

Aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Direktor Prof. Dr. med. J. Cremer
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**EINFLUSS DES PATIENTEN-PROTHESEN-MISMATCH NACH BIOLOGISCHEM
AORTENKLAPPENERSATZ AUF DAS LANGZEITÜBERLEBEN UND DIE
LEBENSQUALITÄT**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Selam Abraham-Westphal

geb. Abraham Ogbamicael

aus Asmara-Eritrea

Kiel 2018

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Rainer Petzina, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie - Ärztliche Leitung Qualitäts- und Risikomanagement und Patientensicherheit

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Hans-Jörg Hippe, Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie und Angiologie

Tag der mündlichen Prüfung: 07. März 2019

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 18. Dezember 2018

gez.: Prof. Dr. Johann Roider
Vorsitzender des Ausschusses für Promotion

Meiner Familie für ihre selbstverständliche Liebe

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungen	V
1 Einleitung.....	10
1.1 Geschichtlicher Hintergrund.....	10
1.2 Aortenklappe.....	10
1.2.1 Herzklappenvitien.....	13
1.2.1.1 Aortenklappenstenose.....	13
1.2.1.2 Aortenklappeninsuffizienz.....	15
1.2.2 Chirurgischer und interventioneller Aortenklappenersatz.....	17
1.2.3 Herzklappenarten.....	18
1.2.3.1 Biologische Herzklappen.....	19
1.2.3.2 Mechanische Herzklappen.....	20
1.2.3.3 Aktuelle Empfehlungen zur Wahl der Aortenklappenprothesenart.....	21
1.3 Patienten-Prothesen-Mismatch und klinische Relevanz.....	22
1.4 Langzeitüberleben.....	23
1.5 Lebensqualität.....	24
2 Ziel dieser Studie.....	26
3 Material und Methoden.....	27
3.1 Ethik.....	27
3.2 Studiendesign.....	27
3.3 Chirurgisches Verfahren.....	27
3.4 Datenerhebung.....	29
3.5 Berechnung des Patienten-Prothesen-Mismatch.....	30
3.6 Short Form-12 Health Survey Fragebogen.....	30
3.7 Statistische Auswertung und angewandte Testverfahren.....	32
4 Ergebnisse.....	34
4.1 Stichprobenzusammensetzung.....	34
4.2 Kontaktpersonen.....	35
4.3 Patientenbezogene Daten.....	36
4.4 Verteilung der biologischen Aortenklappenprothesengröße.....	37

4.5	Verteilung des Patienten-Prothesen-Mismatch im Gesamtkollektiv	38
4.6	Beobachtungszeit in den drei Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorien	39
4.7	Überlebenswahrscheinlichkeit	40
4.8	Überlebensrate in den drei Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorien.....	41
4.9	Patienten-Prothesen-Mismatch und Mortalität	42
4.10	Mortalität stratifiziert nach Patienten-Prothesen-Mismatch und Geschlecht	43
4.11	Medianwerte der körperlichen und psychischen Summenskalen der drei Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorien mit Stratifizierung nach Geschlecht und Alter ...	44
4.12	Summenskalen der Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorien stratifiziert nach Geschlecht.....	48
4.13	Summenskalen der Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorien stratifiziert nach Alter	50
4.14	Zusatzfragen zum SF-12 Fragebogen: Dyspnoe und Angina pectoris	52
5	Diskussion	54
6	Stärken und Limitationen	65
7	Zusammenfassung und Ausblick	66
8	Danksagung.....	69
9	Anhang	70
10	Literaturverzeichnis.....	72

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1** Herzklappen im Überblick
- Abb. 2** Valvulae semilunares im Überblick
- Abb. 3** Blutstrom im linken Herzen
- Abb. 4** Verschiedene Aortenklappenprothesentypen
- Abb. 5** Flussverhalten bei verschiedenen Herzklappenprothesentypen
- Abb. 6** Suche nach dem Begriff Quality of Life (QoL) in der Datenbank PubMed seit 1970
- Abb. 7a** Biologische Aortenklappenprothese während einer Operation am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
- Abb. 7b** Konventionelle Aortenklappenersatz-Operation mit einer biologischen Prothese am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
- Abb. 8** Flussdiagramm zur Stichprobenszusammensetzung
- Abb. 9** Kontaktpersonen in den Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorien (N=533)
- Abb. 10** Verteilung der biologischen Aortenklappenprothesen nach Größe (N=632)
- Abb. 11** Patienten-Prothesen-Mismatch-Verteilung im Patientenkollektiv (N=632)
- Abb. 12** Boxplot zur Beobachtungszeit in den drei Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorien (N=533)
- Abb. 13** Überlebenswahrscheinlichkeit untersuchtes Kollektiv (N=533)
- Abb. 14** Überlebenswahrscheinlichkeit in den drei Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorien (N=533)
- Abb. 15** Mortalität in den drei Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorien (N=533)
- Abb. 16** Mortalität stratifiziert nach Geschlecht in den drei Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorien (N=533)
- Abb. 17** Boxplot für die körperliche Summenskala und die drei Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorien (N=393)
- Abb. 18** Boxplot für die psychische Summenskala und die drei Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorien (N=393)

- Abb. 19** Boxplot für die körperliche Summenskala und das Patienten-Prothesen-Mismatch stratifiziert nach Geschlecht (N=393)
- Abb. 20** Boxplot für die psychische Summenskala und das Patienten-Prothesen-Mismatch stratifiziert nach Geschlecht (N=393)
- Abb. 21** Boxplot für die körperliche Summenskala und das Patienten-Prothesen-Mismatch stratifiziert nach Alter (N=393)
- Abb. 22** Boxplot für die psychische Summenskala und das Patienten-Prothesen-Mismatch stratifiziert nach Alter (N=393)
- Abb. 23** Medianwerte der körperlichen Summenskala der drei Patienten-Mismatch-Kategorien (N=393) im Vergleich mit der deutschen Normstichprobe
- Abb. 24** Medianwerte der psychischen Summenskala der drei Patienten-Mismatch-Kategorien (N=393) im Vergleich mit der deutschen Normstichprobe
- Abb. 25** Medianwerte der körperlichen Summenskala der drei Patienten-Mismatch-Kategorien (N=393) im Vergleich mit der deutschen Normstichprobe stratifiziert nach Geschlecht

Tabellenverzeichnis

- Tab. 1** Klassifikation der Schweregrade der Aortenklappenstenose
- Tab. 2** Klassifikation der Schweregrade der Aortenklappeninsuffizienz
- Tab. 3** Die acht Dimensionen des Short Form 36/12 Fragebogens
- Tab. 4** Patientenbezogene Daten (N=632)
- Tab. 5** Übersicht Medianwerte der körperlichen und psychischen Summenskalen (N=393)
- Tab. 6a** Minimum- und Maximum-Werte in der körperlichen Summenskala (N=393)
- Tab. 6b** Minimum- und Maximum-Werte in der psychischen Summenskala (N=393)
- Tab. 7a** Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorie und Dyspnoe-Schweregrad (N=393)
- Tab. 7b** Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorie und Angina pectoris-Schweregrad (N=393)

Abkürzungen

ACE	Angiotensin-converting-enzyme
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
AS	Aortenklappenstenose
ATS	American Thoracic Society
BMI	Body mass index
BSA	Body surface area
CCS	Canadian Cardiovascular Society
DASI	Duke Activity Status Index
dLVOT	Diameter left ventricular outflow tract
EF	Ejektionsfraktion
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
EOA	Effective orifice area
GCP	Good clinical practice
GOA	Geometric orifice area
HAQ	Health Assessment Questionnaire
ICH	International Conference on Harmonisation
iEOA	Indexed effective orifice area
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KÖF	Klappenöffnungsfläche
KOF	Körperoberfläche
KSK	Körperliche Summenskala
LV	Linksventrikulär
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser

LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
MW	Mittelwert
NHP	Nottingham Health Profile
NYHA	New York Heart Association
PPM	Patienten-Prothesen Mismatch
PSK	Psychische Summenskala
QoL	Quality of Life
SD	Standardabweichung
SF-12	Short Form 12 Health Survey
SF-36	Short Form 36 Health Survey
SPD	Sozialdemokratische Partei Deutschlands
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Geschichtlicher Hintergrund

„Der Chirurg, der jemals versuchen würde, eine Wunde des Herzens zu nähen, kann sicher sein, daß er die Achtung seiner Kollegen für immer verlöre“ (1)

Theodor Billroth (1876)

Bereits zwanzig Jahre nach diesem umstrittenen Ausspruch Theodor Billroths aus dem Jahr 1876 bemerkte der Chirurg Ludwig Rehn, dem der Beginn der Herzchirurgie am menschlichen Körper zugeschrieben wird, dass die Ausführbarkeit der Herznaht nicht mehr bezweifelt werden dürfe (2). Heute, rund ein Jahrhundert später, sind chirurgische Eingriffe am Herzen nicht mehr aus dem klinischen Alltag wegzudenken.

Der erste Eingriff an der Aortenklappe wird den Chirurgen Theodor Tuffier und Alexis Carrel zugeschrieben. Gemeinsam führten sie 1912 eine manuelle Dilatation einer Aortenklappenstenose durch (2). Charles A. Hufnagel erwirkte 1952 eine 70%ige Reduktion der Regurgitation bei einem Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz durch Implantation einer selbst entwickelten Klappe (ball-and-cage device) in die Aorta descendens (3). Im Jahr 1960 folgte Dwight E. Harken mit der Implantation künstlicher Herzklappen aus Silikon in Aortenklappenposition (4). Zwei Jahre später wurde die erste Herzklappe aus menschlichem Gewebe (Homograft) in Aortenklappenposition von Donald Ross eingeführt (5), eine gestentete (eine im Gerüst aufgehängte) aus der Fascia lata des Patienten gewonnene Klappe wurde von Marian Ionescu, inspiriert von Åke Senning, 1969 implantiert (6). Bereits 1964 verwendeten Carlos Duran und Alfred Gunning die erste gestentete Schweineklappenprothese (7), gefolgt von Alan Carpentier und Miles L. Edwards, die eigene biologische Herzklappen entwickelten und diese vermarkteten (2).

1.2 Aortenklappe

Die Aortenklappe ist eine der vier Herzklappen und Teil der Aortenwurzel, welche den linken Ventrikel von der Aorta ascendens trennt. Die Aortenklappe setzt sich aus drei sogenannten

Taschen zusammen. Im geschlossenen Zustand ergeben diese, wie in Abbildung 1 zu sehen, ein sternförmiges Gebilde und setzen dabei halbmondförmig am Aortenring an, weshalb die Aortenklappe auch oft als Semilunarklappe bezeichnet wird. Im Gegensatz zur Mitralklappe und Trikuspidalklappe haften die Taschen der Aortenklappe an der Aortenwand ohne eigene Aufhängevorrichtung (8), Abbildung 2 bietet eine detaillierte Darstellung. Die Taschen ermöglichen den Durchfluss des während der Systole vom linken Ventrikel ausgeworfenen Blutes in den aufsteigenden Teil der Aorta und verhindern durch das Zuklappen während der Diastole den Rückfluss, Abbildung 3 stellt zum Verständnis den Blutstrom im linken Herzen dar.

