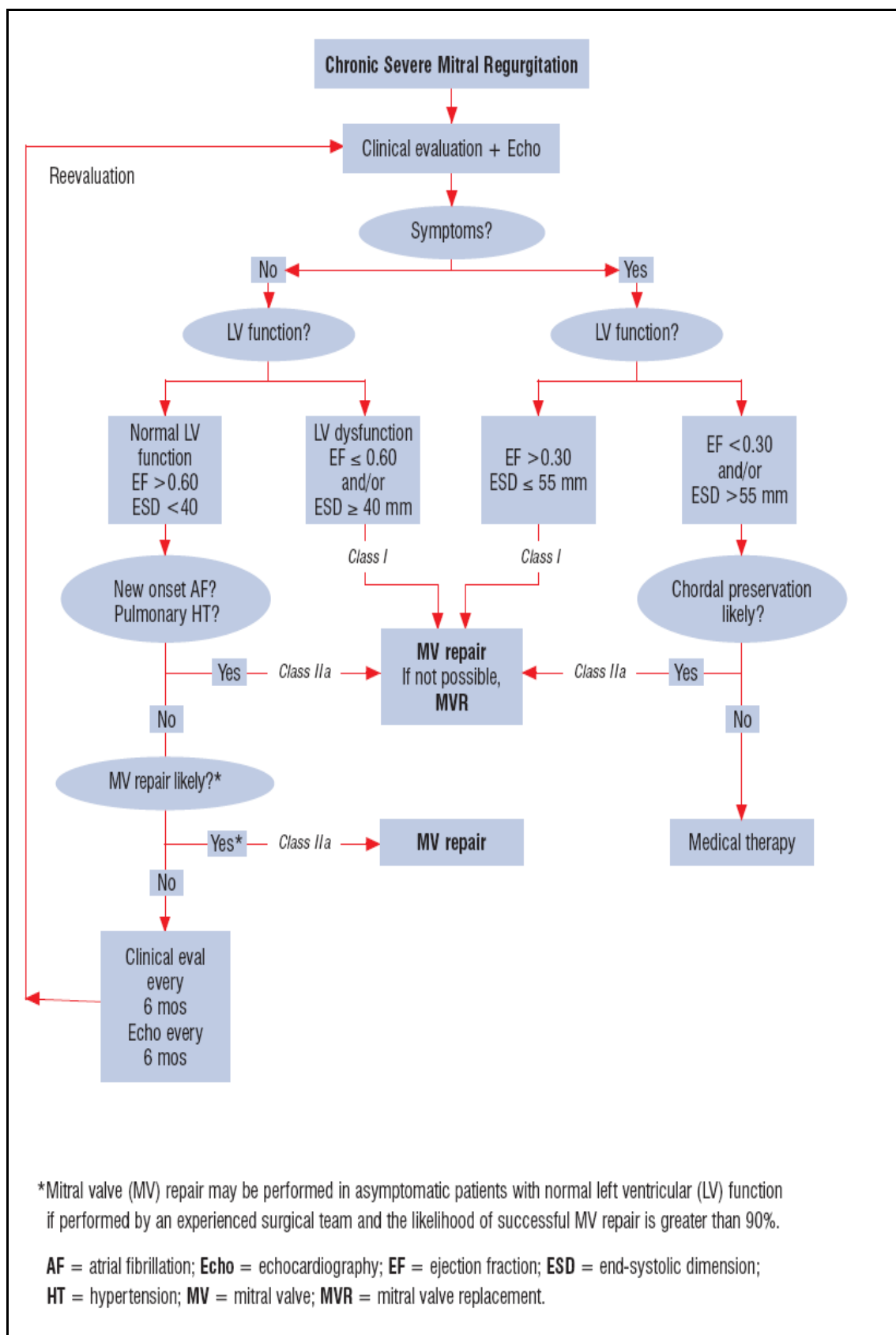
Mitralinsuffizienz ist gleichbedeutend mit einer Undichtigkeit der Klappe. Dadurch kommt es wiederholt zu Regurgitation, zu einem sogenannten Pendelblutvolumen zwischen linkem Vorhof und linker Kammer. Dies führt langfristig zu Rückstau von Blut in den Lungenkreislauf, einer Dilatation (pathologischen Vergrößerung des Vorhofdurchmessers) des Vorhofes und einer erhöhten Anfälligkeit für Vorhofflimmern sowie einer Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion. Klinische Leitsymptome sind Dyspnoe und eingeschränkte Belastbarkeit. Sollte es zu einer Operation kommen ist die Methode der Wahl die Rekonstruktion der Klappe.

Die Indikation zur Operation (siehe Abb.4.7) beginnt bei einer leicht bis mittelgradigen eingeschränkten LVEF(30-60%) sowie bei Vergrößerung des Ventrikels auf einen enddiastolischen Durchmesser von über 55mm bei Patienten mit NYHA II-IV.

Die Indikation zur interventionellen Therapie wird bei Mitralklappenstenose gestellt, sobald Beschwerden der NYHA Klasse III-IV erreicht werden, eine Mitralklappenöffnungsfläche $<1.5 \text{ cm}^2$ besteht oder rezidivierenden Embolien trotz Antikoagulation stattfinden.

Bei der Mitralinsuffizienz ist das primäre operative Ziel eine operative Korrektur durchzuführen bevor es zu einer irreversiblen linksventrikulären Funktionseinschränkung kommt. Hier gibt es einige rekonstruktive Möglichkeiten, wie z.B. die Anuloplastie oder Valvuloplastie und zuletzt ein Mitralklappenersatz.

Abb.4.7.: Patientenmanagement bei Mitralklappeninsuffizienz



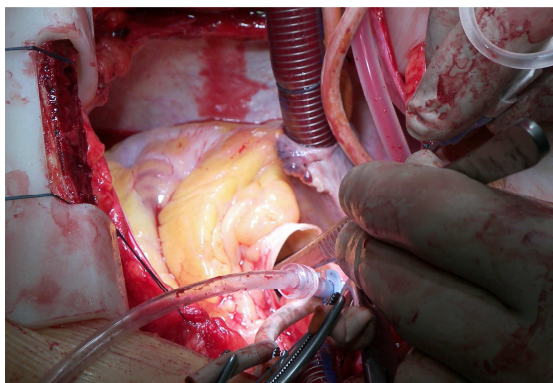
4.5 Operationstechniken, Standardvorgehen

4.5.1 Aortenklappenersatz

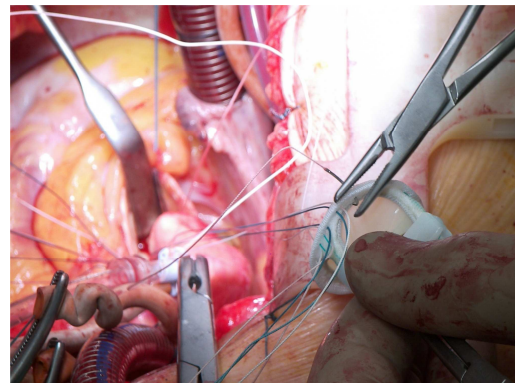
(siehe Abb. 4.8 a-f)

Nach medianer Sternotomie und anschließendem Längsschlitz des Perikards erfolgt die Inspektion von Herz und Aorta. Unter systemischer Heparinisierung erfolgt die Kanülierung der Aorta und des rechten Vorhofs mittels einer Zwei-Stufen-Kanüle mit Übergang auf die extrakorporale Zirkulation und Absenken der Körpertemperatur auf 34°C. Ein Ventrikel-Entlastungskatheter (Vent) wird nach elektrisch induziertem Kammerflimmern über die rechte obere Lungenvene unter Stauungsbedingungen in den linken Ventrikel eingelegt. Die Aorta wird quergeklemmt und queraortotomiert. Es erfolgt die Instillation von ca. 700 - 1000ml kardioplegischer Lösung in das linke und rechte Koronarostium. Zusätzlich erfolgt eine Intraparikardiale Kühlung des Herzens mit 4°C kaltem Wasser. Danach erfolgt die in-toto Resektion der nativen Aortenklappe, sowie ein ausgiebiges Debridement des Anulus. Der Klappenring wird mit Hilfe eines Phantoms ausgemessen und die entsprechende Prothese wird kommissurenweise mit U-Nähten im Klappenring fixiert und subkoronar supraanulär eingeknotet. Die Nähte werden so gestochen, dass die Pledgets infraannulär zu liegen kommen. Nach Prüfung der Prothese auf regelrechtes Klappenspiel, Freiheit der Koronarostien und Ausschluss eines paravalvulären Lecks wird die Aortotomie verschlossen, Ventrikel und Aorta entlüftet und der koronare Blutstrom freigegeben. Nach einer angemessenen Reperfusionphase erfolgt die schrittweise Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine und anschließende Entfernung der Kanülen, sowie die Adaptation und Verdrahtung des Sternums und Wundverschluss. Alle Patienten werden anschließend auf die Intensivstation verlegt.

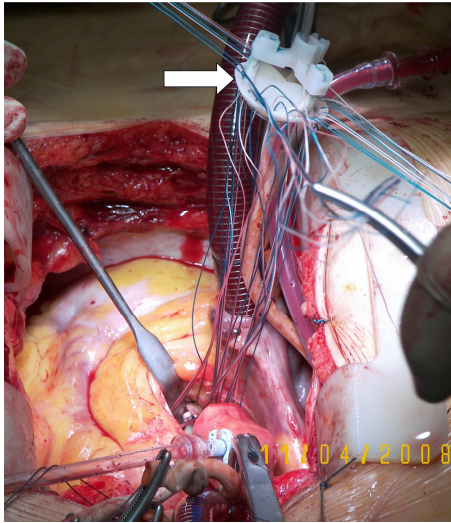
Abb.4.8a-f: Aortenklappenersatz



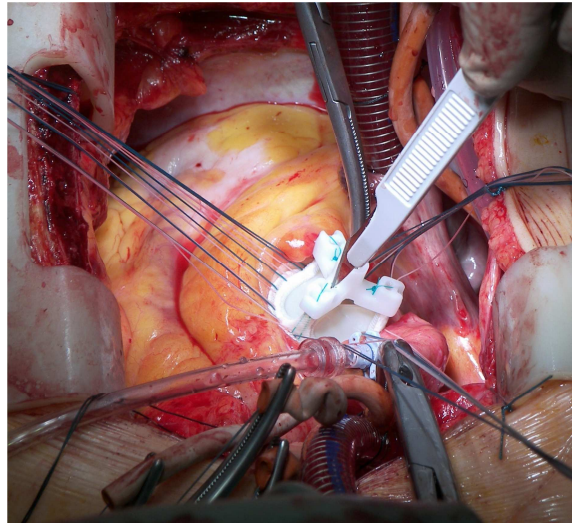
a Aortenwurzel bei Präparation



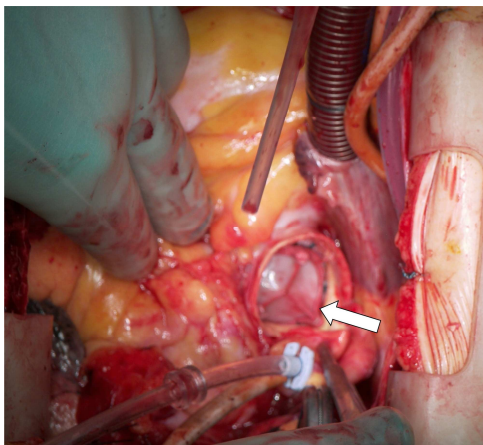
*b Biologische Klappe vor Implantation
(Typ Perimount)*



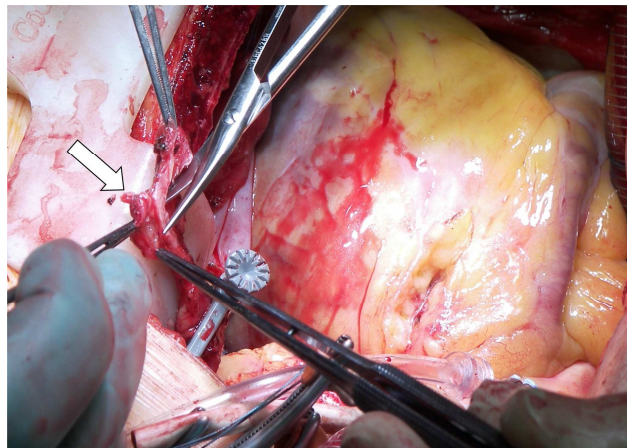
c Aortenklappe mit Nähten



d Aortenklappe bei Implantation



e Aortenklappe nach Implantation



f Häufig bei Herzklappenersatz: CABG (Coronary Artery Bypass Graft, hier A.mammaria sinistra Bypass)

4.5.2 Mitralklappenersatz

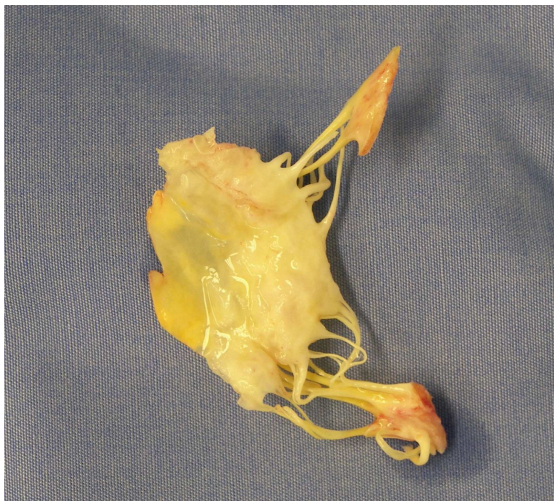
Der Patient wird in Rückenlage gelagert und befindet sich in Intubationsnarkose. Es erfolgt eine dreifache Desinfektion mit gefärbter Kodanlösung, anschließend erneute Kontrolle auf trockene Lagerung und daraufhin Sterilabdeckung.

Nach medianer Sternotomie wird der Herzbeutel eröffnet, die Aorta und beide Hohlvenen kanüliert und an die Herz-Lungenmaschine angeschlossen. Es werden die Hohlvenen gedrosselt und die Blutzirkulation auf totalen Bypass umgestellt. Im Anschluss erfolgt die

Einlage eines Kardioplegie-Needlevents in die Aorta ascendens und nach deren Abklemmung wird ein kardioplegischer Herzstillstand mittels Bretschneider'scher Lösung verursacht. Daraufhin intraperikardiale Kühlung mit Eiswasser.