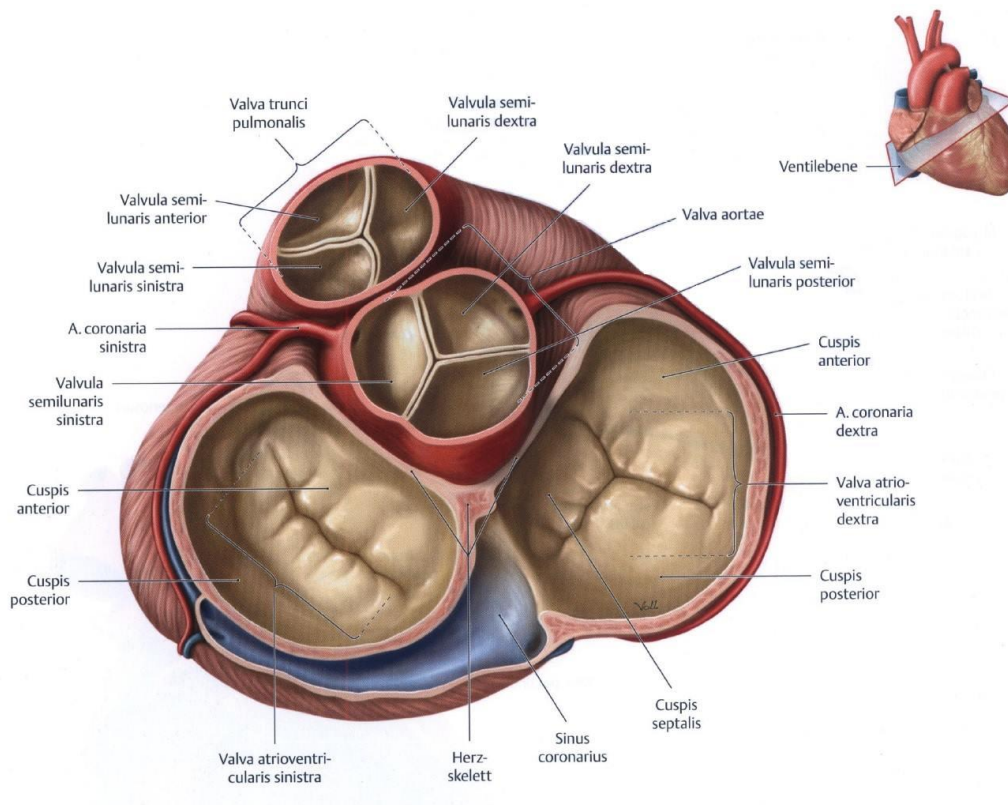


Abb.1 Herzklappen im Überblick (9)

Ansicht der Herzklappenebene aus der Perspektive der Herzbasis. Vorhöfe entfernt, große Arterien herznah abgetrennt. Alle Herzklappen liegen in einer Ebene, der Ventilebene. Hier ist die Aortenklappe im geschlossenen Zustand dargestellt, die Aortenklappentaschen ergeben ein sternförmiges Gebilde.

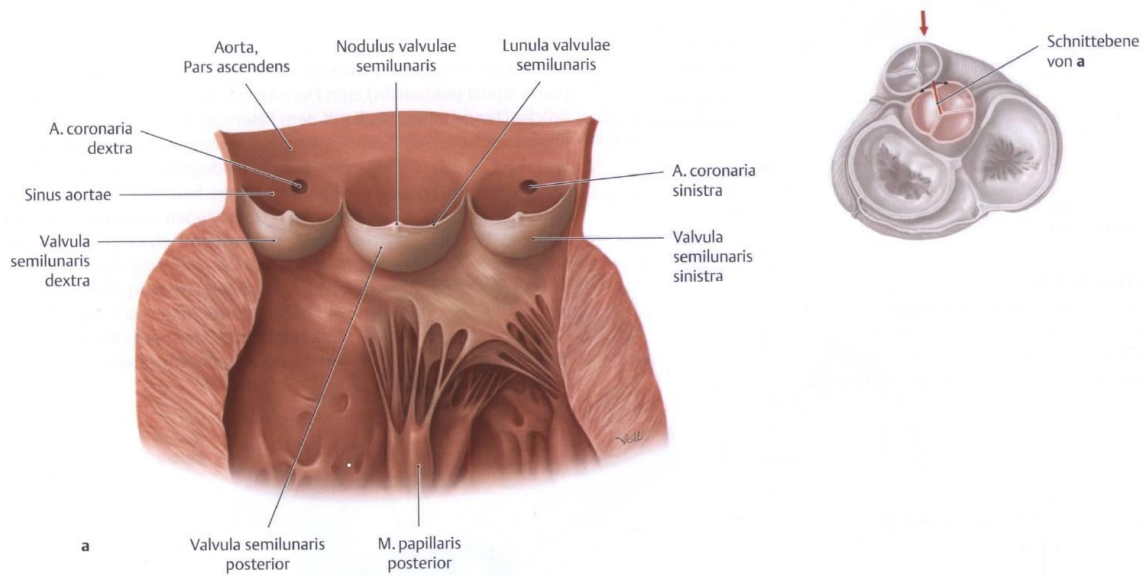


Abb. 2 Valvulae semilunares im Überblick (9)

Aorta ascendens aufgeschnitten und aufgeklappt. Auf dem freien Rand jeder Valvula semilunaris befindet sich ein Nodus valvulae semilunaris, lateral davon eine Lunula valvulae semilunaris. Sie sorgen für die Dichtigkeit beim Aortenklappenverschluss während der Diastole und verhindern somit einen Rückfluss des linksventrikulär ausgeworfenen Blutes.

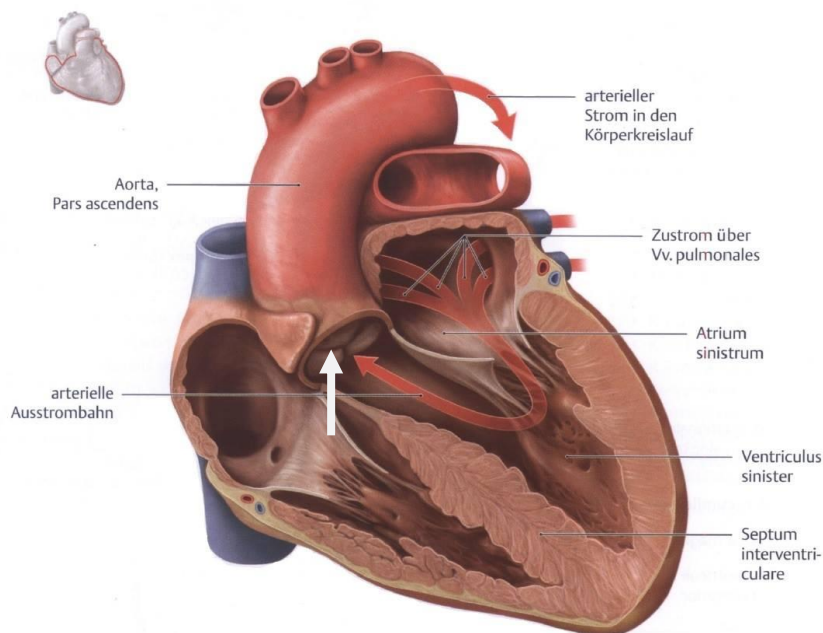


Abb. 3 Blutstrom im linken Herzen (9)

Ansicht von ventral und links. Alle Herzhöhlen an ihrer Vorderseite angeschnitten. Arteriell Blut gelangt von den Lungen über das Ostium atrioventriculare sinistrum in den linken Ventrikel, nach Umlenkung auf die Ausflussbahn strömt es septumnah bei geöffneter Aortenklappe (hier geschlossen dargestellt, siehe weißer Pfeil) durch das Ostium aortae in die Pars ascendens der Aorta und von dort in den Körperkreislauf.

1.2.1 Herzklappenvitien

Herzklappenvitien (vitium lateinisch für Fehler, Leiden) werden im Allgemeinen in Stenosen, Insuffizienzen und Kombinationen aus beiden unterteilt. Sie können sowohl angeboren als auch im Laufe des Lebens erworben sein. Herzklappenstenosen sind Verengungen der verfügbaren Klappenöffnungsfläche, die den vorwärtsgerichteten Blutfluss in die Aorta ascendens behindern. Herzklappeninsuffizienzen sind Regurgitationsvitien, die auf Grund der Schlussunfähigkeit zu einem Rückfluss des Blutes in den linken Ventrikel führen. Bei den kombinierten Herzklappenvitien liegt sowohl eine Stenose als auch eine Insuffizienz vor, eine der beiden dominiert jedoch das klinische Bild.

1.2.1.1 Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose (AS) ist heute der häufigste Herzklappenfehler in den Industrieländern, >3% der über 75-jährigen sind betroffen (10). Bei jüngeren Erwachsenen besteht zumeist eine kongenitale AS. Die Stenose kann auf verschiedenen anatomischen Höhen auftreten: valvulär (Verengung der Klappenöffnung), subvalvulär (Verengung der linksventrikulären (LV) Ausstrombahn) oder supra-valvulär (Verengung der Aorta ascendens). Die häufigste erworbene AS ist die degenerativ-kalzifizierende AS, bei der es im Alter zur Verhärtung und Fusion einer oder mehrerer Kommissuren kommt. Die rheumatisch bedingte AS ist dank des Einsatzes von Penicillin beim rheumatischen Fieber drastisch zurückgegangen (2).

Die normale Öffnungsfläche der Aortenklappe beträgt bei Erwachsenen 2,6-3,5 cm² (11). Nach Bonow et al. unterteilt man das Ausmaß der Stenose wie folgt:

	KÖF (cm²)	KÖF/BSA (cm²/m²)	Mittlerer Δp (mmHg)	Vmax (m/s)
Leichte AS	>1,5	-	<25	<3,0
Mittelgradige AS	1,0-1,5	-	25-40	3,0-4,0
Schwere AS	<1,0	<0,6	>40	>4,0

Tab. 1 Klassifikation der Schweregrade der Aortenklappenstenose (12)

KÖF = Klappenöffnungsfläche; BSA = body surface area (Körperoberfläche);

KÖF/BSA = Klappenöffnungsfläche/Körperoberfläche; Mittlerer Δp (mmHg) = mittlerer Druckgradient [kein Kriterium bei eingeschränkter LV Funktion]; Vmax = maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit

In den Leitlinien der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC) von 2014 wird auf eine strikte Graduierung der AS nach den oben genannten Parametern verzichtet. Vielmehr berücksichtigt die vorgenommene Einteilung die anatomische Beschaffenheit der Aortenklappe, die hämodynamischen Verhältnisse, die Auswirkungen der Verengung auf den linken Ventrikel sowie die Symptomatik des Patienten (13). Die maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit (Vmax) und der mittlere Druckgradient (mittlerer Δp) spiegeln den Schweregrad der AS nur bei normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) adäquat wider. So gibt es Low-Gradient-Aortenklappenstenosen, bei denen die Patienten eine verminderte EF auf Grund einer ventrikulären Pumpschwäche haben oder paradoxe Low-Gradient-Aortenklappenstenosen, bei denen die Patienten, eine normale EF aber ein vermindertes Schlagvolumen auf Grund gestörter diastolischer Füllung aufweisen.

Bei der AS liegen durch die Obstruktion der Ausflussbahn bedingt während der Systole erhöhte Druckverhältnisse über der Aortenklappe und dem linken Ventrikel vor und es kommt zu einer verminderten Druckentwicklung in der Aorta (14). Kompensatorisch kommt es durch die Druckbelastung des linken Ventrikels zu einer konzentrischen Hypertrophie, die zunächst ein Aufrechterhalten des Herzminutenvolumens in Ruhe ermöglicht. So können Patienten trotz hochgradiger AS jahrelang asymptomatisch bleiben. Längerfristig kommt es durch die verminderte Dehnbarkeit des Ventrikels zur einer diastolischen Dysfunktion. Die Linksherzhypertrophie bedingt einen erhöhten Sauerstoffbedarf bei gleichzeitig erhöhter Wandspannung, die den subendokardialen Blutfluss in den Koronargefäßen behindert. Dies erklärt die oft von Patienten beschriebene Angina pectoris-Symptomatik, die bei 50-70% der Patienten mit schwerer Stenosierung auftritt. Eine periphere Vasodilatation bei körperlicher Belastung führt zum Blutdruckabfall und bei fixiertem Herzminutenvolumen zu einer

zerebralen Minderperfusion, die Synkopen zur Folge hat. Ein weiteres Kardinalsymptom als Ausdruck der Linksherzinsuffizienz ist die Belastungsdyspnoe (11).

Der Aortenklappenersatz stellt nach wie vor die Standardtherapie für symptomatische Patienten mit einer erworbenen AS dar. Der medikamentöse Ansatz mit angiotensin-converting-enzyme Inhibitoren (ACE-Hemmer) und Diuretika ist weiterhin als palliative Maßnahme anzusehen (15). In den AHA/ACC-Leitlinien (13) wird ein Aortenklappenersatz bei symptomatischen Patienten mit schwerer AS empfohlen, die:

- a. eine eingeschränkte systolische Öffnung einer kalzifizierten oder angeboren stenotischen Aortenklappe aufweisen und
- b. einen Vmax-Wert von $\geq 4,0$ m/s oder einen mittleren $\Delta p \geq 40$ mmHg haben und
- c. anamnestisch oder unter körperlicher Belastung Symptome wie Tachykardie, Synkope, Dyspnoe oder Angina pectoris zeigen (Symptome unter Belastung objektivierbar)

1.2.1.2 Aortenklappeninsuffizienz

Als Aortenklappeninsuffizienz (AI) bezeichnet man die Schlussunfähigkeit der Semilunarklappe zwischen Aorta und linkem Ventrikel. Ursachen der Insuffizienz sind häufig die Destruktion der Aortenklappen im Rahmen einer bakteriellen Endokarditis, seltener traumatisch oder bei der Aortendissektion Typ A. Bei der rheumatischen Form kommt es zur Verkürzung der freien Aortenklappenränder mit konsekutiver Insuffizienz (2). Zur chronischen Form der AI führen häufig kongenitale Aortenklappenabnormalitäten wie bikuspid angelegte Aortenklappen oder eine Dilatation der Aortenwurzel und des Klappenringes, die atherosklerotisch bedingt sein kann oder im Rahmen anderer Erkrankungen wie das Ehlers-Danlos-Syndrom auftritt (11).

In Anlehnung an die Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier wird die AI wie in den Empfehlungen der European Association of Echocardiography (16) üblicherweise wie folgt eingeteilt:

Typ I: Aortenwurzeldilatation oder Taschenperforation bei intakter Beweglichkeit

Typ II: Prolaps einer oder mehrerer Taschen mit exzessiver Beweglichkeit

Typ III: Eingeschränkte Taschenbewegung als Folge einer rheumatischen Erkrankung oder Kalzifizierung

Boodhwani und El Khoury schlagen vor dem Hintergrund der Möglichkeit einer Aortenklappenrekonstruktion eine detailliertere Einteilung der Aortenklappeninsuffizienz vor, die auf die anatomische Beschaffenheit der Aortenklappe zugeschnitten ist. Sie beruht auf der Einführung von Typ-I-Subtypen, die die genaue zugrunde liegende Pathologie der AI wiedergeben (17). Die zweidimensionale (2D) und Farbdoppler-transsthorakale Echokardiographie (TTE) haben sich als Methoden zur Beurteilung des Schweregrades der AI bewährt. Im Folgenden wird in Tabelle 2 eine vereinfachte Übersicht in Anlehnung an Zoghbi et al. gegeben:

Schweregrad	Regurgitationsfraktion (%)	Refluxbreite/dLVOT (%)	Vena contracta (mm)
Leichte AI	<30	<25	<3
Mittelgradige AI	30-49	25-64	3-6
Schwere AI	≥50	≥65	>6

Tab. 2 Klassifikation der Schweregrade der Aortenklappeninsuffizienz (18)

Vena contracta = Breite des Farbdopplersignals am Ursprung

dLVOT = Durchmesser linksventrikulärer Ausflusstrakt

Der Blutrückfluss über die schlussunfähige Aortenklappe (vgl. Kapitel 1.2) führt bei der AI zu einer Volumenbelastung des linken Ventrikels. Kompensatorisch kommt es zur Dilatation und zu einer exzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels, wodurch das Herzzeitvolumen anfangs noch aufrechterhalten und der enddiastolische Druckanstieg durch die erhöhte Dehnbarkeit gering gehalten werden kann. Patienten können über viele Jahre hinweg weitgehend beschwerdefrei bleiben. In der Spätphase nimmt die myokardiale Kontraktilität mit Ausbildung einer ventrikulären Funktionsstörung ab, sodass das Schlagvolumen nicht mehr aufrechterhalten werden kann und der enddiastolische Druck sowie das endsystolische Volumen ansteigen. Dies führt zu einer Lungenstauung und durch die erhöhte Druckbelastung des rechten Herzens letztlich zu einer Global-Herzinsuffizienz. Klinisch kommt es zu Belastungsdyspnoe und Leistungsminderung. Das Auftreten von Angina pectoris wird bei der AI seltener beobachtet als bei der AS (11, 14, 19).

In den AHA/ACC-Leitlinien wird ein Aortenklappenersatz bei AI empfohlen für:

- a. symptomatische Patienten mit schwerer AI, unabhängig von der linksventrikulären Pumpfunktion (LVEF)
- b. asymptomatische Patienten mit chronisch schwerer AI und einer LVEF <50%
- c. Patienten mit schwerer AI, als Co-Indikation bei anderen chirurgischen Eingriffen am Herzen

Des Weiteren ist ein Aortenklappenersatz sinnvoll bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AI und einer LVEF $\geq 50\%$ aber mit schwerer LV-Dilatation (linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser, LVESD >50 mm) sowie bei Patienten mit mittelgradiger AI als Co-Indikation bei anderen herzchirurgischen Eingriffen. Ferner kann ein Aortenklappenersatz in Erwägung gezogen werden bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AI und einer normalen linksventrikulären Pumpfunktion (LVEF $\geq 50\%$) aber mit progressiver schwerer LV-Dilatation (linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVEDD >65 mm), wenn das Operationsrisiko als gering eingeschätzt werden kann (13).

1.2.2 Chirurgischer und interventioneller Aortenklappenersatz

Der klassische Aortenklappenersatz erfolgt chirurgisch und wird in Allgemeinanästhesie unter Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation (EKZ) und in Kardioplegie durchgeführt. Der Standardzugang erfolgt entweder über eine komplette mediane Sternotomie, bei der das Sternum vom Jugulum an bis zum Processus xiphoideus längs durchtrennt wird oder zunehmend häufiger über eine partielle obere Sternotomie. Nach Heparinisierung des Patienten und Anschluss an die EKZ erfolgt nach Abklemmen der Aorta ascendens im kardioplegischen Herzstillstand eine Querinzision der Aorta ascendens oberhalb des sinotubulären Übergangs und die komplette Resektion der nativen und meist schwer verkalkten Aortenklappe. Bei kalzifizierenden Aortenklappenvitien werden sorgfältige Entkalkungsmaßnahmen am Aortenklappenannulus durchgeführt. Im Weiteren wird die größtmögliche Aortenklappenprothesengröße ausgewählt und diese in den Aortenannulus eingenäht. Anschließend wird die Aorta verschlossen, das Herz entlüftet und durch Lösen der Aortenklemme die Koronarzirkulation freigegeben. Das Herz beginnt erneut zu schlagen und nach einer Erholungsphase des Herzens kann die EKZ beendet werden. Nach Antagonisierung des Heparins durch Protamin und präziser Blutstillung wird das Sternum mit

Drahtcerclagen wieder verschlossen. Die Funktion der implantierten Aortenklappe wird intraoperativ über eine transösophageale Echokardiographie überprüft.

Eine Alternative zum klassischen chirurgischen Eingriff bei einer Aortenklappenstenose stellt das erstmals 2002 von Cribier am erwachsenen Menschen durchgeführte Verfahren TAVI (Transcatheter aortic valve implantation) dar (20). Hierbei wird über ein Katheterverfahren eine zuvor zusammengefaltete biologische Aortenklappe entweder über die Arteria femoralis retrograd (transfemoral) oder über die linke Ventrikelspitze antegrad (transapikal) eingeführt und unter radiologischer Kontrolle implantiert. Bei diesem Verfahren ist kein Einsatz der Herz-Lungen-Maschine notwendig. Es handelt sich um ein minimal-invasives Verfahren, das in den vergangenen Jahren eine rasante Entwicklung erlebt hat und mittlerweile in Deutschland häufiger angewendet wird als der konventionelle chirurgische Aortenklappenersatz (21). Die Besonderheit des TAVI-Verfahrens besteht auch darin, dass die native Aortenklappe nicht entfernt, sondern lediglich verdrängt wird (22).