Der linke Vorhof wird eröffnet und die Mitralklappe dargestellt, im Anschluss daran wird das Mitralklappensegel exzidiert (siehe Abb. 4.2). Zum Erhalt der Ventrikelgeometrie wird – falls möglich – das posteriore Mitralklappensegel erhalten. Nach Inspektion der Klappe wird die zuvor ausgemessene Prothese durch teflonbewehrte Einzel-U-Nähte implantiert, die so gestochen werden, dass die Teflons vorhofseitig zu liegen kommen. Hernach erfolgt das Einknoten der Klappe und Prüfen auf festen Sitz. Nach Ausschluss einer paravalvulären Leckage erfolgt der Verschluss des linken Vorhofes mit überwendlich fortlaufender Prolene 4/0-Naht. Das Herz wird sorgfältig über das Ventrikelseptum und die Aorta ascendens entlüftet, im Anschluss erfolgt die Freigabe der Koronarzirkulation. Abschliessend wird ein epimyokardialer Schrittmacherdraht auf den rechten Ventrikel und rechten Vorhof aufgenäht, sowie eine mediasternale und substernale Drainage eingelegt und die restlichen Wundflächen verschlossen.

*Abb. 4.9 Original anteriores Mitralklappensegel
nach Explantation bei Mitralinsuffizienz Grad III*



In der Regel wird nur das posteriore Segel reseziert, damit die Ventrikelgeometrie bestehen bleibt.

5. Datenerfassung

5.1 Methodik

Mit Hilfe der OPS (Operationen- und Prozedurenschlüssel) – kodierten Datenerfassung der EDV-Abteilung des Zentrums Grosshadern/Augustinum wurden alle Herzoperationen der Jahre 2000 bis 2005 erfasst. In die Auswertung wurden schliesslich nach Auswahlkriterium des Herzklappenersatzes 1361 Patienten aufgenommen, von denen sich 82 Patienten einer Re-Operation unterziehen mussten.

Zur Datenerhebung wurden zusätzlich alle OP-Berichte, die am Klinikum Augustinum oder der Herzchirurgischen Klinik Grosshadern über den Patienten erstellt wurden, ausgewertet. Die Genehmigung zur Einsicht wurde vorher vom ärztlichen Direktor der Klinik eingeholt.

Die Literaturrecherche für die Diskussion wurde mittels einer Pubmed-Abfrage mit den Schlüsselwörtern BIOLOGICAL VALVE, MACHANICAL VALVE, BIOPROSTHESIS- and AGE; REOPERATION, VALVE REPLACEMENT, DETERIORATION, DEGENERATION, RISK FACTORS, BLEEDING and MARCOUMAR durchgeführt.

5.2 Definitionen

Zur Datenerhebung wurden die in Deutschland üblichen schulmedizinischen Definitionen verwendet. Die Definitionen der einzelnen Variablen wurden zur besseren Übersicht in den dazugehörigen Unterkapiteln in Kapitel 6 und Kapitel 7 mit eingearbeitet.

5.3 Statistik

Die Dateneingabe und statistische Auswertung erfolgte mittel „Statistics with R“, sowie Microsoft Excel®, Version 2001. Zur Angabe der meist dichtotomen (ja/nein) oder kategorisierten prä- und intraoperativen Variablen wurden Häufigkeitstabellen verwendet. Im Falle linearer Daten erfolgte die Berechnung der üblichen statistischen Lage- und Streuungsmasse (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum).

Es wurden uni- sowie multivariate logische Regression berechnet, um die Faktoren, die geeignet sein könnten, die Notwendigkeit einer Reoperation vorherzusagen, zu ermitteln und zu bewerten.

Diese Berechnungen erfolgten mit der Statistiksoftware „R“, einer Software zur Kalkulation sowie grafischen Darstellung statistischer Daten. GNU R ist eine auf vielen Plattformen verfügbare freie Statistik-Software. Sie ist als GNU-Projekt unter einer GNU-Lizenz veröffentlicht.

Die Ergebnisse werden mit einem P-Wert angegeben. Grundlage dieses Wertes ist der statistische Test. Es werden zwei sich gegenseitig ausschließende (komplementäre) Aussagen, die Nullhypothese und die Alternativhypothese formuliert. Dabei beinhaltet die Alternativhypothese die Aussage, die den bisherigen Wissensstand in Frage stellt, also die „neue“ Vermutung enthält. Die Nullhypothese bildet das Gegenteil zur Alternative. Ein einfaches Beispiel wäre einen vermuteten Unterschied in der Alternativhypothese zu formulieren und entsprechend die Gleichheit in der Nullhypothese. Die Hypothesenformulierung findet grundsätzlich vor der Durchführung des Tests statt.

Anhand der erhobenen Daten wird eine Testgröße berechnet, diese wird mit einem kritischen Wert verglichen und dieser Vergleich liefert die Entscheidung für oder gegen die Nullhypothese. Kann die Nullhypothese abgelehnt werden, so liegt ein (auf dem zuvor festgelegten Signifikanzniveau) signifikantes Ergebnis vor. Dabei wird ein Irrtum zu meist 5% toleriert (bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$). Ein solcher Irrtum liegt vor, wenn anhand der Stichprobe(n) ein Effekt ausgemacht wird, der in der Grundgesamtheit tatsächlich nicht vorliegt. Ist das Testergebnis nicht signifikant, so ist entweder tatsächlich kein Effekt vorhanden oder ein vorhandener Effekt konnte nicht nachgewiesen werden. Der Schluss aus nicht signifikanten Testresultaten ist also nicht, dass kein Effekt (z.B. Unterschied) besteht. Statistikprogramme berechnen neben der Testgröße fast immer zusätzlich den entsprechenden p-Wert zum Test, ist dieser kleiner oder gleich 0.05, so wird das Ergebnis als signifikant bezeichnet.

Der p-Wert ist eine Wahrscheinlichkeit (p für probability) – und zwar die Wahrscheinlichkeit für die vorliegende oder eine noch extremere Beobachtung unter der Annahme, dass die Nullhypothese gilt. Der p-Wert liefert keine Information darüber, wie stark der untersuchte Effekt ist, sondern lediglich, ob ein Effekt besteht.

6. Resultate

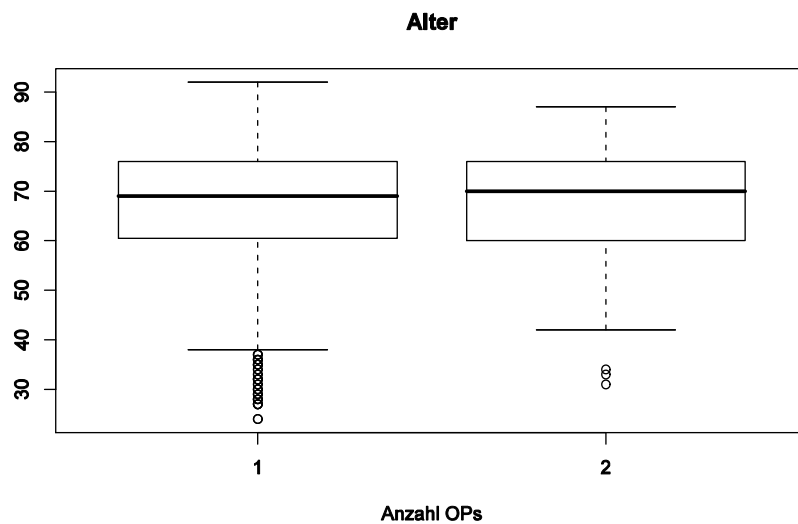
Es folgt eine Darstellung der präoperativen Variablen und deren Einfluss auf die Reoperationsrate. Die aufgeführten P-Werte beziehen sich bei P1 auf monovariante, bei P2 auf multivariate Berechnungen.

6.1 Präoperative Variablen

6.1.1 Demographie

Das mittlere Lebensalter zum Zeitpunkt der Operation lag bei 69 Jahren (Grafik 6.1). Der jüngste Patient war 24 Jahre alt, der älteste 92 Jahre. 55,8% (n= 760) der Patienten waren männlich, 44,2% (N= 601) weiblich (siehe Grafik 6.1 u. 6.2, Tabelle 6.1,6.2).

Grafik 6.1: Altersverteilung Erst- und Zweitoperation



Grafik 6.2: Altersverteilung des Patientenkollektivs

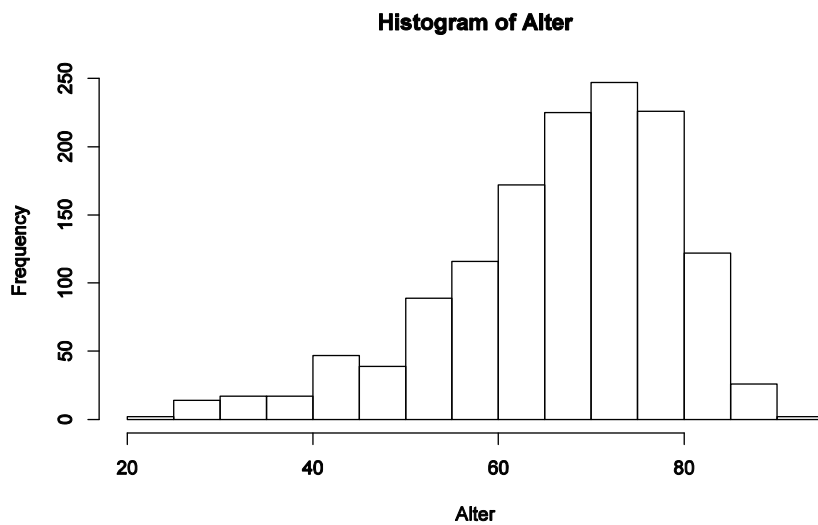
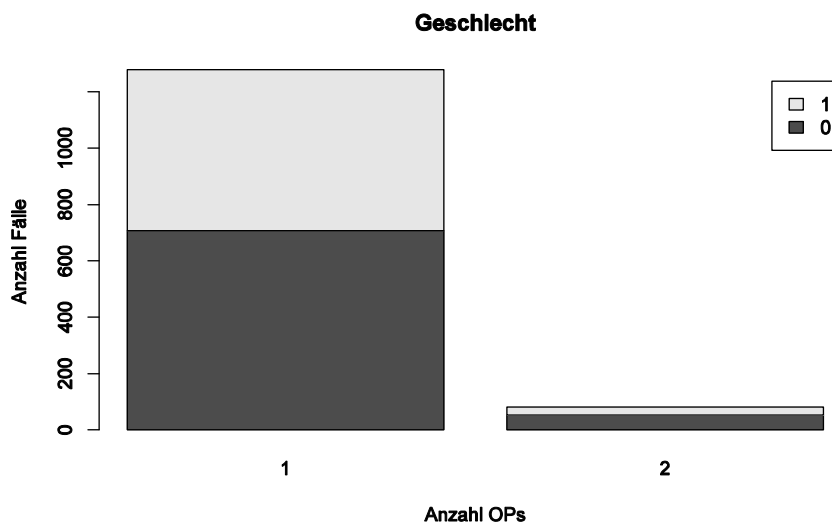


Tabelle 6.1: Alter (vollendete Lebensjahre)

N	Gültig	1361
	Fehlend	0
Mittelwert		67,1
Median		69,0
Minimum		24,0
Maximum		92,0

Der Einfluss des Geschlechts auf die Reoperationsrate betrug $p_1=0.12$ bzw $p_2=0.099$.

Grafik 6.3: Geschlechtsverteilung



0= männlich, 1=weiblich

6.1.2 Risikofaktoren und Medikation

1050 Patienten wurden bezüglich regelmässiger Medikamenteneinnahme und bestehenden Risikoprofils erfasst, bei 311 Patienten fehlen diese Angaben. Die angegebenen Prozentzahlen beziehen sich auf das erfasste Kollektiv (n = 1050). Die prozentuale Häufigkeit verschiedener Komorbiditäten kann Tabelle 6.2 und deren Einfluss auf die Reoperationsrate Tabelle 6.3 entnommen werden.

6.1.2.1 Herzglykoside

(siehe Grafik 6.4)

Von den präoperativ 1050 erfassten Patienten (bei 311 Patienten wurden keine Angaben gemacht) waren 4% (N= 42) mit Herzglykosiden behandelt. Sowohl in der Mono (p1) - als auch im multivariaten (p2)-Modell konnte kein Einfluss auf die Re-Operationsrate gefunden werden (p1 = 0.21 ; p2=0.12).

Grafik 6.4: Patienten mit Herzglykosideinnahme

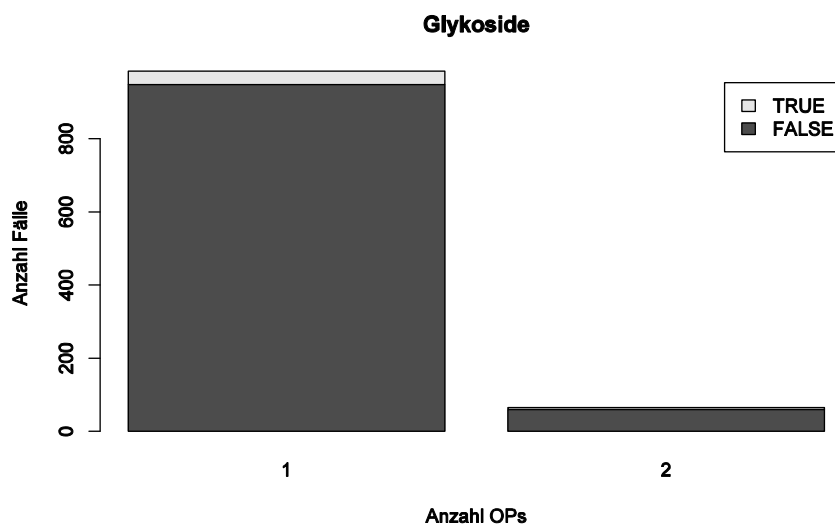


Tabelle 6.2: präoperative Variablen

Variable	Ja (N)	Ja (% von gesamt)	Ja (% von bekannt)	Unbekannt (N)	Unbekannt (% von gesamt)	Gesamt (N)
Filz (Pledget)	765	56,2	61,6	119	8,7	1361
Geschlecht weiblich	601	44,2	44,2	0	0,0	1361
Glykoside	42	3,1	4,0	311	22,8	1361
Betablocker	260	19,1	24,8	311	22,8	1361
Antiarrhythmika	9	0,7	0,9	311	22,8	1361
Thrombozyteaggregationshemmer	149	10,9	14,2	311	22,8	1361
Diuretika	208	15,3	19,8	311	22,8	1361
Vasodilatoren	40	2,9	3,8	311	22,8	1361
Kalziumantagonisten	8	0,6	0,8	311	22,8	1361
Antihypertonika	8	0,6	0,8	311	22,8	1361
Antikoagulation	77	5,7	7,3	311	22,8	1361
ACE-Hemmer	166	12,2	15,8	311	22,8	1361
Andere Medikamente	707	51,9	67,3	311	22,8	1361
Familiäre Disposition	32	2,4	3,0	311	22,8	1361
Hyperlipidämie	395	29,0	37,6	311	22,8	1361
Hypertonie	529	38,9	50,4	311	22,8	1361
Rauchen	57	4,2	5,4	311	22,8	1361
Diabetes Mellitus	179	13,2	17,0	311	22,8	1361
Hyperurikämie	76	5,6	7,2	311	22,8	1361
Adipositas	206	15,1	19,6	311	22,8	1361
Myokardinfarkt	28	2,1	2,7	311	22,8	1361
Kunstklappe	366	26,9	26,9	0	0,0	1361
Xenograft	907	66,6	66,6	0	0,0	1361
Klappenplastik	23	1,7	1,7	0	0,0	1361
Aortenklappe	1071	78,7	78,7	0	0,0	1361
Mitralklappe	225	16,5	16,5	0	0,0	1361