Am UKSH, Campus Kiel wird neben dem transfemoralem und transapikalen Verfahren auch der transaortale Zugang für das TAVI-Verfahren angewendet (23). Das Verfahren hat mittlerweile eine verbreitete Akzeptanz als alternative Behandlung für Hochrisiko-Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose (24). In jüngster Zeit werden auch ausgesuchte Patienten mit einer Aortenklappeninsuffizienz mittels eines TAVI-Verfahrens versorgt.

1.2.3 Herzklappenarten

Prinzipiell unterscheidet man Herzklappenprothesenarten in zwei Gruppen: Biologische Herzklappen, die aus bovinem, porcinem oder equinem Material hergestellt werden und damit biologisches Gewebe enthalten sowie mechanische Herzklappen, die gänzlich aus synthetischem Material hergestellt werden. Abbildung 4 stellt verschiedene Aortenklappenprothesen dar.

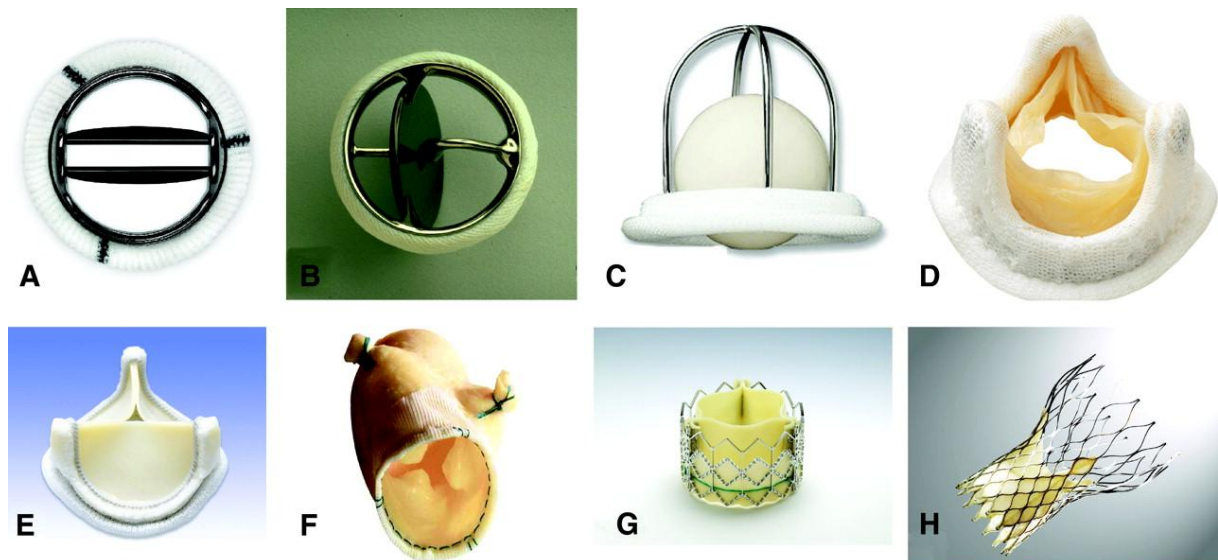


Abb. 4 Verschiedene Aortenklappenprothesentypen (25)

(A) Doppelflügel-Prothese (St. Jude); (B) Kippscheiben-Prothese (Medtronic Hall); (C) Kugel-Käfig-Prothese (Starr-Edwards); (D) gestentete porcine Bioprothese (Medtronic Mosaic); (E) gestentete Perikard-Bioprothese (Carpentier-Edwards Magna); (F) gerüstlose porcine Bioprothese (Medtronic Freestyle); (G) ballonexpandierende Bioprothese für TAVI-Verfahren (Edwards Sapien); (H) selbstexpandierende Bioprothese für TAVI-Verfahren (CoreValve).

1.2.3.1 Biologische Herzklappen

Biologische Herzklappen (vgl. Abbildung 4 D-H) werden aus Rinder-, Schweine- oder seltener aus Pferdeperikard hergestellt und in Glutar- oder Formaldehyd konserviert. Diese Prothesenart nennt man Heterografts, sie werden mit oder ohne Gerüst hergestellt. Zu den biologischen Klappen zählt man des Weiteren die Homografts, auch Allografts genannt, die post mortem aus menschlichem Körper gewonnen und konserviert werden (26).

Eine Besonderheit stellt die Ross-Operation, bei der man die erkrankte Aortenklappe mit der autologen, also der patienteneigenen Pulmonalklappe ersetzt und an Stelle der dementsprechend fehlenden Pulmonalklappe einen Spender-Homograft einpflanzt (27). Für jüngere Patienten mit einer isolierten Aortenklappenerkrankung ist eine Operation nach dem Ross-Verfahren anerkannt. Bei weiblichen Patienten mit Kinderwunsch und Patienten, bei denen eine Antikoagulations-Kontraindikation besteht sowie bei sportlich Aktiven ist die Ross-OP eine gute Option. Ein weiterer Vorzug des Verfahrens liegt in dem Wachstumspotenzial des Autografts, das besonders bei pädiatrischen Eingriffen von Relevanz

ist (28). Allerdings ist dieses OP-Verfahren sehr komplex und obwohl lediglich eine erkrankte Herzklappe vorliegt, kommt es zu einem Zwei-Herzklappen-Eingriff (29).

Biologische Herzklappen ähneln der nativen Herzklappe in Bezug auf die hämodynamischen Eigenschaften und die Materialbeschaffenheit sehr viel mehr als mechanische Prothesen. Sie weisen ein zentrales Flussprofil und eine geringe Thrombogenität auf, woraus sich der große Vorteil einer nicht notwendigen Antikoagulations-Therapie mit den damit verbundenen Risiken ergibt. Bei gerüsttragenden Bioklappen werden postoperativ auf Grund der durch den Nahttring verringerten effektiven Öffnungsfläche höhere transvalvuläre Druckgradienten beobachtet, die bei gerüstlosen Bioprothesen deutlich geringer ausfallen (30).

Ein großer Nachteil der Bioprothese besteht in der hohen Degenerationsrate und Neigung zur Kalzifizierung und der daraus resultierenden kürzeren Lebensdauer. Mittlerweile gibt es jedoch Herzklappenprothesen mit längerer Haltbarkeit, was dazu beigetragen hat, dass der Einsatz von biologischen Herzklappen in den letzten Jahren erheblich angestiegen ist (26, 30, 31).

1.2.3.2 Mechanische Herzklappen

Mechanische Herzklappen (vgl. Abbildung 4 A-C) werden hauptsächlich aus Titan und Pyrokohlenstoff hergestellt. Die Einführung des pyrolitschen Kohlenstoffs stellte 1969 durch seine Biokompatibilität und nahezu unbegrenzte Haltbarkeit einen Meilenstein in der Entwicklung künstlicher Herzklappen dar (32). Prinzipiell bestehen alle mechanischen Herzklappenprothesen aus einem Schließkörper (Okkluder), einem Gehäuse und einem Nahttring. Sie werden ihrer Flussprofile nach in zwei Gruppen unterteilt. Die ersten mechanische Herzklappen mit einem lateralen Flussprofil, wie es beispielweise die Kugel-Käfig-Prothesen (ältestes Beispiel Starr-Edwards-Kugel-Käfig-Prothese, vgl. Abbildung 4 C) aufweisen, wurden auf Grund der schlechten hämodynamischen Eigenschaften, der erhöhten Druckgradienten bei einem großen Volumen, der hohen Hämolyse- sowie Thrombembolie rate nicht mehr verwendet. Zu den mechanischen Herzklappen mit einem zentralen Flussprofil zählen Doppelflügelklappen und Kippscheibenprothesen (vgl. Abbildung 4 A-B). Bei Ersteren werden zwar niedrigere Druckgradienten beobachtet, dafür wurden Bügelbrüche beschrieben. Letztere besitzen ein günstiges Strömungsverhalten und bieten niedrigere Druckgradienten durch ihre größere effektive Öffnungsfläche (33, 34). Aktuell stellen die

Doppelflügelklappen die meist implantierten mechanischen Aortenklappen dar (31). Das zugrunde liegende Prinzip besteht in der passiven Bewegung. Die Schließung der Klappe hängt dementsprechend von Druckgradienten- und Blutflussänderungen im Herzen und der Aorta ascendens ab.

Neben den obengenannten prothesenspezifischen Komplikationen besteht der Hauptnachteil der mechanischen Herzklappen darin, dass für alle Patienten eine konsequente Antikoagulationspflicht besteht (12), die weitere Gefahren wie Blutungs- und Thrombemboliekomplikationen mit sich bringt. Demgegenüber steht der Vorteil der langen Haltbarkeit solcher Herzklappenprothesen. Zudem werden heute vergleichbare hämodynamische Eigenschaften wie bei den biologischen Herzklappen erreicht, das Risiko für Endokarditis ist bei beiden Prothesenarten etwa gleich hoch (26). Abbildung 5 stellt schematisch die Flussprofile bei verschiedenen Herzklappenprothesen dar, abgebildet sind drei mechanische und eine biologische.

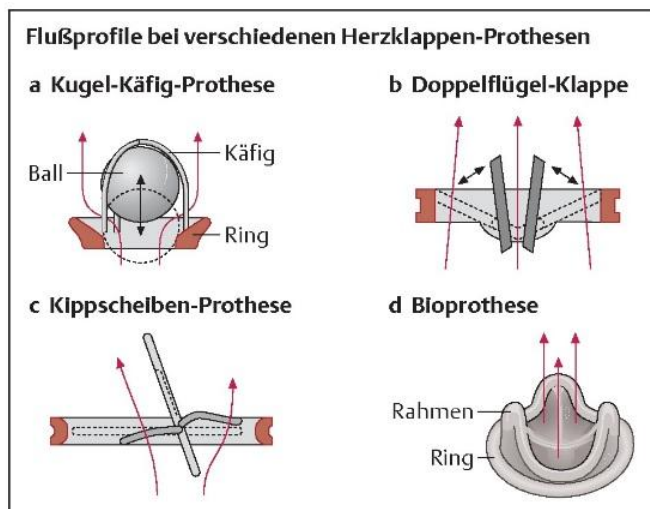


Abb. 5 Flussverhalten bei verschiedenen Herzklappenprothesentypen (33)

1.2.3.3 Aktuelle Empfehlungen zur Wahl der Aortenklappenprothesenart

Die Auswahl des Herzklappenprothesen-Typs sollte für jeden Patienten individuell und auf Basis partizipativer Entscheidungsfindung getroffen werden.