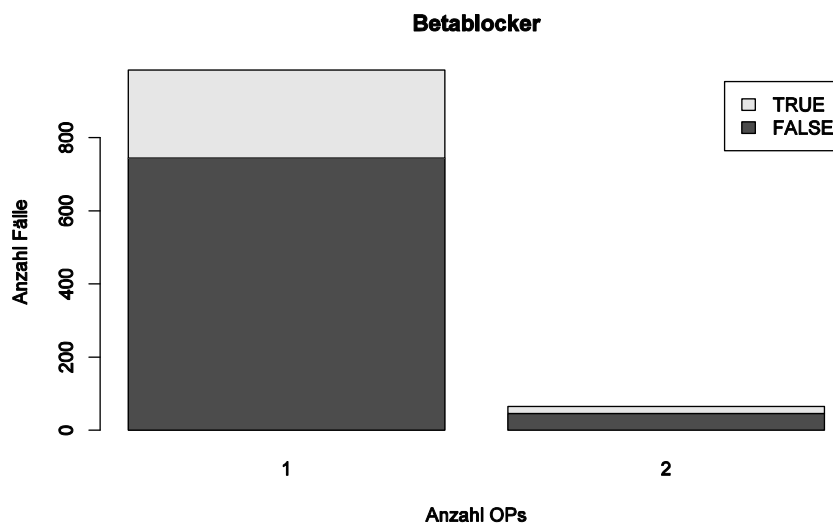
Tabelle 6.3: Odds Ratio (OR) und p-Werte

Variable	N	OR	P1	P2
Filz	765	0,77	0,34	0,28
Geschlecht weiblich	601	0,67	0,12	0,10
Glykoside	42	2,14	0,21	0,13
Betablocker	260	1,28	0,48	0,39
Antiarrhythmika	9	1,91	0,94	0,55
Thrombozytenaggregationshemmer	149	1,11	0,92	0,78
Diuretika	208	1,01	0,90	0,97
Vasodilatoren	40	1,24	0,99	0,73
Kalziumantagonisten	8	2,18	0,99	0,47
Antihypertonika	8	0,00	0,99	0,98
Antikoagulation	77	1,86	0,18	0,12
ACE-Hemmer	166	0,97	0,94	0,92
Andere Medikamente	707	1,38	0,31	0,25
Familiäre Disposition	32	3,75	0,0087	0,0051
Hyperlipidämie	395	0,57	0,06	0,05
Hypertonie	529	0,73	0,28	0,23
Rauchen	57	1,49	0,58	0,41
Diabetes Mellitus	179	0,57	0,22	0,17
Hyperurikämie	76	1,07	0,92	0,88
Adipositas	206	0,83	0,69	0,57
Myokardinfarkt	28	0,55	0,85	0,57
Kunstklappe	366	0,81	0,51	0,43
Xenograft	907	1,22	0,49	0,42
Klappenplastik	23	0,71	0,92	0,73
Aortenklappe	1071	0,83	0,57	0,48
Mitralklappe	225	1,24	0,55	0,45

6.1.2.2 Betablocker

Die Einnahme von Betablockern ist bei 24,8% (n = 260) der Patienten bestätigt, bei 311 Patienten fehlten die Angaben zur Medikation. Mit p-Werten von 0.475 (p1) und 0.39 (p2) konnte hier kein signifikanter Einfluss auf die Reoperationsrate nachgewiesen werden (siehe Grafik 6.5).

Grafik 6.5: Patienten mit Betablocker



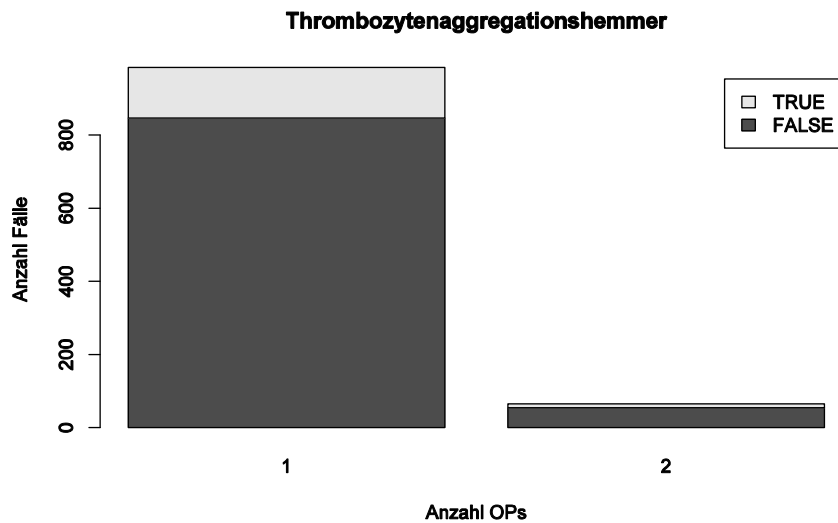
6.1.2.3 andere Antiarrhythmika

Mit 0,9% (N=9) erreichen Antiarrhythmika einen p-Wert zur Reoperationsrate von 0.93/0.54 (p1/p2) und somit keinen signifikanten Einfluss auf Reoperationen.

6.1.2.4 Thrombozytenaggregationshemmer

Zur Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer zählen zum Beispiel Azetylsalizylsäure, Clopidogrel (Gp2a/3b-Antagonist) und Ticlopidin. Eine grössere Patientengruppe nahm regelmässig Thrombozytenaggregationshemmer zu sich, 14,1% (N = 149). Daraus resultierte ein p-Wert von 0.92/0.78 (p1/p2) (siehe Grafik 6.6).

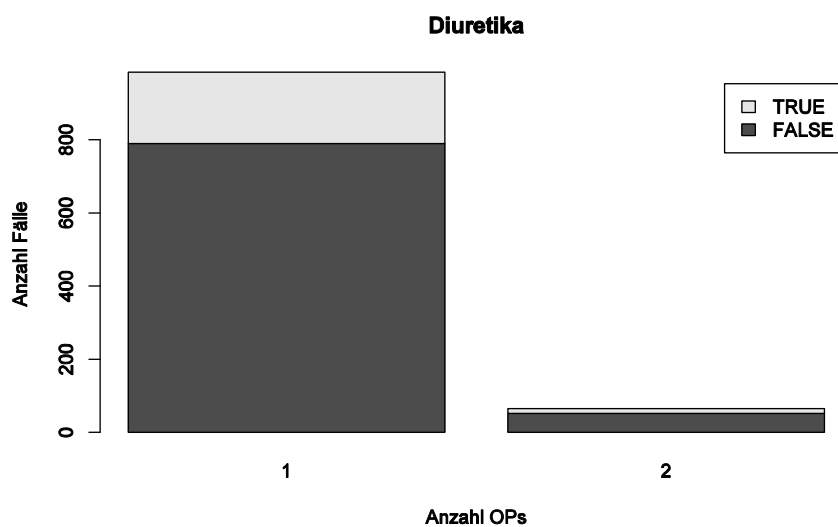
Grafik 6.6: Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmern



6.1.2.5 Diuretika

Unter Diuretika versteht man Pharmaka mit dem Effekt einer erhöhten renalen Ausscheidung. Zu diesen zählen sechs Gruppen, die Schleifendiuretika, Thiazide, Osmodiuretika, kaliumsparende Diuretika, Aldosteronantagonisten und Carbonanhydrasehemmstoffe. 208 Patienten (19,8%) erhielten diese Therapie. Im mono sowie multifaktoriellen Modell ergab sich ein p-Wert von 0.90 bzw. 0.97 (siehe Grafik 6.7).

Grafik 6.7: Patienten mit Diuretikaaufnahme



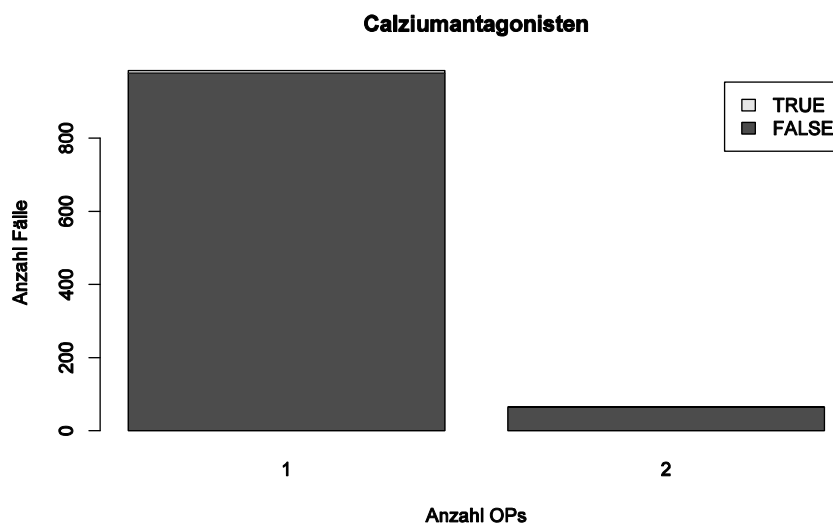
6.1.2.6 Vasodilatoren

Vasodilatoren sind Substanzen, die eine Erweiterung des Gefäßsystems zur Folge haben. Zu Nutze macht man sich diesen Effekt vor allem in der antihypertensiven Therapie. In diesem Patientenkollektiv nahmen 3,8% (N=40) solche Substanzen zu sich, ein Einfluss auf die Reoperationsrate konnte sich nicht nachweisen lassen ($p_1=0.99/p_2=0.73$).

6.1.2.7 Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten werden zur Behandlung der arteriellen Hypertonie eingesetzt, ihren Namen bekamen sie durch ihren Wirkmechanismus, den Einstrom von Kalziumionen in die Muskelzelle zu verlangsamen. Behandelt wurden 0,7% (N=8) der Patienten, ohne statistischen Effekt auf die Reoperation ($p_1=0.99/p_2=0.47$) (siehe Grafik 6.8).

Grafik 6.8: Patienten mit Kalziumantagonisten



6.1.2.8 Antihypertonika

Ebenso mit 0,7% (N=8) der Patienten, die sonstige Antihypertonika einnahmen, konnte mit $p_1=0.99$ bzw $p_2=0.47$ kein Einfluss nachgewiesen werden.

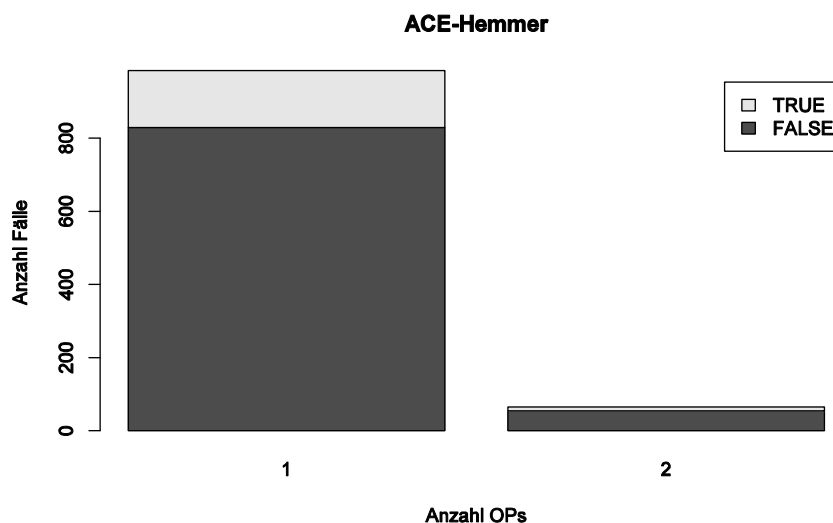
6.1.2.9 Antikoagulation

In dieser Gruppe wurden die Einnahme von Heparin oder Marcumar zusammengefasst. 7,3% (N=77) erhielten diese Therapie, ein Einfluss auf die Reoperation konnte nicht festgestellt werden ($p_1=0.18/p_2=0.12$).

6.1.2.10 ACE-Hemmer

ACE-Hemmer werden bei arterieller Hypertonie eingesetzt, ihr Wirkmechanismus beruht auf einer Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzym, welches Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt. 15,8% (N=166) bekamen dieses Medikament, bei der statistischen Auswertung ergab sich ein p_1 -Wert von 0.94 sowie ein p_2 -Wert von 0.92 und somit keine Relevanz (siehe Grafik 6.9).

Grafik 6.9: Patienten mit ACE-Hemmer



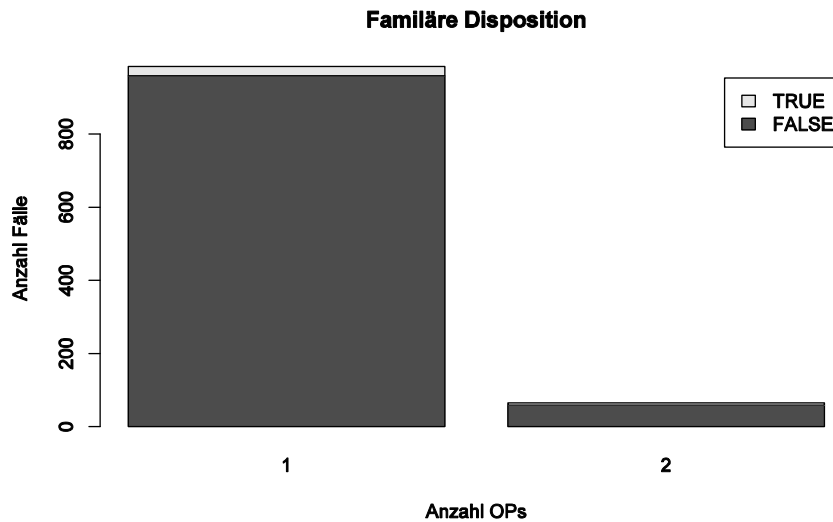
6.1.2.11 andere Medikamente

Wurden noch weitere Medikamente eingenommen, die nicht primär mit dem kardiovaskulären/blutdruck System zu tun hatten, so wurden sie in dieser Gruppe zusammengefasst. Mit N=707 (67,3%) eine grosse Patientenzahl, aber im Modell ist kein Einfluss auf die Reoperationsrate feststellbar ($p_1=0.30/p_2=0.25$).