Biologische Aortenklappenprothesen werden bei bestehender Kontraindikation, wie z.B. im Falle einer Schwangerschaft oder Ablehnung einer Antikoagulation unabhängig vom Alter

des Patienten empfohlen. Bei >70 Jährigen sind biologische Aortenklappenprothesen anzuraten. Mechanische Aortenklappenprothesen sind bei Patienten unter 60 Jahren sinnvoll, bei denen keine Kontraindikation für eine Antikoagulation vorliegt. Beide Prothesenarten können bei Patienten zwischen 60 und 70 Jahren verwendet werden (13).

1.3 Patienten-Prothesen-Mismatch und klinische Relevanz

Ein Patient-Prosthesis-Mismatch (PPM), wörtlich übersetzt ein Patienten-Prothesen Missverhältnis liegt dann vor, wenn die effektive Öffnungsfläche einer Herzklappe im Verhältnis zur Patientenkörperoberfläche zu klein ist (35). Das Konzept des PPM wurde erstmalig 1978 von Shahbudin H. Rahimtoola beschrieben, nach dem ein Mismatch vorliegt, wenn die effektive Öffnungsfläche der eingesetzten Herzklappe kleiner ist als die eines gesunden Menschen (36). Dieses Missverhältnis wird nach Rahimtoola hauptsächlich durch zwei Faktoren bedingt:

- Die in vitro gemessene effektive Aortenklappenfläche von fast allen gängigen implantierbaren Aortenklappen ist kleiner als die einer natürlichen Aortenklappe.
- Die in vivo gemessene effektive Aortenklappenfläche nimmt zusätzlich durch Endothelialisierungsprozesse im Bereich der Aortenklappenprothese bedingt ab.

Er unterteilt den Schweregrad der Flächenreduktion mit daraus resultierenden negativen klinischen Konsequenzen in mild, moderat und schwer.

Rahimtoola weist auf die Wichtigkeit des PPM hin, eine Auslegung als bloßes Problem höherer postoperativer Druckgradienten sei verharmlosend, es ginge dabei um eine ernsthafte Obstruktion des ventrikulären Ein- und Ausflusses.

Über drei Jahrzehnte nach der Erstbeschreibung und zahlreiche Studien nach Rahimtoola bleibt die Meinung über die klinische Relevanz des PPM trotz der theoretischen Folgerichtigkeit umstritten (37).

Die Prävalenz eines moderaten PPM nach Aortenklappenersatz wird je nach Studie mit 20-70% angegeben, die für schweres PPM liegt hingegen bei 2-11% (35).

Sofern der Aortenklappenersatz erfolgreich und komplikationslos durchgeführt wird, kommt es bei den Patienten zu einer Verbesserung der Symptomatik und somit auch der Lebensqualität (36). Nach dem Eingriff kommt es zum Abfall des Druckgradienten, zur

Regression der ventrikulären kompensatorischen Hypertrophie und zu einer Verbesserung der ventrikulären Funktion (36, 38–42).

Die hämodynamische Konsequenz einer in Relation zur Körperoberfläche zu kleinen effektiven Öffnungsfläche einer Aortenklappenprothese ist das postoperative Auftreten von deutlich erhöhten Druckgradienten über der implantierten Aortenklappe als bei einer normal funktionierenden Aortenklappenprothese zu erwarten wäre (35). Druckgradienten werden von den Faktoren effektive Öffnungsfläche und transvalvulärer Fluss bestimmt, welche wiederum mit der Körperoberfläche und den Parametern des Herzminutenvolumens zusammenhängen (43).

Das Patienten-Prothesen-Missverhältnis wurde 1988 von der American Society of Thoracic Surgeons als nicht-strukturelle Dysfunktion in die Leitlinien aufgenommen (44, 45).

1.4 Langzeitüberleben

Bei der Beschreibung und Bewertung von Überlebensdaten werden in der Epidemiologie sowie in der medizinischen Statistik die Begriffe Mortalität und Letalität unterschieden. Während die Mortalität die Sterblichkeit und die Mortalitätsziffer den Anteil einer Population darstellt, der in einem bestimmten Zeitraum verstirbt, gibt die Letalität die Tödlichkeit einer bestimmten Erkrankung und die Letalitätsrate das Verhältnis der Anzahl der an einer bestimmten Krankheit Verstorbenen zur Anzahl neuer Fälle wieder (46).

Das Überleben wird in klinischen Studien zu den harten Endpunkten gezählt, die im Gegensatz zu den weichen Endpunkten, wie z.B. Lebensqualität, objektiv und unabhängig von der persönlichen Beurteilung erfassbar sind. Oft wird von einer krankheitsspezifischen Mortalität als primärem Endpunkt gesprochen. Es wird jedoch empfohlen, von einer solchen Spezifizierung abzusehen und die aussagekräftigere Gesamtmortalität zu erfassen, da Erstere ausschließlich Todesursachen, die unmittelbar auf die Erkrankung zurückzuführen sind, berücksichtigt und z.B. Todesfälle auf Grund medizinischer Maßnahmen im Rahmen der Erkrankung ausklammert und somit eine kleinere Mortalitätsrate suggeriert (47).

Eine andere Form, die Prognose anzugeben, ist die Erhebung der medianen Überlebenszeit, die den Zeitraum darstellt, den die Hälfte der Population überlebt hat (48). Man unterscheidet in Studien die Kurzzeitüberlebensrate von der Langzeitüberlebensrate. Das Kurzzeitüberleben umfasst die ersten 30 Tage nach Intervention, während eine genaue zeitliche Begrenzung für das Langzeitüberleben nicht definiert ist. In der Onkologie beispielsweise sind 1-, 5- und 10-

Jahres-Überlebensraten gebräuchlich. Einer 5-Jahres-Überlebensrate kann die Überlebenswahrscheinlichkeit für eine andere Zeitspanne nicht entnommen werden (48). Für die Überlebenszeitanalyse in klinischen Studien werden Methoden gewählt, die eine möglichst exakte Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit ohne ein fest vorgeschriebenes Beobachtungsintervall ermöglichen. Ferner erlauben solche Methoden eine Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit ohne dabei vorzugeben, konstant zu sein, da z.B. das Mortalitätsrisiko direkt postoperativ sehr hoch ist, um dann bei der Gesundung abzufallen und im Laufe der Zeit wieder anzusteigen (49). Zudem werden die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume, die bei solchen Studien üblich sind, berücksichtigt.

1.5 Lebensqualität

„Gesundheit ist ein Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlergehens und nicht nur das Freisein von Krankheit oder Gebrechen.“

WHO-Definition von 1946 (50)

Die Lebensqualität, vielmehr ein multidimensionales Konzept als ein einfacher Begriff, hat ihren expliziten Gebrauch in der Medizin erst seit Anfang der 1970er Jahre (51) gefunden. Als entscheidende Gründe für die Entwicklung der Lebensqualitätsforschung in der Medizin sieht Monika Bullinger sowohl die Erweiterung des Gesundheitsbegriffs 1946 durch die World Health Organization (WHO) als auch den medizinischen Fortschritt im Allgemeinen, der zum Altern der Bevölkerung und der damit verbundenen Chronifizierung von Krankheiten geführt hat (52). Für László Kovács spielen die zunehmende Mündigkeit und Aufgeklärtheit des Patienten ebenfalls eine wichtige Rolle in der Entwicklung der Lebensqualitätsforschung in der Medizin (51).

Kovács verfolgt den Begriff über den Ökonomen Artur Cecil Pigou, der 1920 mit seinem Werk „The Economics of Welfare“ den Begriff hervorbrachte und die Lebensqualität als „non-economic welfare“ betrachtete weiter zurück bis hin zu Haverlock Ellis, Arzt und Sexualforscher, der 1911 in seinem Werk „The problem of Race-Regeneration“ die „quality of life“ als Äquivalent für die Qualität eines Menschen setzte und sich damit im Kontext der Eugenik bewegte.

In der Politik machte besonders Lyndon B. Johnson durch seine Wahlrede 1964 den Begriff populär, in der er die Lebensqualität im Sinne von Wohlergehen, das nicht an finanziellem Reichtum gemessen wird, als oberstes Ziel seiner Politik betitelte (53). In Deutschland prägte ähnlich dazu Willy Brandt den Begriff. Im Wahlprogramm der SPD von 1972 wird eine Lebensqualität, die über finanziellen Wohlstand hinaus Freiheit, Gesundheit, Solidarität sowie Selbstbestimmung und -verwirklichung einschließt, als politisches Ziel ausgegeben (54). Die WHO definiert die Lebensqualität als die Wahrnehmung von Individuen bezüglich ihrer Position im Leben im Kontext der Kultur und der Wertesysteme, in denen sie leben und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Interessen (55).

Für die Erfassung der Lebensqualität haben sich in der Medizin verschiedene Instrumente bewährt wie z.B. Short Form 36/12 Health Survey (SF-36/12), das Nottingham Health Profile (NHP) oder der Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Abbildung 5 zeigt die Anzahl der Veröffentlichung unter dem Suchbegriff „QoL“ (Quality of Life) in der PubMed-Datenbank seit 1970 an. Die steigende Tendenz ist unverkennbar und verdeutlicht so das zunehmende Interesse an diesem Konzept in der medizinischen Forschung.

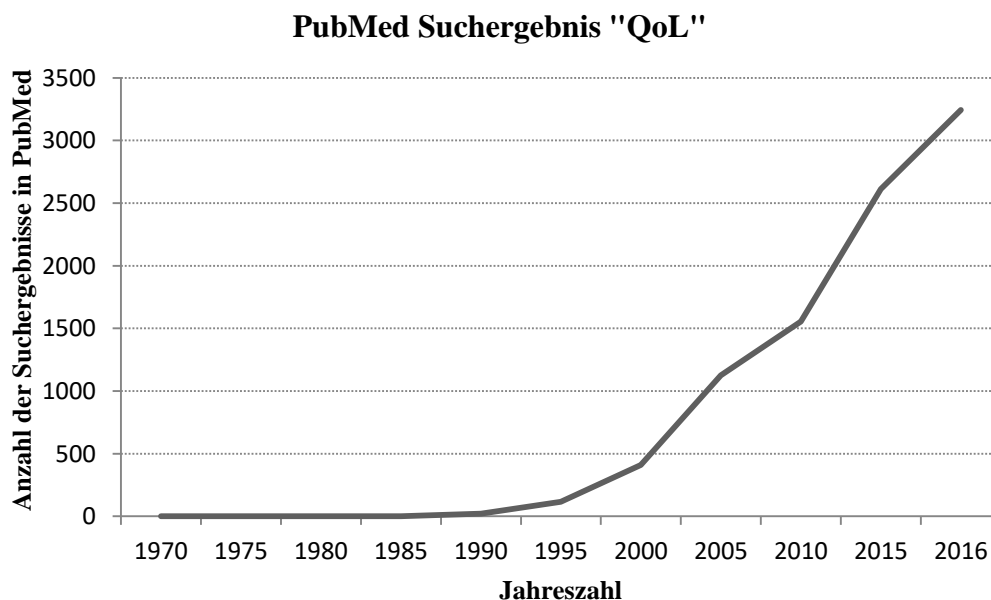


Abb. 6 Suche nach dem Begriff Quality of Life (QoL) in der Datenbank PubMed seit 1970

2 Ziel dieser Studie

Ziel dieser Studie ist die Untersuchung des Einflusses des Patienten-Prothesen-Mismatch nach biologischem Aortenklappenersatz auf das Langzeitüberleben und die Lebensqualität bei 632 Patienten, die einen isolierten gestenteten biologischen Aortenklappenersatz in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel erhalten haben.