6.1.2.12 familiäre Disposition

Als familiäre Disposition ist eine Herzerkrankung oder ein Herzklappenersatz bei Blutsverwandten zu verstehen. Bei 3,0% (N=32) traf dieser Umstand zu, mit einem errechneten p-Wert von $p_1=0.087$ und p_2 von 0.0051 (siehe Grafik 6.10).

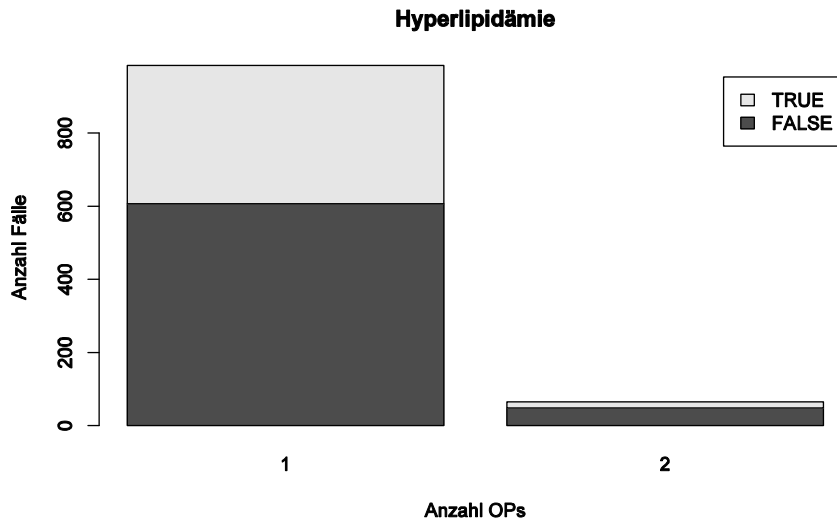
Grafik 6.10: Patienten mit familiärer Disposition



6.1.2.13 Hyperlipoproteinämie

Das Vorliegen einer laborchemisch nachgewiesenen Erhöhung des LDL-Cholesterins über 100 mg/dl wird in Deutschland als Diagnosekriterium definiert. Auf 37,6% der Erstoperierten (N=395) traf dieser Umstand zu, mit einem Einfluss auf die Reoperationsrate von $p_1=0.066$ bzw. $p_2=0.051$ (siehe Grafik 6.11).

Grafik 6.11: Patienten mit Risikofaktor Hyperlipidämie

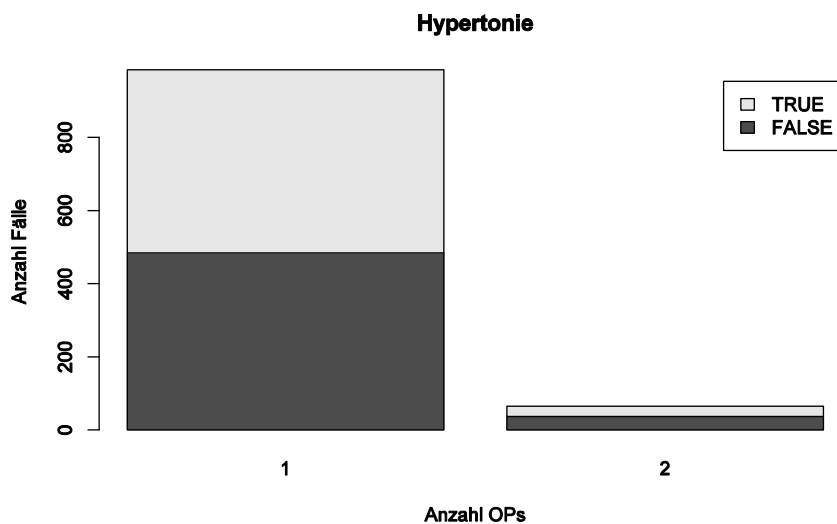


6.1.2.14 Arterielle Hypertonie

Nach den derzeit gültigen Richtlinien der WHO liegt eine arterielle Hypertonie ab einem systolischen Blutdruckwert von 140 mmHg und/oder einem diastolischen Wert von 90 mmHg vor. Man unterscheidet zwischen primärer, essentieller Hypertonie, bei der die Ätiologie nicht geklärt werden kann und zwischen sekundärer Hypertonie, wo die Ursache bekannt ist. Grösstenteils sind dies renale, endokrine oder vaskuläre Erkrankungen.

In unserer Patientengruppe waren 50.4% (N=529) der Patienten positiv für Hypertonie angegeben mit einem p1 Wert von 0.27 bzw. p2 von 0.22 (siehe Grafik 6.12).

Grafik 6.12: Patienten mit Risikofaktor Hypertonie



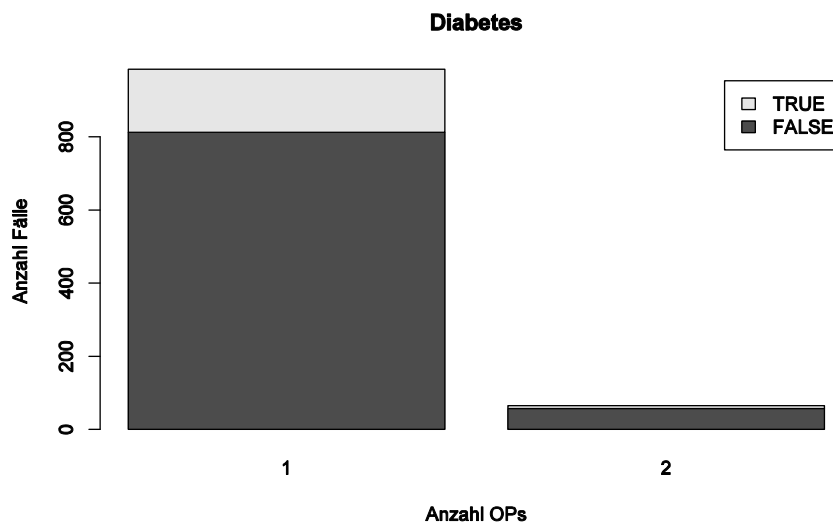
6.1.2.15 Nikotinabusus

57 Patienten wurden als Raucher erfasst, dies entspricht 5.4% des Kollektivs. Ein Einfluss auf die Reoperationsrate konnte nicht nachgewiesen werden ($p_1=0.58/p_2=0.41$).

6.1.2.16 Diabetes Mellitus

In unserer Untersuchung wurden Patienten mit Diabetes Mellitus Typ I sowie Typ II in einer Gruppe zusammengefasst. 17.05% der Patienten (N=179) hatten dieses Krankheitsbild mit einem errechneten p_1 von 0.22 sowie 0.17 für p_2 (siehe Grafik 6.13).

Grafik 6.13: Patienten mit Diabetes Mellitus



6.1.2.17 Hyperurikämie

7.2% (N=76) der Patienten hatten Hyperurikämie, dies ergab p -Werte von 0.92 für das einfach bzw. 0.88 für das multifaktorielle Modell (p_1/p_2).

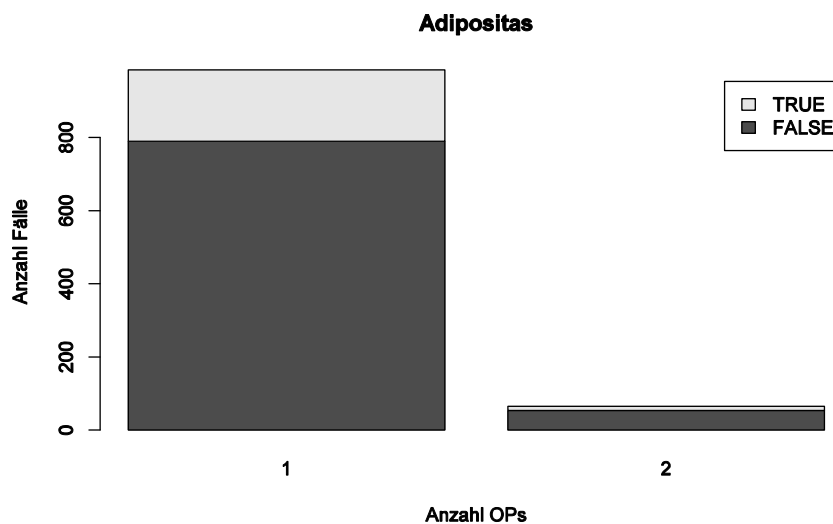
6.1.2.18 Adipositas

Adipositas – im Volksmund als Übergewicht bezeichnet - richtet sich in den meisten Definitionen nach dem Körpergewicht in Relation zur Körpergröße in Quadratmetern. Die

dafür verwendete Skala wird als Bodymass-Index bezeichnet, wobei Adipositas bei einem Bodymass Index von 25 m/kg^2 definiert ist.

19.6% (N=206) Patienten erfüllten diese Kriterien, damit verbunden $p_1=0.69$ bzw $p_2=0.57$ (siehe Grafik 6.14).

Grafik 6.14: Patienten mit Adipositas ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$)



6.1.2.19 Infarkte

6.2% der Patienten (N=65) hatten bereits einen Myokardinfarkt vor der ersten Operation. Die errechnete Beeinflussung auf die Reoperationsrate belief sich auf $p_1=0.85$ bzw. $p_2=0.57$.

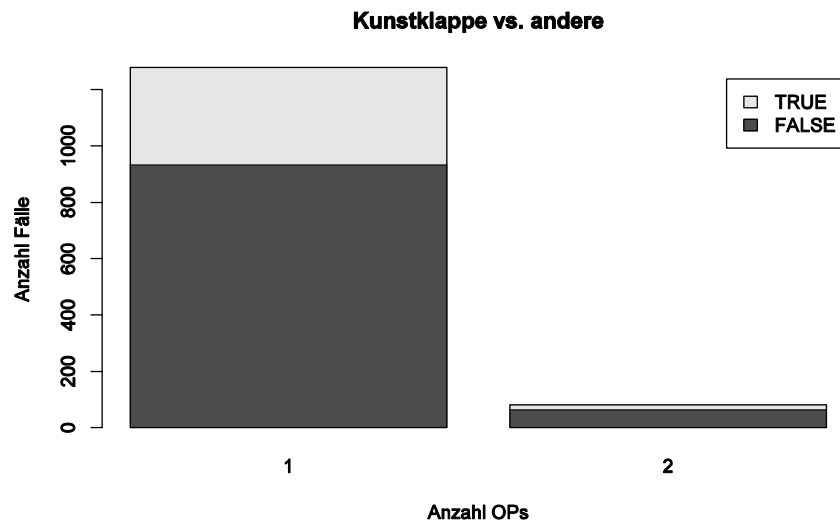
6.2 Peri- und postoperativer Verlauf

6.2.1 Klappenarten und Operationstechnik

6.2.1.1 Kunstklappen

26.9% (N=366) Patienten erhielten ein Kunstklappenimplantat, wobei hier alle Arten des Klappenersatzes (Aorten-, Mitral-, Trikuspidal- und Pulmonalklappen) zusammengefasst sind. Der Einfluss der Klappenart auf die Reoperationsrate verhielt sich mit $p_1=0.51$ und $p_2=0.43$ (siehe Grafik 6.15).

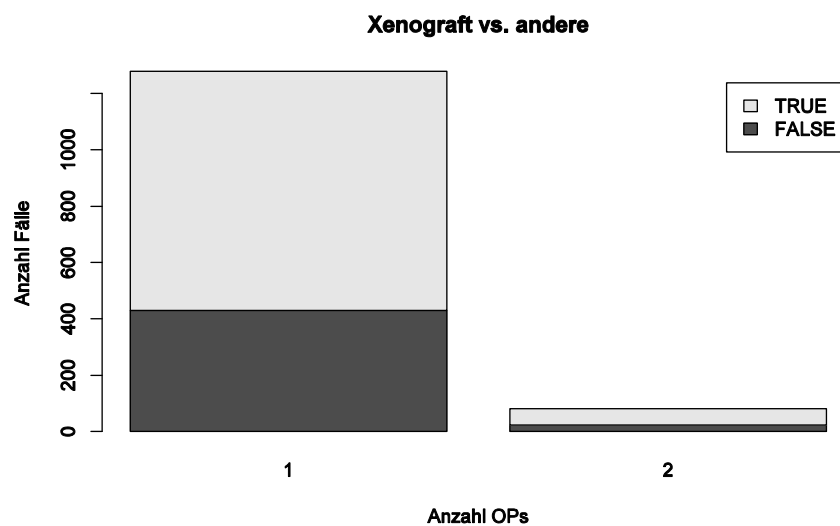
Grafik 6.15: Patienten mit Kunstklappenersatz



6.2.1.2 Xenografts

66.6% (N=907) Patienten wurde eine artfremde biologische Klappe eingesetzt. Sowohl im monovariablen als auch im multivariablen Berechnungspart ergaben sich $p_1=0.49$ sowie $p_2=0.41$ (siehe Grafik 6.16).

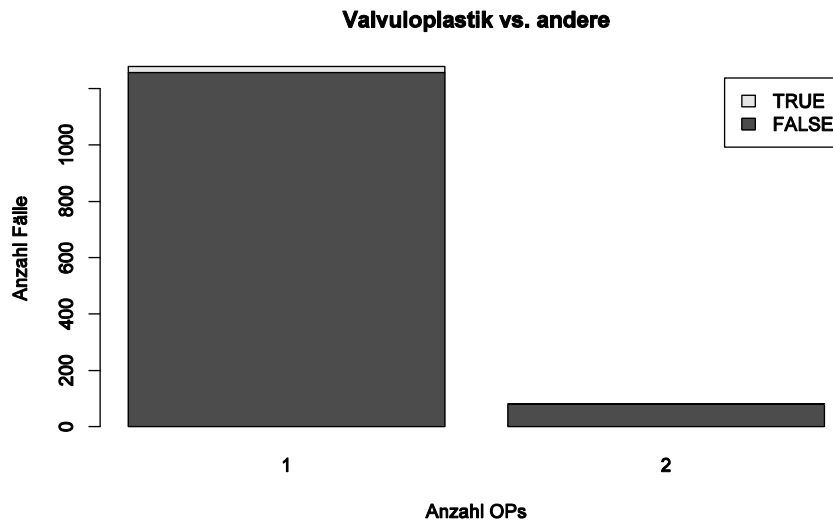
Grafik 6.16: Patienten mit Biologischer Herzklappe



6.2.1.3 Klappenplastik

Einen Anteil von 1.7% (N=23) der Gesamtoperationen nehmen die Valvuloplastiken ein. Mit der Möglichkeit einer Reoperation sind diese Operationen durch $p_1 = 0.92$ bzw. $p_2 = 0.73$ vertreten (siehe Grafik 6.17).

Grafik 6.17: Patienten mit Klappenplastik

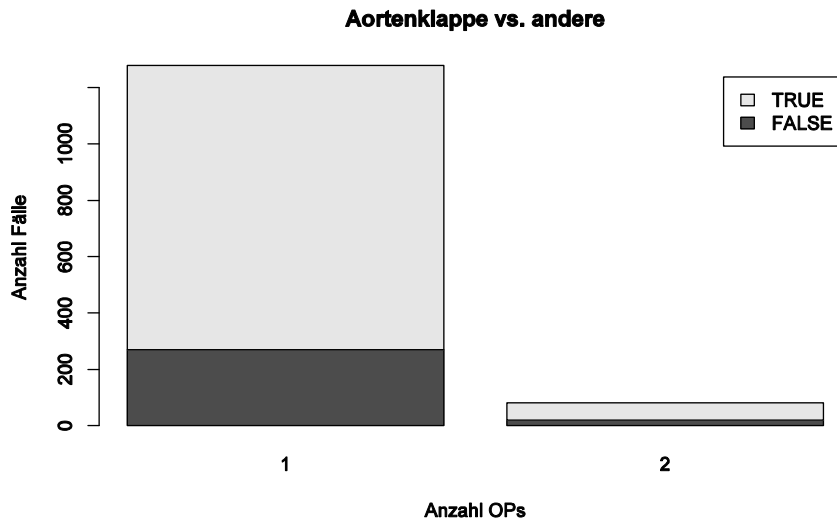


6.2.1.4 Aortenklappenersatz

In die Auswertung wurden die beiden häufigsten Arten des Klappenersatzes mit eingenommen, der Aortenklappen- und der Mitralklappenersatz. Hierbei wurde die Materialbeschaffenheit der Klappen ausser Acht gelassen.

Für die Aortenklappenoperationen wurde bei einem Anteil von 78.7% (N= 1071) ein $p_1 = 0.83$ und $p_2 = 0.48$ errechnet (siehe Grafik 6.18).

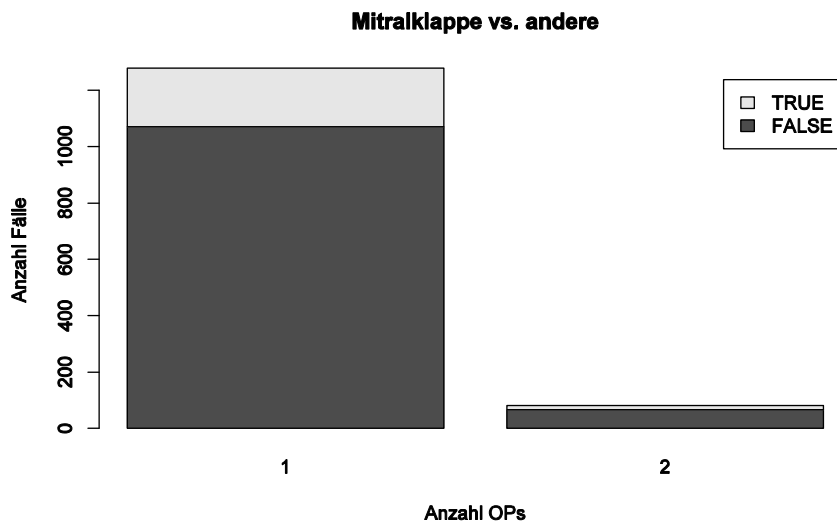
Grafik 6.18: Patienten mit Aortenklappenersatz



6.2.1.5 Mitralklappenersatz

Die Mitralklappenoperationen hatten einen Anteil von 16.5% (N=225). In der Auswertung ergab sich hierfür ein p1 von 0.55 und p2 von 0.45 (siehe Grafik 6.19).

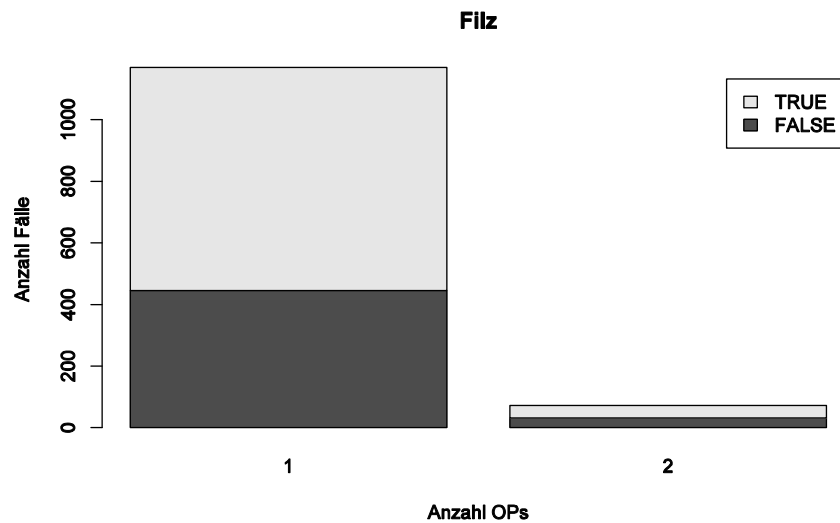
Grafik 6.19: Patienten mit Mitralklappenersatz



6.2.1.6 Teflon-Patch

Der Filzpatch, oder auch Pledget genannt, wird gebraucht um eine ausreissfeste Unterlage für das Nahtmaterial zu ermöglichen. Zudem hat es abdichtende Eigenschaften (siehe Grafik 6.20).

Grafik 6.20: Patienten mit Pledgets



6.2.2 Operationsdauer

6.2.2.1 Bypasszeit

Bei N=1323 Patienten (97.2%) ist die Bypasszeit erfasst worden. Als Bypasszeit gilt die Dauer bei der die Blutzirkulation künstlich am Herzen vorbei aufrecht erhalten wird. Die Verteilung schlüsselt sich in folgender Tabelle auf (siehe Grafik 6.21, Tabelle 6.4).

Grafik 6.21: Durchschnittliche Bypasszeit in min

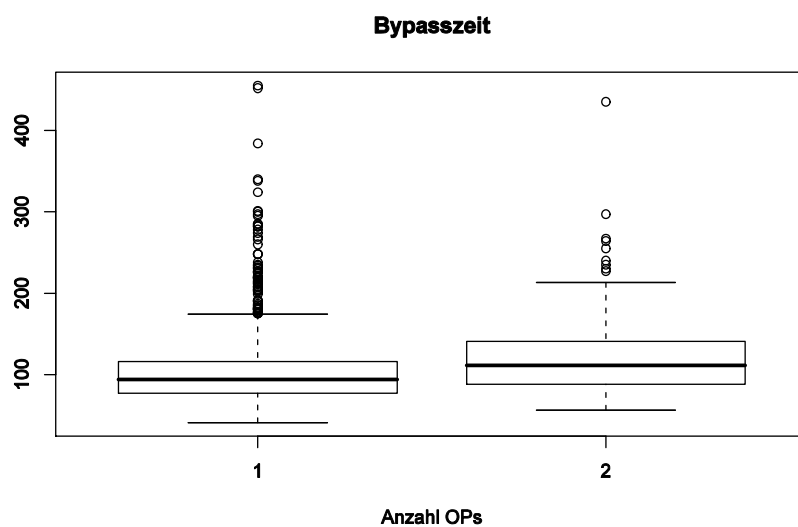


Tabelle 6.4: Bypasszeit in Minuten

N	Gültig	1323
	Fehlend	38
Mittelwert		105,3
Median		95,0
Minimum		41,0
Maximum		455,0

6.2.2.2 Aortenabklemmzeit

Bei 96,7% der Operationen (N=1316) wurde die Aortenabklemmzeit aufgeführt, welche sich nachfolgend aufschlüsselt (siehe Grafik 6.22, Tabelle 6.5).

Grafik 6.22: Durchschnittliche Aortenabklemmzeit in min

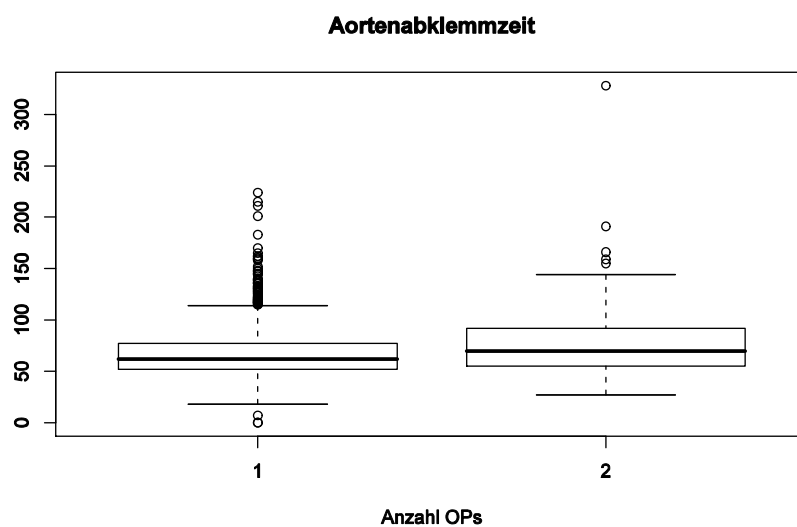


Tabelle 6.5 : Aortenabklemmzeit in Minuten

N	Gültig	1316
	Fehlend	45
Mittelwert		68,4
Median		62,0
Minimum		0,0
Maximum		328,0

6.2.2.3 LVEF

Die Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, auch als „Austreibungsfraktion“ bezeichnet, das dem tatsächlichen Verhältnis zwischen Herzschlagvolumen und enddiastolischem Volumen des linken Ventrikel entspricht, wird als Goldstandard durch Herzechokardiographie ermittelt. Der Normalwert ist >65 %. Die erfassten Daten werden weiter unten aufgeführt (siehe Grafik 6.23, Tabelle 6.6). Die durchschnittliche Ejektionsfraktion in diesem Patientenkollektiv betrug 58,8%.

Grafik 6.23: Durchschnittliche Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) in %

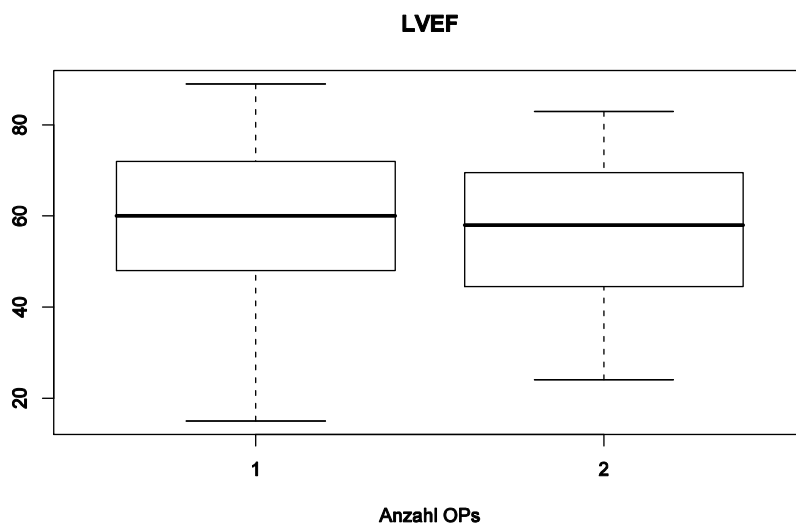


Tabelle 6.6: LVEF in %

N	Gültig	406
	Fehlend	955
Mittelwert		58,8
Median		60,0
Minimum		15,0
Maximum		89,0

6.3 Postoperative Resultate

6.3.1 Intensivtage

Aufgeführt wurden 87,2% (N=1187) der Liegezeiten (in Tagen) auf der hauseigenen Intensivstation wie in Grafik 6.24 und Tabelle 6.7 aufgeführt.

Grafik 6.24: Durchschnittliche Intensivliegezeiten in Tagen (d)

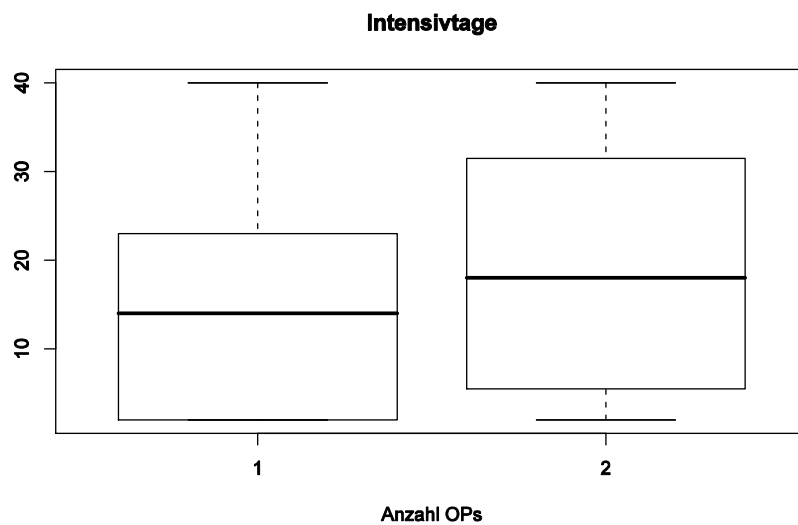


Tabelle 6.7: Intensivverweildauer in Tagen

N	Gültig	1187
	Fehlend	174
Mittelwert		4,4
Median		2,0
Minimum		1,0
Maximum		138,0

7. Diskussion

Im Folgenden werden die in Kapitel 6 beschriebenen Daten mit dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand über Praxis und Outcome bei Eingriffen an Herzklappen vergleichend betrachtet. Dabei wird besonderes Augenmerk auf Erkenntnisse, welche sich auf Valvuloplastiken, Mitral- oder Aortenklappenersatzoperationen gerichtet. Es existieren zahlreiche Veröffentlichungen, die sich mit diesem Thema auseinandersetzen, welche Klappenart für welches Patientenkollektiv in Frage kommt. Gerade in den letzten Jahren wurden viele Studien veröffentlicht, die sich mit dem Vergleich von Operationstechniken, Klappenmodellen und Risikoevaluierungen von primären und reoperativen Eingriffen beschäftigen. Im Rahmen von Metaanalysen wurden viele Studien zusammengefasst, von denen vor allem die Arbeiten von Shuhaiber et al. (2007), Ali et al. (2007), Potter et al. (2004), Tang et al. (2007), Kulik et al. (2006), Schelbert et al. (2008) oder Rahimtoola et al. (2004) erwähnenswert sind.