Trotz zahlreicher Studien gibt es weiterhin keine übereinstimmende Meinung zu einem Einfluss des Patienten-Prothesen-Missverhältnisses auf das Langzeitüberleben. Ungleich geringer ist die Anzahl der Versuche, einen möglichen Zusammenhang zwischen PPM und Lebensqualität zu beschreiben.

Die Lebensqualität rückt in der Medizin als Bewertungskriterium und Leitsatz immer mehr in den Vordergrund.

3 Material und Methoden

3.1 Ethik

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, die unabhängig und öffentlich-rechtlich auf der Grundlage der jeweils neuesten geltenden Fassung der Deklaration von Helsinki und der ICH-GCP-Richtlinien (International Conference on Harmonisation, Good Clinical Practice) arbeitet, unter dem Aktenzeichen D 502/13 bewilligt.

Art und Zweck der Datenerhebung wurden den Patienten allgemein verständlich mitgeteilt. Eine Ablehnung der Befragung bzw. der Wunsch nach Abbruch des Gesprächs seitens der Patienten wurde stets respektiert, alle Teilnehmer wurden darüber aufgeklärt, dass ein Ablehnen der Befragung keinerlei Nachteile für sie habe.

Personenbezogene Daten wurden zu keinem Zeitpunkt an Dritte weitergegeben.

3.2 Studiendesign

Es handelt sich bei der vorliegenden Studie um eine fragebogenbasierte monozentrische Beobachtungsstudie. Zwischen Januar 2007 und Februar 2012 haben 632 Patienten am UKSH, Campus Kiel einen konventionellen isolierten biologischen Aortenklappenersatz erhalten. Einschlusskriterium für die Stichprobenerhebung war eine isolierte Aortenklappenoperation sowie der oben genannte Zeitraum für die Operation.

Eine detailliertere Übersicht der Stichprobe bietet Kapitel 4.1.

3.3 Chirurgisches Verfahren

Für das operative Vorgehen wurde der klassische Zugang eines Aortenklappenersatzes über eine mediane Längssternotomie mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine gewählt. Die Operation erfolgte in milder Hypothermie und im kardioplegischen Herzstillstand (Blutkardioplegie nach Buckberg). Zur Vermeidung von Luftembolien wurde bei allen

Patienten eine kontinuierliche thorakale CO₂-Insufflation verwendet. Nach einer Aorten-Querinzision oberhalb des sinotubulären Übergangs folgte die Resektion der kalzifizierten Aortenklappe. Dekalzifizierungsmaßnahmen im Bereich des Anulus wurden mit größter Vorsicht durchgeführt. Nach Ausmessen des Aortenanus wurde die Größe der zu implantierenden Aortenklappenprothese stets intraoperativ festgelegt. Die größtmögliche biologische Aortenklappenprothese wurde supraanulär mittels filzarmierten Einzelknopfnähten implantiert. Bei allen Patienten wurden Prothesengröße und -art erhoben. Bei Aortenklappenanus ≥ 21 mm wurden biologische Hancock II-Prothesen (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, United States) verwendet, während Patienten mit einem Aortenanus < 21 mm eine Carpentier Edwards S.A.V. (Edwards, Irvine, California, United States) oder eine Trifecta (St. JudeMedical, St. Paul, Minnesota, United States) Bioprothese erhielten. Die Abbildungen 7a und 7b sind eigene Aufnahmen während einer Aortenklappenersatz-Operation am UKSH, Campus Kiel.



Abb.7a Biologische Aortenklappenprothese während einer Operation am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

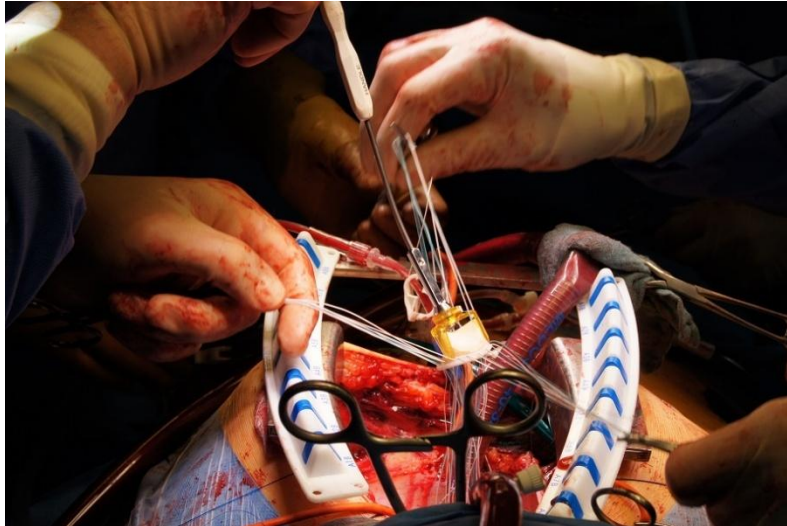


Abb.7b Konventionelle Aortenklappenersatz-Operation mit einer biologischen Prothese am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

3.4 Datenerhebung

Die Baseline-Charakteristika der Patienten wurden dem Krankenhausinformationssystem entnommen. Für unsere Studie zur Evaluation des Langzeitüberlebens sowie der Lebensqualität nach biologischem Aortenklappenersatz wurde der telefonische Kontakt gewählt, um die Patienten bei der Beantwortung des SF-12 Fragebogens direkt unterstützen zu können. Die Kontaktaufnahme fand im Zeitraum zwischen November 2012 und Juni 2014 statt. Neben unmittelbaren Gründen wie Praktikabilität und Kostenminimierung bietet ein telefonisches Interview die Vorteile, dass zum einen eine höhere Antwortrate als z.B. bei einem postalischen Kontakt erreicht werden kann und zum anderen durch die Distanz und Anonymität persönliche Fragen eher und aufrichtiger beantwortet werden (56).

Es erfolgten durch diese Studie keine zusätzlichen Untersuchungen (wie z.B. Röntgen- oder Laboruntersuchungen) bei den Patienten, es handelt sich um eine ausschließlich telefonische Befragung zum Langzeitüberleben und zur Lebensqualität anhand des SF-12 Fragebogens. Patienten, die nicht in der Lage waren, ein telefonisches Gespräch zu führen, wurden von Familienangehörigen vertreten. Bei Patienten, die auf Grund von fehlenden oder nicht mehr aktuellen Kontaktdaten nicht direkt erreicht werden konnten, wurde der jeweilige Hausarzt kontaktiert. Bei diesen war aus Datenschutzgründen lediglich die Beantwortung der Frage nach dem Zeitpunkt des letztmals stattgefundenen Kontakts möglich.

3.5 Berechnung des Patienten-Prothesen-Mismatch

Die gängige Methode, das Patienten-Prothesen-Mismatch (PPM) zu berechnen, ist die Bestimmung des Klappenöffnungsflächenindex (indexed effective orifice area bzw. iEOA). Dieser wird beschrieben als Quotient von effektiver Klappenöffnungsfläche (EOA) und Körperoberfläche des Patienten (BSA) (57–59). Diese Berechnung basiert grundsätzlich auf den physikalischen Grundlagen der Gorlin-Formel (45, 59).

In unserer Studie wurden für die Berechnung der iEOA in der Literatur angegebene Werte in vivo echokardiographisch gewonnener EOAs herangezogen (25, 60) und für die Ermittlung des PPM diese durch die BSA des jeweiligen Patienten dividiert (61).

Nach der üblichen Schweregrad-Einteilung bezeichnet man PPM-Werte von unter 0,65 cm²/m² als schwer, Werte zwischen 0,65 und 0,85 cm²/m² als moderat und Werte von über 0,85 cm²/m² als mild oder nicht vorhanden (13, 45, 62).

Es wurden verschiedene Methoden zur Vorhersage des PPM nach Aortenklappenersatz untersucht und in Bezug auf Validität untereinander verglichen (63). Die beste Methode, um das Risiko eines PPM intraoperativ vorherzusagen, ist die Anwendung des „projected indexed EOA“. Dieser berechnet sich anhand des Quotienten aus EOA-Referenzwerten für verschiedene Aortenklappenprothesenmodelle sowie -größen und Patientenkörperoberfläche (45, 63).

3.6 Short Form-12 Health Survey Fragebogen

Der Short Form-12 Health Survey (SF-12) Fragebogen ist die Kurzform des SF-36 Fragebogens, eines international akzeptierten Instruments zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der ursprüngliche Fragebogen wurde im Rahmen der Medical Outcome Study, einer Studie zur Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Erkrankungen in den 1970er Jahren in den USA entwickelt (64). Ziel dieses krankheitsübergreifenden Messinstrumentes ist es, die krankheitsbedingte Einschränkung des Patienten in den verschiedenen Lebensbereichen zu erfassen, wie er sie subjektiv wahrnimmt und bewertet (65).

Der Fragebogen wurde unter Erfüllung der internationalen Vergleichbarkeit in viele Sprachen übersetzt, unter anderem auch ins Deutsche (66). In verschiedenen Studien wurde die

Validität, Reliabilität und die Veränderungssensitivität des SF-36 belegt (67–70).

Der SF-12 Fragebogen deckt anhand von zwölf Fragen die acht Dimensionen des SF-36 Fragebogens ab, diese sind in Tabelle 3 dargestellt. In den Klammern ist die Item-Anzahl zu der jeweiligen Dimension im SF-12 bzw. SF-36 angegeben.

körperliche Funktionsfähigkeit (2/10)	} Körperliche Summenskala (KSK)
körperliche Rollenfunktion (2/4)	
körperliche Schmerzen (1/2)	
allgemeiner Gesundheitszustand (1/6)	
Vitalität (1/4)	} Psychische Summenskala (PSK)
soziale Funktionsfähigkeit (1/2)	
emotionale Rollenfunktion (2/3)	
psychisches Wohlbefinden (2/5)	

Tab. 3 Die acht Dimensionen des Short Form 36/12 Fragebogens

Itemanzahl für einzelne Dimensionen im SF 12 bzw. SF36 in Klammern dargestellt

Die ersten vier Dimensionen bilden die körperliche Summenskala (KSK), die übrigen vier die psychische Summenskala (PSK) (71). Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass bei der Auswertung des Fragebogens alle Dimensionen für die Bildung sowohl der PSK als auch KSK herangezogen werden und lediglich eine andere Gewichtung erfahren.