Dennoch, während die Mortalitäts- und Überlebensraten sowohl in Bezug auf die Operationslokalisation (i.d.R. Mitral- oder Aortenklappe) als auch auf das verwendete Klappenmodell sehr genau erfasst sind, bleibt der Einfluss von individuellen Risikofaktoren, Medikation oder Vorerkrankungen des Patienten oftmals nur am Rande erwähnt.

Die Gegenüberstellung der gesammelten Daten der Herzkliniken Großhadern und Augustinum mit der aktuellen Literatur wird in den nachfolgenden Unterkapiteln aufgeführt. Dort werden ebenso die Unterschiede der zum Vergleich hinzugezogenen Arbeiten im Hinblick auf Demographie und Morbidität bzw. Komorbidität ausführlich diskutiert.

7.1 Diskussion der präoperativen Variablen

Es werden nun die wichtigsten Faktoren von Morbidität und Komorbidität des Patientenkollektivs der Kliniken Augustinum und Großhadern der LMU diskutiert.

7.1.1 Demographie

7.1.1.1 Lebensalter

Das durchschnittliche Lebensalter der Patienten der herzchirurgischen Abteilung der LMU betrug 67,1 Jahre. In anderen Studien mit vergleichbaren Operationszahlen rangiert das mittlere Lebensalter zwischen 55 und 61 Jahren (Tang et al., 2007) oder zwischen 58,7 und 58,8 Jahren (Kulik et al., 2006). Analog hierzu lassen sich in Tabelle 7.1 weitere Vergleiche mit Publikationen entnehmen. Dort wird ersichtlich, dass der „durchschnittliche“ Patient der Literatur jünger war als die Patienten der LMU.

Gerade bei biologischem Klappenersatz verweist die Literatur auf das Alter als Prädiktor für strukturelle Klappendegeneration. Dabei scheint sich ein erhöhtes Lebensalter als protektiv auszuwirken (vgl. Ruel et al., 2004).

Tabelle 7.1: Lebensalter im Vergleich [Quelle: eigene Darstellung]

N	Autor/Quelle	Jahr	Durchschnittsalter in Jahren	p
1361	Augustinum/Grosshadern		67,1	
2290	Potter	2005	69,8	< 0,001
252	Goland	2007	61,0	
807	Engelberger	2005	61,3	
743	Tang	2007	55-61	< 0,0001
659	Kulik	2006	58,8	

7.1.1.2 Geschlecht

Das Patientenkollektiv der LMU hat mit 44,2% einen leicht höheren Frauenanteil als andere Zentren mit einem Anteil von 37,0% (vgl. Potter et al., 2005). Während sowohl im Augustinum als auch in Großhadern kein signifikanter Einfluss auf die Reoperationsrate festgestellt werden konnte, so zeichnet sich doch in der Literatur zumindest ein Trend ab, bei

dem Frauen eine geringere Reoperationsrate bei biologischem Aortenklappenersatz und auch eine geringere Mortalität bei Zweitoperationen von biologischen Mitralklappen aufweisen (Doenst et al., 2006 ; Jamieson et al., 2003).

7.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren, Vorerkrankungen

7.1.2. 1 Hyperlipoproteinämie

(Siehe Tabelle 7.2)

37,6% der Münchner Patienten wurden mit der Diagnose Hyperlipoproteinämie (HLP) geführt. Dies ist ein höherer Anteil als beispielsweise in der Publikation von Tang (15,0%). Die in Deutschland übliche Einteilung, dass HLP ab einem Serum-LDL-Wert > 100mg/dl beginnt, wird im internationalen Vergleich mit weiteren Diagnosekriterien ergänzt. Im Literaturvergleich scheint das Kriterium Hyperlipidämie gehäuft bei Versagen biologischer Herzklappen aufzutreten (vgl. Tab. 7.2).

7.1.2.2 Arterielle Hypertonie (HTN)

Der Anteil von Patienten mit der Diagnose arterielle Hypertonie belief sich auf 50,4%. Damit siedeln sich das Augustinum und Grosshadern im oberen Bereich an, die Angaben in der Literatur, welche in Tabelle 7.2 ersichtlich sind, variierten von 26 – 61,0%. Darüber hinaus ergeben sich aus dem Literaturvergleich Hinweise auf ein gehäuftes Vorkommen der HTN bei Reoperationen biologischer Herzklappen, welche im Münchner Kollektiv nicht bestätigt werden konnten.

7.1.2.3 Nikotinabusus

(Siehe Tabelle 7.2)

Eine einheitliche Häufigkeitsangabe in der Literatur zu finden erwies sich als äusserst schwierig. Nachdem 5,4% der von der LMU erfassten Patienten Nikotinkonsum angaben, wurde andernorts ein Raucheranteil von bis zu 58% angegeben.

Gleichzeitig wurde das Rauchen als negativer Prädiktionsfaktor für biologische Herzklappen sowohl bei Mitralklappen- als auch bei Aortenklappenersatz, verwendet (Colli et al., 2007).

7.1.2.4 Diabetes Mellitus

(Siehe Tabelle 7.2)

Mit 3,8 – 13,0 % liegen die Angaben der Literatur leicht unter denen des Münchner Kollektivs (17,05%). Diabetes Mellitus scheint auch hier wieder eine Rolle bei biologischen Herzklappen zu spielen, da in anderen Publikationen dieses Krankheitsbild mit einer erhöhten Reoperationsrate in Verbindung gebracht wird (Nollert et al., 2003).

Tabelle 7.2: Hyperlipoproteinämie(HLP), art.Hypertonie(HTN), Nikotinabusus, Diabetes Mellitus präoperativ im Vergleich

N	Autor/Quelle	Jahr	HLP (%)	p	HTN (%)	p	Nikotinabusus (%)	p	Diabetes Mellitus (%)	p
1361	Augustinum/ Grosshadern		37,6	0,07	50,4	0,28	5,4	0,58	17,1	0,22
2290	Potter	2005			58,2	0,08			17,6	0,039
807	Engelberger	2005	31,7		46,6		39,2		14,3	
743	Tang	2007	11-19	0,02	26-35	0,02	52-58	0,1	7-12	0,03
575	Hammermeister	2000			18,2-34,0		40,3-41,1		3,6-4,3	

7.1.2.5 Präoperativer Myokardinfarkt

(Siehe Tabelle 7.3)

Bezüglich der Häufigkeit eines präoperativ stattgehabten Myokardinfarktes besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen dem Augustinum-/Großhadernkollektiv (6,2%) und den jeweiligen Vergleichskollektiven, wobei die Literaturangaben eine grosse Variationsbreite aufweisen (0,4 - 13,3%) [vgl. Potter et al., 2005].

Tabelle 7.3: Präoperativer Myokardinfarkt

N	Autor/Quelle	Jahr	Infarkt (%)	p
1361	Augustinum/ Grosshadern		6,2	0,85
2290	Potter	2005	13,0	0,58
807	Engelberger	2005	9,5	
743	Tang	2007	0,4-1,7	0,4

7.1.2.6 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) liegt im untersuchten LMU-Kollektiv bei 58,8% und damit leicht über dem Durchschnitt in der verglichenen Literatur (55%). Der eigene Datensatz konnte keinen Einfluss der LVEF auf die Reoperationsrate nachweisen, jedoch wird eine verminderte LVEF mit einem erhöhten Reoperationsrisiko in Verbindung gebracht (vgl. Golland et al., 2007).

7.1.2.7 Familiäre Disposition

32 Patienten (2,4%) des LMU-Kollektivs konnten eine familiäre Disposition im Sinne von Blutsverwandten mit Herzklappenerkrankung oder bereits stattgehabtem Klappenersatz vorweisen. Sowohl im univariaten als auch im multivariaten Modell konnte eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden ($P_1 = 0,0087$, $P_2 = 0,0051$).

In der durchgeführten Literaturrecherche zeigte sich, dass bisher wenig Erkenntnisse über den Zusammenhang von Klappendegeneration und familiärer Disposition existieren. Vor allem eine französische Arbeitsgruppe um F. Kyndt hat bisher einige Genlokalisierungen mit diesem Thema in Verbindung gebracht. Die erste chromosomale Lokation wurde auf dem 16p11-13 Chromosom entdeckt, drei weitere Loci liegen auf den Chromosomen 11p15.4 und 13q31-32 sowie auf 16p11-2. Ebenso scheint eine X-chromosomale Verbindung (Xq28) zu bestehen, wo für Filamin A, einem Zytoskelettprotein codiert wird (Vgl. Kyndt et al., 2007; S.Disse et al., 1999 ; Probst et al., 2006).

Diese Erkenntnisse sind für die Grundlagenforschung von Bedeutung. Bisher besteht weder eine Indikation zur genetischen Testung von Familienangehörigen, noch können sich aus diesen Resultaten therapeutische Optionen ableiten.

7.2 Klappenart

7.2.1 Kunstklappen

Der Anteil von künstlichen Herzklappen betrug im Kollektiv Augustinum/Grosshadern 26,9%. Ein Einfluss auf die Reoperationsrate konnte allein an diesem Marker nicht festgestellt werden.

Bei einem Vergleich der gängigen Literatur erkennt man, dass in der wissenschaftlichen Welt eine seit Jahren andauernde Diskussion über Vor- und Nachteile der mechanischen Herzklappen im Vergleich zu biologischen Herzklappen im Gange ist.

Da hier viele Einflussfaktoren eine Rolle spielen, folgt nun eine Einteilung der allgemeinen Eigenschaften mechanischer Herzklappen und der Einflussfaktoren auf die Performance dieser Klappen, anhand der aktuellen Publikationen.

Ein Hauptcharakteristikum künstlicher Herzklappen ist zum einen die lange Haltbarkeit. Dies macht die Implantation vor allem bei jüngeren Patienten interessant, da man so hofft eine Reoperation bzw. einen Klappenaustausch vermeiden oder zumindest hinauszögern zu können. Dem gegenüber steht allerdings die Thrombogenität dieses Materialtyps, was eine lebenslange Antikoagulation nach sich zieht. Somit steht die längere Haltbarkeit einem höheren Risiko eines antikoagulationsbedingten Blutungsereignisses gegenüber. Dies ist das primäre Dilemma, welches die Basis der wissenschaftlichen Diskussion bildet (vgl. Kulik et al., 2006; Tang et al., 2007; Rahimtoola et al., 2003; Hammermeister et al., 2000, Hoffmann et al., 2005).

So ist es nicht verwunderlich, dass Thrombembolien und erhöhte Blutungsraten häufiger bei mechanischen als bei biologischen Herzklappen vorkommen (Rahimtoola et al., 2003; Schelbert et al., 2008). Es wird aber auch über eine erhöhte Prävalenz von Endokarditiden berichtet (Tang et al., 2007).

Langjährige Follow-Up-Studien bescheinigen den mechanischen Herzklappen insgesamt eine höhere Überlebensrate (Hammermeister et al., 2000). Hier zeigt sich auch eine mögliche Schwäche der Datenerhebung des Kollektivs Augustinum/Großhadern, wo kein signifikanter Unterschied in der Reoperationsrate zwischen mechanischen und biologischen Klappentypen festgestellt werden konnte. Der in dieser Arbeit gewählte Beobachtungszeitraum von 6 Jahren ist u. U. zu kurz angesetzt, um die aus der Literatur zu erwartenden Ergebnisse, wieder zu spiegeln

Jedenfalls deckt sich diese Aussage mit einigen Autoren, die die Reoperationsraten als zu gering innerhalb der ersten fünf Jahre bezeichneten (vgl. Rahimtoola et al., 2003).

Bei der Entscheidung, welcher Klappenersatz nun letztendlich durchgeführt werden sollte, spielt vor allem das Patientenalter eine wichtige Rolle. Patienten mittleren Alters werden immer noch bevorzugt mechanische Klappen eingesetzt, während ältere Patienten biologische Klappen erhalten. Dabei variiert die Altersgrenze i.d.R. zwischen 65 und 70 Jahren für biologische Klappen (vgl. Kulik et al., 2006; Hammermeister et al., 2000; Schelbert et al., 2008).

7.2.2 Biologische Herzklappen

Im untersuchten Zeitraum wurden 907 biologische Herzklappen eingesetzt (66.6% der Operationen). Zwar konnte kein Einfluss auf die Reoperationsrate festgestellt werden, dafür jedoch auch kein signifikanter Unterschied in der Reoperationsrate von Mechanischen vs. Biologischen Herzklappen. Somit sei zur Diskussion gestellt, ob mechanische Herzklappen wirklich einen Benefit darstellen oder ob man in Hinblick auf die Gefahr von thrombembolischen oder hämorrhagischen Ereignissen doch lieber auf biologische Klappenarten zurückgreifen sollte.

Nicht zuletzt möchte der Autor darauf hinweisen, dass bei weitem nicht jeder Patient für eine mechanische Herzklappe geeignet ist, da die Einnahme von Marcumar zur Antikoagulation individuell angepasst werden und der Wirkspiegel immer in einem stets stabilen und engen therapeutischen Rahmen gehalten werden muss. Dafür ist eine adäquate Patientencompliance eine unverzichtbare Voraussetzung. Der standardisierte laborchemische Messwert für die Blutverdünnung ist der INR (International Norm Ratio) und beläuft sich bei mechanischen Aortenklappenersatz zwischen 2-3 und bei mechanischem Mitralklappenersatz zwischen 2.5 und 3.5. Die Blutverdünnung wird gerade bei multimorbiden Patienten zu einem Risiko, da oftmals keine Kompensationsreserven bei Blutungskomplikationen mehr vorhanden sind.

Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen von mehr als 10 Jahren zeigen, dass einige Unterschiede zwischen mechanischen und biologischen Herzklappen bestehen. Bei Patienten unter 70 Jahren weisen mechanische Herzklappen insgesamt eine niedrigere Mortalität und Reoperationsrate auf, während bei Patienten über 70 Jahren der degenerative Prozess wesentlich langsamer abzulaufen scheint. Man erklärt sich dies durch geringere körperliche und somit auch blutzykulatorische Anstrengungen der Patienten (Hoffmann et al., 2005). Der Hauptgrund für die höhere Reoperationsrate bei biologischem Klappenersatz scheint die strukturelle Klappendegeneration zu sein, welche zwar bei neueren Modellen erst verzögert auftritt, aber alles in allem nicht aufzuhalten ist. (vgl. Gao et al., 2004; Ruel et al., 2004; Chan et al., 2006; Kulik et al., 2006; Jamieson et al., 2005). Gegenstand der Forschung ist es die Herzklappen stetig zu verbessern und vor allem die Haltbarkeit zu verlängern. Die neuesten Modelle haben kein stützendes Gerüst mehr, was die Durchflussfläche vergrößert und auch bei kleiner Aortenwurzel eine Alternative zur mechanischen Herzklappe darstellt. Nachteilig bei diesem Materialtyp ist jedoch die vergleichsweise schwierige Implantationstechnik, ebenso fehlen zur vollständigen Beurteilung noch Langzeitstudien. Es bleibt somit abzuwarten welcher Klappentyp sich auf Dauer durchsetzt.

7.2.3 Aortenklappenersatz

Der Aortenklappenersatz ist eine häufig durchgeführte Operation, allein im Jahr 2003 wurden in den USA über 200000 Aortenklappen ausgetauscht (The society of Thoracic Surgeons (STS)database, <http://www.ctsnet.org/file/STSNationalDatabaseSpring2004AdultCardiacExecutiveSummary.pdf>).

Im Patientenkollektiv Augustinum/Grosshadern waren 78,7% (N=907) aller Operationen an der Aortenklappe lokalisiert. Dieser Prozentsatz liegt deutlich über dem Bundesdurchschnitt mit 65% (Hoffmann et al., 2005).

Mittlerweile gibt es einige Studien, die Langzeitergebnisse von Aortenklappenersatz, vornehmlich Morbidität und Reoperationsraten, zwischen mechanischen und biologischen Kunstklappen vergleichen. Allen gemeinsam ist, dass sowohl das Alter als auch der Klappentyp als vorhersagetaugliche Risikofaktoren für Reoperation oder klappenbezogene Morbidität gesehen werden können. Einen weiteren Vorhersagefaktor bietet die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Goland et al., 2007). Gerade seit Einführung der 2. Generation biologischer Herzklappen, welche eine niedrigere Degenerationsrate aufweisen, wird immer häufiger der Einsatz von biologischen Herzklappen bei Patienten ab einem Alter von 60 Jahren empfohlen (vgl. Rahimtoola et al, 2003; Gao et al., 2004; Chan et al., 2005).

7.2.4 Mitralklappenersatz

Der Anteil an Mitralklappenoperationen im Kollektiv betrug 16,5%. Eine Operation an der Mitralklappe ist an sich kein Prädiktor für eine Reoperation.

Dennoch, im direkten Vergleich zwischen Aortenklappe und Mitralklappe erfährt man aus der Literatur, dass Mortalität und Komplikationen bei Mitralklappenersatz höher liegen als bei Aortenklappenersatz. Ebenso ist die Inzidenz der Reoperationen, welche durch Klappendegeneration nach Einsatz von biologischen Herzklappen bedingt waren, erhöht. Dies kann möglicherweise an der grösseren mechanischen Beanspruchung an Mitralposition liegen. Eine ausreichende Studienlage für klare Empfehlungen, welcher Klappentyp nun an Mitralposition bevorzugt werden sollte, gibt es nicht. Aber in Anbetracht der schnelleren Degeneration biologischer Klappen werden bis heute mechanische Modelle weltweit am häufigsten eingesetzt (vgl. Kulik et al., 2006; Jamieson et al., 2003; Potter et al., 2004; Hammermeister et al., 2000; Ruel et al., 2003; Hoffman et al., 2008)

7.3 Pledget

Im untersuchten Patientenkollektiv erhielten 61,6% nahtverstärkende Pledgets. Zwar konnte keine Signifikanz errechnet werden aber immerhin war ein protektiver Trend erkennbar. Diese Erkenntnis bezieht sich lediglich auf die Reoperationsrate, eine Aussage über einen protektiven Einfluss bei Komplikationen, wie zum Beispiel Endokarditiden, kann nicht getroffen werden.

Für mehr Klarheit über den Einfluss auf die Reoperationsrate wäre eine grössere Patientenpopulation von mindestens 4000 Patienten vonnöten gewesen.

Eine neue prospektive Studie, die sich mit dem Einfluss der Pledgets auf das Outcome von Klappenoperationen beschäftigt wäre hier sicherlich von grossem klinischen Interesse.

In der Literatur werden Klappennähte ohne Pledgets als Risikofaktor für paravalvuläre Leckagen gewertet (Englberger et al., 2007).

7.4 Schlussbemerkung und Ausblick

Bislang ist es nicht gelungen, eine ideale, d.h. dem menschlichen Vorbild ebenwürdige, Klappenprothese zu konstruieren. Eine solche Klappe sollte die gleichen biologischen und hämodynamischen Eigenschaften wie ihr physiologisches Vorbild haben. Jeder Einsatz künstlichen Materials, welches sowohl bei mechanischen als auch bei biologischen Herzklappen zum Einsatz kommt, bietet eine Angriffsfläche für Endokarditiden oder thrombotische Ereignisse. Zudem schmälern die Gerüste die effektive Öffnungsfläche und mindern damit gleichzeitig die hämodynamische Performance. Die Auswirkung der Strömungsunregelmässigkeiten, hervorgerufen durch die künstlichen Klappengerüste auf den Organismus und die Blutzellen, ist bisher nur ungenügend erforscht.

Anforderungen an die neuen Generationen der Herzklappen sind zum einen keine Degeneration, zum anderen keine Thrombogenität und kein Endokarditisrisiko. Keine der momentan verfügbaren biologischen oder mechanischen Klappen entsprechen diesen Anforderungen. Mittlerweile gibt es gerüstoffreie biologische Herzklappen, ebenso wird mit Hochdruck an annähernd körpereigenen Herzklappen geforscht, die mit zu Hilfenahme z.B. eines Kollagengerüsts und körpereigenem Oberflächengewebe fast einer körpereigenen Klappe entsprechen. Solche neuen Klappentypen sind sicherlich viel versprechend, klinische Ergebnisse liegen bei Abschluss dieser Arbeit noch nicht vor.

8. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser retrospektiven Analyse wurden alle Patienten untersucht, die sich an den Herzkliniken Augustinum und Grosshadern in München in den Jahren 2000 bis 2005 einer Herzklappenoperation unterzogen. Von diesem Kollektiv mussten 6,02% der Patienten operativ revidiert werden (N=82). Das Durchschnittsalter betrug 69,0 Jahre mit einer Geschlechterverteilung von 44,2% (N=601) Frauen und 55,8% (N=760) Männern. 2,4% (N=32) wiesen einer familiäre Disposition auf, 29,0% (N=395) eine Hyperlipidämie, 38,9% (N=529) litten an arterieller Hypertonie. Bei 4,2% (N=57) fand sich Nikotinkonsum in der Anamnese und 13,2% (N=179) konnten mit Diabetes Mellitus in Verbindung gebracht werden. Adipositas bestand bei 15,1% (N=206) der Patienten, bei 5,6% (N=76) Hyperurikämie und bei 2,1% (N=28) Zustand nach Myokardinfarkt.

Medikamentös vorbehandelt waren 3,1% (N=42) der Patienten mit Herzglykosiden, 19,1% (N=260) mit Betablockern, 0,7% (N=9) erhielten Antiarrhythmika und 10,9% (N=149) Thrombozytenaggregationshemmer, 5,7% (N=77) wiesen andere Antikoagulationsformen auf. Mit Diuretika waren 15,3% (N=208) versehen, 2,9% (N=40) konnten eine Behandlung mit Vasodilatoren aufweisen. 0,6% (N=8) erhielten Kalziumantagonisten oder andere Antihypertonika. ACE-Hemmer wurden bei 12,2% (N=166) verabreicht. Eine Kunstklappe erhielten 26,9% (N=366) der Patienten, 66,6% (N=907) einen biologischen Klappenersatz, bei den restlichen Patienten (1,7%, N=23) wurde eine Klappe rekonstruiert. 16,5% (N=225) des Kollektivs wurden an der Mitralklappe, 78,7% (N=1071) an der Aortenklappe operiert. Andere Klappenoperationen (Trikuspidal- oder Pulmonalklappe) wurden wegen zu geringer Fallzahlen nicht berücksichtigt. Die durchschnittliche linksventrikuläre Pumpfunktion betrug 58,8%.

Intraoperativ wurden bei 56,2% (N=765) Filz-Pledgets verwendet. Die durchschnittliche Bypasszeit betrug 105 Minuten, die mittlere Aortenabklemmzeit war 68,4 Minuten. Postoperativ verbrachte ein Patient circa 4,4 Tage auf der herzchirurgischen Intensivstation.

Ziel dieser Analyse war es, Prädiktions- oder Protektionsfaktoren im Hinblick auf Reoperationsraten bei Herzklappenersatz zu identifizieren. Dabei wurden neben der medikamentösen Therapie auch die Art der Klappe, die Lokalisation (Aorten-/Mitralposition) und die Art der Klappennaht (mit oder ohne Filz-Pledgets) berücksichtigt.

In den verwendeten Regressionsmodellen konnte kein Einfluss durch verwendete Medikamente gefunden werden. Auffällig war zudem, dass der verwendete Klappentyp (mechanisch oder biologisch) ebenso wenig Einfluss auf die Reoperationsrate aufwies. Es konnte zusammenfassend keine überlegene Klappenart identifiziert werden, was sich

weitestgehend mit den aktuellen Guidelines und der sonstigen Literatur deckt. Wenn intraoperativ Filz-Pledgets verwendet wurden, konnte eine protektive Tendenz aufgezeigt werden. Allerdings wäre eine Patientenzahl von ca. 4000 nötig gewesen, um diese Daten statistisch signifikant auszuwerten.

Als einziger Parameter, sowohl im univariaten als auch im multivariaten Regressionsmodell, zeigte eine familiäre Disposition Signifikanz ($p_1 = 0,0087$, $p_2 = 0,0051$). Die Ursachen dazu sind bisher wenig erforscht, es bestehen allerdings Hinweise auf X-chromosomale Mutationen, welche zu Instabilitäten bei Filamin A, einem Zytoskelettprotein, führen können. Therapeutische Optionen liessen sich aus diesen Resultaten bisher nicht ableiten

Neue Erkenntnisse über die finale Frage, welche Klappenart für welchen Patienten am geeignetsten sei, konnten mit dieser Arbeit nicht gewonnen werden.

Die hier erhobenen Daten stützen viel mehr die aktuellen Guidelines der American Heart Association, wonach biologische Klappen am ehesten ab einem Alter von 65 Jahren implantiert werden sollten. Es bleibt jedoch zur Diskussion gestellt, dass im Beobachtungszeitraum dieser Arbeit mechanischer Klappenersatz keinen protektiven Einfluss auf die Reoperationsrate ausübte ($P_1 = 0,51$, $P_2 = 0,43$). Somit besteht ein Hinweis darauf, dass, vor allem bei Patienten mit mehreren Komorbiditäten und generell erhöhtem Blutungs-, Operations- und Letalitätsrisiko, eine biologische Herzklappe durchaus auch in jüngerem Alter in Betracht kommen kann, da sich die mechanische Herzklappe in diesem Beobachtungszeitraum als nicht sicherer erwiesen hat.

Der Trend in Forschung und klinischer Anwendung spricht sich zu Gunsten des biologischen Herzklappenersatzes aus. Immer neuere und vor allem länger haltende biologische Herzklappentypen stehen mittlerweile zur Verfügung und könnten vielleicht langfristig die mechanischen Herzklappen ersetzen.

Es ist daher nötig, die Klappenwahl präoperativ genau zu evaluieren und im Rahmen von prospektiven Studien die Reoperationsindikationen gerade kurz nach der Implantation näher zu untersuchen.

Glossar:

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACVB	aortokoronarer Venenbypass
Adipositas	Übergewicht, BMI > 25
AHA	American Heart Association
Allograft	von einem genetisch differenten Individuum der selben Art (Spezies) stammendes Transplantat, frühere Bezeichnung homogenetisch, homolog
Art.	arteriell
Autogen	vom eigenen Körper stammend
BMI	Body Mass Index
Bzw.	beziehungsweise
Ca.	Circa, ungefähr
CABG	koronararterielle Bypassoperation (coronary artery bypass graft)
CCAB	konventioneller koronararterieller Bypass (conventional coronary artery bypass)
Compliance	Bereitschaft zur Mitarbeit des Patienten
d	Tag
Debridement	Abtragung von abgestorbenem Gewebe
Dilatation	Erweiterung
Dyspnoe	Luftnot
Graft	Transplantat
HTN	arterielle Hypertonie
HLP	Hyperlipoproteinämie
Heterolog	siehe Xenograft
Homografts	siehe Allograft
Homolog	siehe Allograft
Hypertonie	zu hoher Blutdruck (RR syst. >140mmHg)
Hypotonie	niedriger Blutdruck (RR syst.<100mmHg)
i. A.	im Allgemeinen
i.d.R.	in der Regel
Insuffizienz	Undichtigkeit

INR	International Norm Ratio
LDL	low density lipoprotein
LIMA	left Internal mammary artery (=A.thoracica interna sinistra)
LMU	Ludwig Maximilians Universität München
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MVA	Mitral valve area (=Mitralklappenregion)
Min	Minute
mmHG	„Millimeter Quecksilbersäule“, Druck den ein Millimeter Quecksilbersäule ausübt.
NYHA	New York Heart Association
NYHA-Klassifikation	Einteilung zur klinischen Feststellung der Herzinsuffizienz: Stadium I: Herzerkrankung ohne körperliche Limitation Stadium II: Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, keine Beschwerden in Ruhe. Stadium III: Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der Leistungsfähigkeit bei geringer Belastung, keine Beschwerden in Ruhe. Stadium IV: Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, i.d.R. Bettlägerigkeit.
OP	Operation
OR	Odds Ratio
o.g.	oben genannt
P1	p-Wert bei monovariabler Berechnung
P2	p-Wert bei multivariabler Berechnung
PAP	pulmonary artery pressure (=pulmonalarterieller Blutdruck)
Patch	Teflon-Patch, filzähnliches biokompatibles Unterlegmaterial bei chirurgischer Naht
Pledget	Teflon-Patch

PMBV	percutaneous mitral balloon valvuloplasty (=perkutane Bollonvalvuloplastie der Mitralklappe)
RIMA	right Internal mammary artery (=A.thoracica interna dextra)
Prolene	Nahttyp zum chirurgischen Wundverschluss
RR	Blutdruck nach „Riva-Rocci“
S.	Seite
Stenose	Verengung
STS	The Society of Thoracic Surgeons
Syst.	systolisch
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
u.g.	unten genannt
U-Naht	Umstechungснаht
Vgl.	Vergleiche
Vs.	versus
Valvuloplasitk	Funktionsplastik bei Herzklappenfehlern, z.B. Klappenstenose, ohne Austausch der nativen Klappe
Xenografts	Transplantat von artfremder Herkunft, früher heterolog, exogen
z.B.	zum Beispiel

Literaturverzeichnis

Jose Ignacio Aramendi, Carlos-Alfonso Mestres, Juan Martinez-Leon: Triflusal versus oral anticoagulation for primary prevention of thromboembolism after bioprosthetic valve replacement (trac): prospective, randomized, co-operative trial. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 27, 2005; 854–860.