In Klammern wird die Item-Reduktion von SF-36 zu SF-12 bezüglich der jeweiligen Dimension angegeben. So wurde beispielweise die Item-Anzahl im Bereich der körperlichen Funktionsfähigkeit von zehn auf zwei Fragen reduziert. Diese Reduktion von 36 auf 12 Items führt zu keinem relevanten Informationsverlust (72), der psychische und körperliche Faktor deckt 80 bis 85% der Varianz der acht Subskalen des SF-36 Fragebogens ab (73), erleichtert jedoch den Patienten die Beantwortung der Fragen und minimiert den Zeitaufwand.

Die vier Fragen zu den Dimensionen körperlicher und emotionaler Rollenfunktion werden in dichotomer Form gestellt, die übrigen acht Fragen bieten drei bis sechs Antwortmöglichkeiten an. Diese Antwortmöglichkeiten entsprechen Zahlenwerten von 1 bis maximal 6.

Zusätzlich zu den Fragen des SF-12 Fragebogens wurden zwei weitere Fragen bezüglich Dyspnoe und Angina pectoris gestellt. Wir behielten hierfür den bisherigen Fragebogen-

Aufbau bei und in Anlehnung an die American Thoracic Society (ATS) bzw. die Canadian Cardiovascular Society (CCS) wurden drei Schweregrade erfasst: Symptome in Ruhe, belastungsabhängige Symptome und keine Symptome.

Im Anhang befinden sich eine Kopie des SF-12 Fragebogens sowie die zusätzlich gestellten Fragen zu Dyspnoe und Angina pectoris (vgl. Seite 65f).

3.7 Statistische Auswertung und angewandte Testverfahren

Die den Patientenakten entnommenen und telefonisch erfassten Patienten-Daten wurden in einer Excel-Tabelle dokumentiert und mit dem Programm SPSS in der Version 20.0 (2011) ausgewertet.

Die statistische Auswertung der Daten aus dieser Beobachtungsstudie verfolgte primär einen explorativen Ansatz (post hoc Vergleiche). Signifikanzaussagen orientieren sich an den p-Werten, wobei auch hier ein Wert $p < 0,05$ als statistisch auffällig gewertet wird.

Die Beschreibung kategorieller Daten erfolgte durch die Angabe absoluter und relativer Häufigkeiten (Prozentzahlen). Zusammenhänge wurden mit dem Chi-Quadrat-Test und bei kleinen Fallzahlen mit dem exakten Fisher-Test bewertet. Quantitativ erfasste Variablen wurden durch die statistischen Maßzahlen Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung, sowie bei Abweichungen von der Normalverteilung und bei Rangdaten (SF-12) durch den Median und die Quartile beschrieben. Für die graphische Darstellung wurden Box-Whisker-Plots gewählt. Ein statistischer Vergleich von Untergruppen erfolgte hier mit dem Kruskal-Wallis-Test. Für die Schätzung und den Vergleich der Überlebenszeiten wurde das Verfahren von Kaplan und Meier sowie die Logrank-Statistik eingesetzt.

Die Auswertung des SF-12 Fragebogens erfolgte mit Hilfe eines Skripts durch das Programm SPSS Version 20.0 (2011). Die Berechnung der Summenskalen erfolgte in vier Schritten. Zunächst fand eine Umpolung derjenigen Items statt, bei denen ein niedriger Zahlenwert einer besseren Befindlichkeit entsprach (Item 1, 8, 9, 10), sodass im Anschluss bei allen 12 Items ein höherer Zahlenwert eine bessere und ein niedrigerer Zahlenwert eine schlechtere Befindlichkeit wiedergab. In einem zweiten Schritt wurden Dummy-Variablen mit den Werten 0 für die nicht gewählte oder 1 für die angekreuzte Antwortmöglichkeit gebildet. Im dritten Schritt erfolgte eine Gewichtung der Dummy-Variablen, dazu wurde jede Variable mit einem sogenannten Regressions- bzw. Gewichtungskoeffizienten der jeweiligen Summenskala multipliziert und zu einem Summscore addiert. Abschließend wurden die

Summenskalen in Werte umgewandelt, die an der amerikanischen Normstichprobe standardisiert sind (73). Je höher der errechnete Wert auf einer Skala von 0 bis 100 ist, desto besser ist die körperliche bzw. psychische Verfassung der Patienten einzuschätzen.

4 Ergebnisse

4.1 Stichprobenzusammensetzung

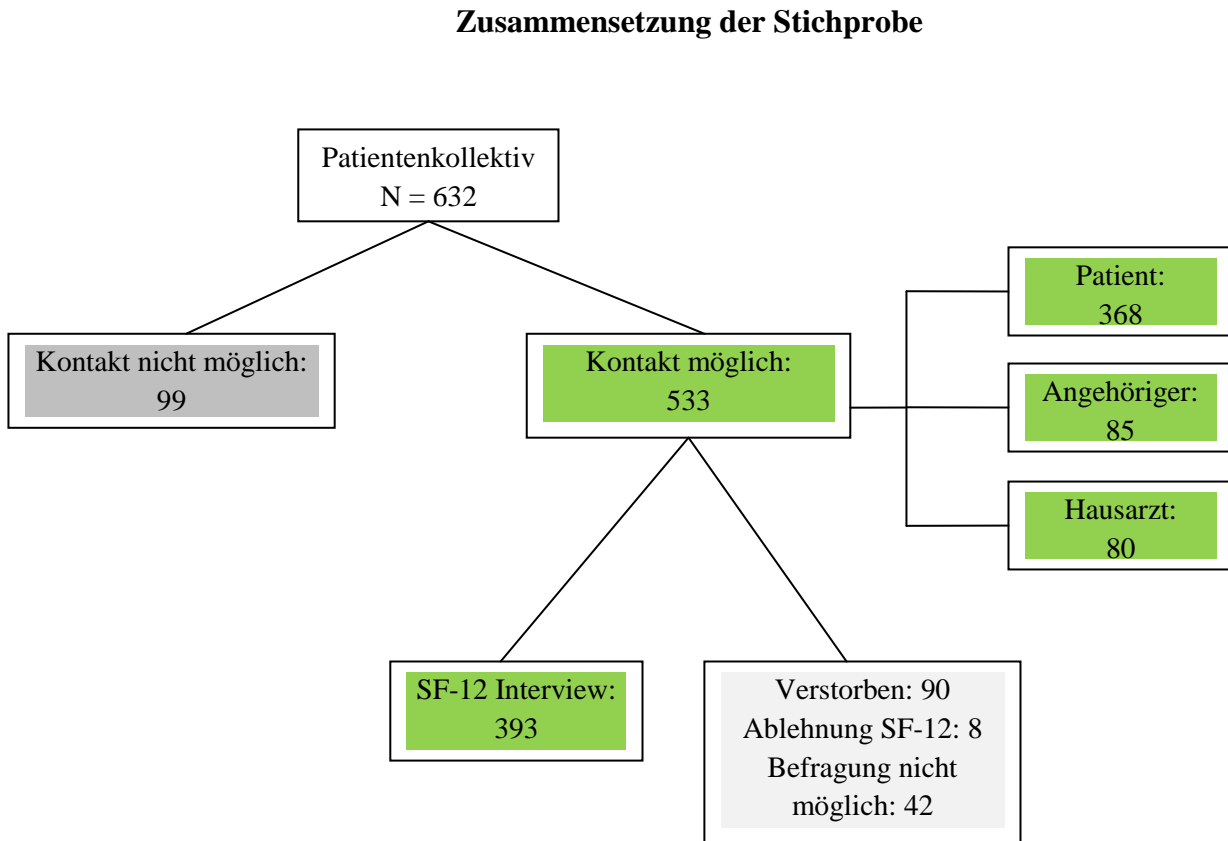


Abb. 8 Flussdiagramm zur Stichprobenzusammensetzung

Für diese Studie wurden 632 Patienten ausgewählt, die im Zeitraum zwischen Januar 2007 und Februar 2012 am UKSH, Campus Kiel einen konventionellen, isolierten biologischen Aortenklappenersatz erhalten haben. Diese wurden zwischen November 2012 und Juni 2014 telefonisch kontaktiert. Von den ursprünglichen 632 Patienten konnten für die statistische Überlebensanalyse 533 (84,34%) und für die Erfassung der Lebensqualität 393 (62,18%) Patienten einbezogen werden. Abbildung 8 verdeutlicht die Entstehung der Fallzahlen dieser Studie. 99 (15,66%) Patienten konnten auf Grund von Umzug oder nicht mehr aktuellen bzw. fehlenden Kontaktdaten nicht erreicht werden. Bei 533 Patienten konnte das Überleben bestätigt oder verneint werden. Von den 533 Patienten wurden 368 (69,04%) direkt erreicht, in 85 (15,95%) Fällen konnte die Auskunft über einen nahen Familienangehörigen gewonnen werden. In 80 (15,01%) weiteren Fällen wurde der Hausarzt kontaktiert und über diesen die

Information gewonnen. Für die Analyse der Lebensqualität anhand des SF-12 Fragebogens standen uns Daten von 393 Patienten zur Verfügung. Lediglich 8 (1,5%) von 533 Patienten lehnten die telefonische Befragung ab, gaben aber die Zustimmung zur Verarbeitung ihrer Daten für die Überlebensanalyse. Bei 36 (6,75%) Patienten konnte uns das Datum des letzten Kontakts mit dem Hausarzt übermittelt werden, für eine weitere Befragung standen uns die Hausärzte aus Datenschutzgründen verständlicherweise nicht zur Verfügung. Bei 6 (1,13%) weiteren Patienten gaben Angehörige an, dass eine Befragung der Patienten auf Grund einer Demenz-Erkrankung nicht möglich sei. Zum Zeitpunkt der telefonischen Kontaktaufnahme waren 90 (16,89%) verstorben. Insgesamt war somit eine Befragung bei 42 (7,88%) von 533 Patienten nicht möglich.