Francesco Antonini-Canterin, MD, Alfredo Zuppiroli, MD, Bogdan A. Popescu: Effect of Statins on the Progression of Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration. *Am J Cardiol* 2003;92:1479–1482.

W. Bircks: History of cardiac surgery in Germany – in consideration of her relation to the German Cardiac Society. *Kardiol* 91: Suppl 4, IV/81–IV/85; 2002.

Thierry Caus, Philippe Rouviere, Frederic Collart: Late Results of Double-Valve Replacement With Biologic or Mechanical Prostheses. *Ann Thorac Surg* 2001;71:S261–4.

V. Chan, W. R. E. Jamieson, E. Germann: Performance of bioprostheses and mechanical prostheses assessed by composites of valve-related complications to 15 years after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1267-73.

Andrea Colli, Jean-Philippe Verhoye, Alain Leguerrier: Anticoagulation or antiplatelet therapy of bioprosthetic heart valves recipients: an unresolved issue. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 31, Issue 4, April 2007, Pages 573-577.

Andrea Colli, Tiziano Gherli, Carlos A. Mestres: Degeneration of native and tissue prosthetic valve in aortic position: Do statins play an effective role in prevention? *International Journal of Cardiology* 116, 2007; 144–152.

Göran Dellgren, Christopher M. Feindel, Joanne Bos: Aortic valve replacement with the Toronto SPV: long-term clinical and hemodynamic results. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 21, 2002; 698–702.

Piroze M. Davierwala, Michael A. Borger, Tirone E. David: Reoperation is not an independent predictor of mortality during aortic valve surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Volume 131, Issue 2, February 2006, Page 329.

Torsten Doenst, Joan Ivanov, Michael A. Borger: Sex-Specific Long-Term Outcomes After Combined Valve and Coronary Artery Surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1632– 6.

Joel Dunning, Michel Versteegh, Alessandro Fabbri: Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2008.

Thomas Eitz, Dirk Fritzsche, Georg Kleikamp: Reoperation of the Aortic Valve in Octogenarians. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1385–91.

Kim Ekblom, Johan Hultdin, Bo Carlberg: Anticoagulant treatment at a specialized outpatient anticoagulant therapy unit, a descriptive study. *Thrombosis Journal* 2005, 3:20.

Lars Englberger, Hartzell V. Schaff, W.R. Eric Jamieson: Importance of implant technique on risk of major paravalvular leak (PVL) after St. Jude mechanical heart valve replacement: a report from the Artificial Valve Endocarditis Reduction Trial (AVERT). *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 28, 2005; 838-844.

Guangqiang Gao, YingXing Wu, Gary L. Grunkemeier: Durability of Pericardial Versus Porcine Aortic Valves. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 44, No. 2, 2004.

D.A. Garcia, W. Ageno, E.N. Libby, J. Bibb: Perioperative Anticoagulation for Patients With Mechanical Heart Valves: A Survey of Current Practice. *ACC Current Journal Review*, Volume 14, Issue 8, August 2005, Pages 5-6.

Martijn W. A. van Geldorp, W. R. Eric Jamieson, A. Pieter Kappetein: Usefulness of microsimulation to translate valve performance into patient outcome: Patient prognosis after aortic valve replacement with the Carpentier–Edwards supra-annular valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:702-9.

Sorel Goland, Lawrence S. C. Czer, Michele A. De Robertis: Risk Factors Associated With Reoperation and Mortality in 252 Patients After Aortic Valve Replacement for Congenitally Bicuspid Aortic Valve Disease. *Ann Thorac Surg* 2007;83:931–7.

Rune Haaverstad, Nicola Vitale, Arve Tromsdal: Intermittent incomplete closure of Medtronic Advantage aortic valve leaflets causes unnecessary reoperation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:791-2.

Karl Hammermeister, Gulshan K. Sethi, William G. Henderson: Outcomes 15 Years After Valve Replacement With a Mechanical Versus a Bioprosthetic Valve: Final Report of the Veterans Affairs Randomized Trial. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 36, No. 4, 2000.

Detlef Hering, Cornelia Piper, Rito Bergemann: Thromboembolic and Bleeding Complications Following St. Jude Medical Valve Replacement: Results of the German Experience With Low-Intensity Anticoagulation Study. *Chest* 2005;127:53-59.

W. R. E. Jamieson, O. von Lipinski, R. T. Miyagishima: Performance of bioprostheses and mechanical prostheses assessed by composites of valve-related complications to 15 years after mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1301-8.

W.R.E. Jamieson, L.H. Burr, R.T. Miyagishima, M.T. Janusz: Reoperation for Bioprosthetic Mitral Structural Failure: Risk Assessment. *Circulation* 2003;108;II-98-II-102.

A. Pieter Kappetein, Johanna J.M. Takkenberg, John P.A. Puvimanasinghe: Does the type of biological valve affect patient outcome? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2006;5:398-402.

Alexander Kulik, Pierre Be´dard, B-Khanh Lam: Mechanical versus bioprosthetic valve replacement in middle-aged patients. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 30 2006 485-491.

F. Kyndt , S. Le Scouarnec , P. Jaafar: Genetic aspects of valvulopathies, *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2007 Dec;100(12):1013-20.

F. Kyndt, JP. Gueffet, V. Probst: Mutations in the gene encoding filamin A as a cause for familial cardiac valvular dystrophy. *Circulation.* 2007 Jan 2;115(1):40-9.

Lawrence Lau, MBBS Hons, W. R. Eric Jamieson, Clifford Hughes: What Prosthesis Should Be Used at Valve Re-Replacement After Structural Valve Deterioration of a Bioprosthesis? *Ann Thorac Surg* 2006;82:2123–32.

Niall C McGonigle, J Mark Jones, Pushpinder Sidhu: Concomitant mitral valve surgery with aortic valve replacement: a 21-year experience with a single mechanical prosthesis. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2007, 2:24.

Aldo D. Milano, Claudio Blanzola, Gianclaudio Mecozzi: Hemodynamic Performance of Stented and Stentless Aortic Bioprostheses. *Ann Thorac Surg* 2001;72:33– 8.

Kazutomo Minami, Armin Zittermann, Sebastian Schulte-Eistrup: Mitroflow Synergy Prostheses for Aortic Valve Replacement: 19 Years Experience With 1,516 Patients. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1699 –705.

L. Brent Mitchell, Derek V. Exner, D. George Wyse: Prophylactic Oral Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias That Begin Early After Revascularization, Valve Replacement, or Repair.: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, December 28, 2005-Vol 294, No. 24.

Georg Nollert, Jessica Miksch, Eckart Kreuzer: Risk factors for atherosclerosis and the degeneration of pericardial valves after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:965-8.

D. Dean Potter, Thoralf M. Sundt III, Kenton J. Zehr: Risk of Repeat Mitral Valve Replacement for Failed Mitral Valve Prostheses. *Ann Thorac Surg* 2004;78:67–72.

D. Dean Potter, Thoralf M. Sundt III, Kenton J. Zehr: Operative risk of reoperative aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:94-103.

V. Probst, S. Le Scouanec, A. Legendre: Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):856-60.

J. P. A. Puvimanasinghe, E. W. Steyerberg, J. J. M. Takkenberg: Prognosis After Aortic Valve Replacement With a Bioprosthesis: Predictions Based on Meta-Analysis and Microsimulation. *Circulation* 2001;103:1535-1541.

Shahbudin H. Rahimtoola: Choice of Prosthetic Heart Valve for Adult Patients. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 41, No. 6, 2003.

Alberto Repossini, Igor Kotelnikov, Riad Bouchikhi: Single–suture line placement of a pericardial stentless valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1265-9.

Marc Ruel, Alexander Kulik, Fraser D. Rubens: Late incidence and determinants of reoperation in patients with prosthetic heart valves. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 25 2004 364–370.

E B Schelbert, M S Vaughan-Sarrazin, K F Welke and G E Rosenthal: Valve type and long-term outcomes after aortic valve replacement in older patients. *Heart* 2008;94;1181-1188.

Dirk Skowasch, Stephanie Schremppf, Nicolas Werner: Cells of primarily extravalvular origin in degenerative aortic valves and bioprostheses. *European Heart Journal* 2005 26, 2576–2580.

Sachin Talwar, Ankit Mathur et al.: Aortic Valve Replacement With Mitral Valve Repair Compared With Combined Aortic and Mitral Valve Replacement. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1219 –25.

Johanna J.M. Takkenberg, Loes M.A. Klieverik, Jos A. Bekkers: Allografts for aortic valve or root replacement: insights from an 18-year single-center prospective follow-up study. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 31, 2007; 851-859.

Gilbert H. L. Tang, MD, Manjula Maganti, MS, Tirone E. David: Effect of Prior Valve Type on Mortality in Reoperative Valve Surgery. *Ann Thorac Surg* 2007;83:938–45.

Mariano Vicchio, Alessandro Della Corte, Luca Salvatore De Santo: Tissue Versus Mechanical Prostheses: Quality of Life in Octogenarians. *The Annals of Thoracic Surgery*, Volume 85, Issue 4, April 2008, Pages 1290-1295.

Danksagung:

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Geschwistern, allen voran meinen Eltern, Frau Dorothea Pingel und Dr. med. Bernd J. Pingel, die mich während meines gesamten Studiums und während dieser Dissertation bedingungslos unterstützt haben.

Ebenso möchte ich herzlich meinem Doktorvater, PD Dr. Peter Lamm, für seine tatkräftige Unterstützung danken.

Des weiteren wäre diese Arbeit ohne Dr. Müller, welcher mich beim statistischen Teil unterstützte und ohne Frau Weinbeer, welche bei der Recherche behilflich war, nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt auch Till Schnitfeld, Miriam Pingel und Ramona Döhler für Ihre guten Tips während der Korrekturphase.

Gerade Ramona Döhler war immer mit Rat und Tat, aber auch mit Aufmunterung zur Stelle, Sie war für mich und die Fertigstellung dieser Dissertation von unschätzbarem Wert.

Lebenslauf:

Schule, Studium, Beruf

1990	–	1999	Gymnasium Weikersheim Mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium Abschluss: 1.3 (Jahrgangsbester)
Juli 1999	–	Sept. 2000	Wehrdienst Ausbildung zum Reserveoffizier im Sanitätsdienst der Bundeswehr
Okt. 2000	–	Dez. 2000	Pflegepraktikum, Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim
April 2001			Studium Humanmedizin LMU München
März 2003			Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Physikum)
Feb. 2006	–	Dez. 2006	Praktisches Jahr
Okt. 2007	–	Nov. 2007	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Abschluss: gut
Seit Mai 2008			Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik II, Kardiologie, der Universitätsklinik Bonn

Forschung, Famulaturen, Praktisches Jahr (PJ)

Jan. 2007	–	März 2007	Forschungsaufenthalt in Kapstadt, Südafrika Thema: Mutation screening in Myocardial Binding Protein C, Department of Biomedical Sciences, Faculty of Health Sciences, University of Stellenbosch
Sept. 2003			Famulatur Visceralchirurgie , Krankenhaus Rothenburg ob der Tauber
Sept. 2004			Famulatur Kardiologie , Herzzentrum Fundacion Favaloro, Buenos Aires, Argentinien
März 2005			Famulatur Hand- & Plastische Chirurgie , Innenstadt-klinikum der LMU, München
Sept. 2005			Famulatur Praxis Dr. Pingel , Facharzt für Innere Medizin, Niederstetten
Feb. 2006	–	Juni 2006	PJ-Tertial Innere Medizin , Medizinische Klinik I + II,

Universitätsklinikum Großhadern der LMU, München

Gastroenterologie, Kardiologie und Notaufnahme

Juni 2006	–	Sept. 2006	PJ-Tertial Anästhesie , Innenstadtkliniken der LMU, München
Okt. 2006	–	Dez. 2006	PJ-Tertial Chirurgie , Kantonsspital Liestal, Schweiz Visceral-, Gefäß-, Thoraxchirurgie und Notaufnahme

Qualifikationen und Kenntnisse

Jan. 2000	–	März 2000	Ausbildung zum Krankenpflegehelfer im Rahmen des Wehrdienstes, Abschluss als Lehrgangsbester
Jan. 2001	–	März 2001	Sprachaufenthalt in England Churchill House School of English, Ramsgate, England
März 2001			Sprachzertifikat Englisch IELTS-Zertifikat (International English Language Testing System), erreichte Punktzahl: 8.0 (max. 9.0)
Aug. 2004	–	Sept. 2004	Sprachaufenthalt in Argentinien Lucem Spanish Institute, Buenos Aires, Argentinien
Okt. 2004	–	März 2005	BWL für Nebenfachstudenten, TU München Note: gut (2.3)
März 2005	–	Aug. 2005	Rhetorikkurs
Mai 2006			Teilnahme am Kongress Kardiologie “2 nd Munich Symposium - New Frontiers in Cardiology“
April 2007	–	Juli 2007	Seminar Projektmanagement , LMU München Note: gut (2.0)

Weitere Tätigkeiten

2001	–	2003	Mitwirkung und Organisation bei der Fachschaft Medizin der LMU München
Seit 2003			Teamleitung bei der Promotion- und Marketingagentur Avantgarde, München

Seit 2004		Mitwirkung und Organisation bei AEGEE („Association des États Généraux des Étudiants de l'Europe“, internationaler Verein zur Integration sich im Ausland befindlicher Studenten)	
April 2004	–	Feb. 2006	Durchführung medizinischer Studien bei Firma MEDITEL, Projektleitung bei der Markteinführung des <i>DICOM-Röntgen-Imagers „SONY FilmStation“</i>
Mai 2006	–	Juli 2006	Fussballbotschafter für Sportartikelhersteller „PUMA“
Sept. 2006			Technischer Mitarbeiter der Firma M-Events beim Weltkongress Kardiologie der World Heart Federation, Barcelona, Spanien
Aug. 2006	–	Jan. 2007	Wissenschaftlicher Berater und Redakteur für die Pro7-Dokumentation „Die 7 Todsünden - das Böse in uns“

Interessen

Sprachen: Englisch, Spanisch, Französisch
Sport: Fitness, Fussball, Ju-Jitsu
Reisen
Fotografie

Simon Pingel