4.2 Kontaktpersonen

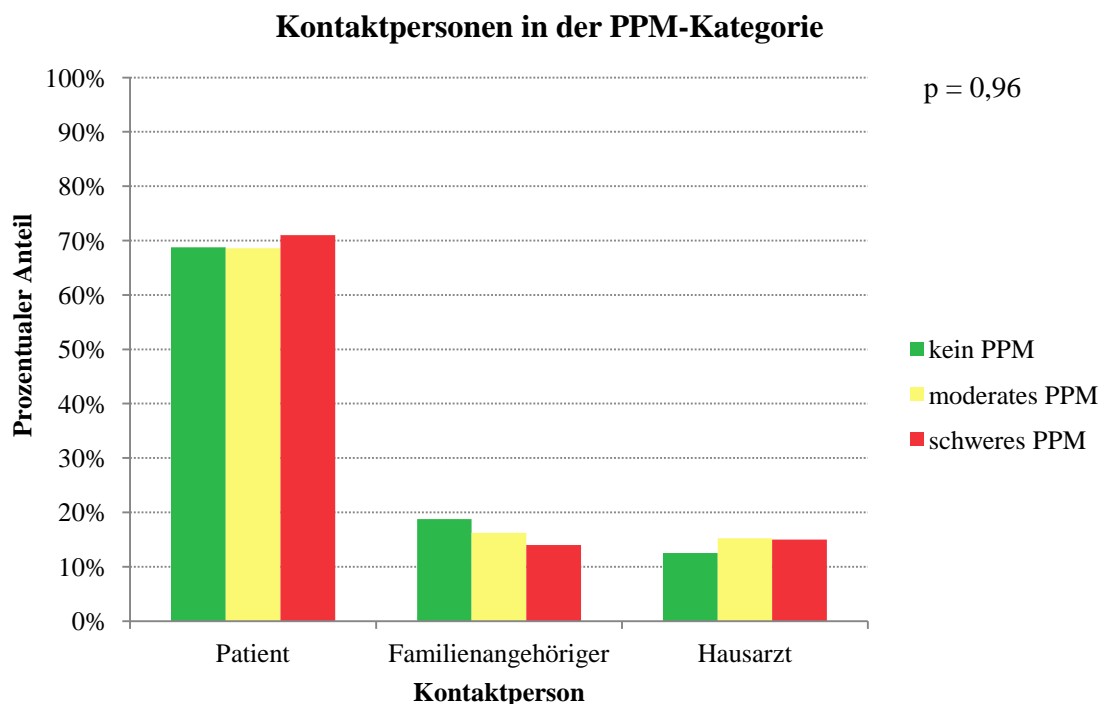


Abb. 9 Kontaktpersonen in den Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorien (N=533)

PPM = Patienten-Prothesen-Mismatch

Für diese Arbeit wurde der telefonische Kontakt für das SF-12 Interview gewählt. Primär wurde versucht, den direkten Patientenkontakt herzustellen, dies gelang in 368 (69,04%) Fällen. Bei 85 (15,95%) Patienten wurden Patientenangehörige und bei 80 (15,01%) weiteren

der Hausarzt kontaktiert. Abbildung 9 zeigt die prozentuale Verteilung der Kontaktpersonen in der jeweiligen PPM-Kategorie. Aus der Kategorie schweres PPM wurden von 100 Patienten 71 (71%) direkt erreicht, bei 14 (14%) wurde ein Angehöriger und bei 15 (15%) der Hausarzt befragt. In der Kategorie moderates PPM wurden von insgesamt 401 Patienten 275 (68,58%) direkt interviewt. In 65 (16,21%) Fällen wurde ein Angehöriger, in 61 (15,21%) der Hausarzt befragt. In der Kategorie kein PPM wurden von insgesamt 32 Patienten 22 (68,75%) direkt erreicht. In sechs (18,75%) Fällen wurde ein Angehöriger, in vier (12,50%) der Hausarzt interviewt. Der direkte Kontakt zum Patienten lag dementsprechend bei zwischen 68,58 und 71,00%. Hinsichtlich des direkten Patientenkontakts zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei PPM-Gruppen ($p = 0,96$).

4.3 Patientenbezogene Daten

Gesamtstichprobe	N = 632 Patienten
Geschlecht	
Weiblich	294 (46,52%)
Männlich	338 (53,48%)
Alter bei OP (Jahre) MW \pm SD	71,9 \pm 10,4
BMI (Kg/m²) MW \pm SD	27,7 \pm 5,5
KOF (m²) MW \pm SD	1,9 \pm 0,2

Tab.4 Patientenbezogene Daten (N=632)

BMI = body mass index; KOF = Körperoberfläche, MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Tabelle 4 fasst die wichtigsten Patientendaten zusammen. Von der Gesamtstichprobe (N=632) waren 46,52% (294) weibliche und 53,48% (338) männliche Patienten. Das durchschnittliche Alter lag bei 71,9 \pm 10,4 Jahre. Das jüngste Patientenalter lag bei 19,0 Jahren, das älteste bei 91,1 Jahren zum Zeitpunkt der Operation.

4.4 Verteilung der biologischen Aortenklappenprothesengröße

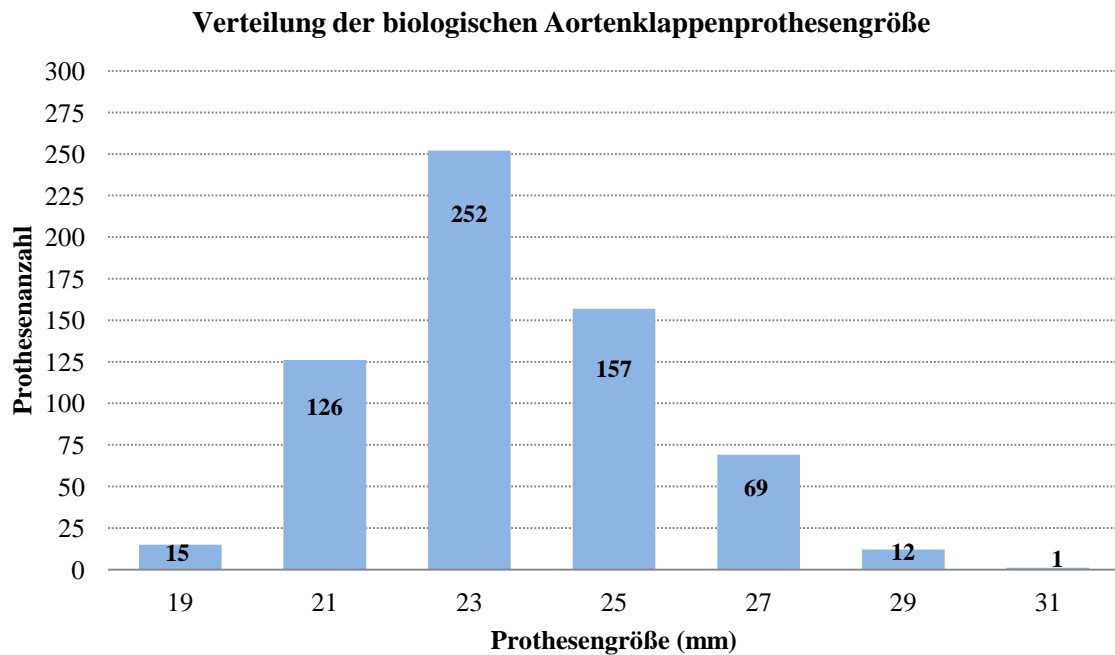


Abb. 10 Verteilung der implantierten biologischen Aortenklappenprothesen nach Größe (N=632)

In Abbildung 10 wird die Verteilung der implantierten biologischen Aortenklappenprothesengrößen im Gesamtkollektiv (N=632) dargestellt. 97,63% (617) aller Patienten erhielten entsprechend ihrer Aortenklappenannulusgröße eine Aortenklappenprothese von ≥ 21 mm. Bei diesen Patienten wurden biologische Hancock II-Prothesen (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, United States) verwendet, während die übrigen 2,37% (15) mit einem Aortenklappenannulus < 21 mm eine Carpentier Edwards S.A.V. (Edwards, Irvine, California, United States) oder eine Trifecta (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, United States) Bioprothese erhielten.

4.5 Verteilung des Patienten-Prothesen-Mismatch im Gesamtkollektiv

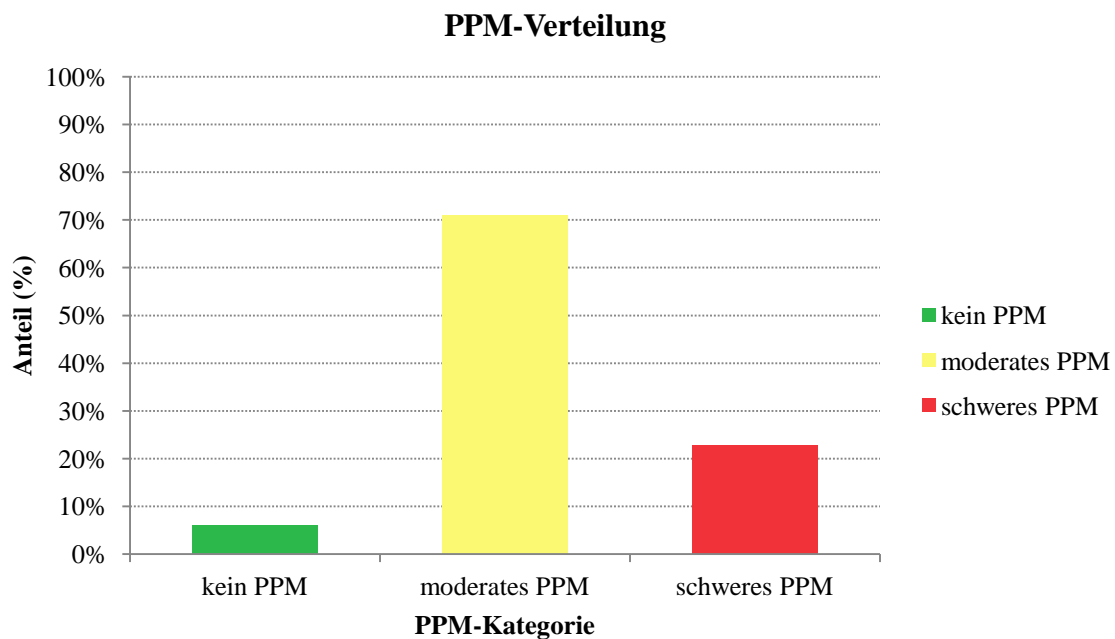


Abb. 11 Patienten-Prothesen-Mismatch-Verteilung im Patientenkollektiv (N=632)

PPM = Patienten-Prothesen-Mismatch

Das PPM wurde in drei Kategorien eingeteilt: schwer, bei einer indizierten effektiven Klappenöffnungsfläche (iEOA) von $<0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, moderat, bei einer iEOA zwischen $0,65$ und $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und als nicht vorhanden bei einer iEOA von $>0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. In Abbildung 11 wird die PPM-Verteilung im Gesamtkollektiv (N=632) prozentual angegeben. Ein mindestens moderates PPM lag bei 593 (93,83%) Patienten vor. 449 (71,04%) Patienten wiesen ein moderates, 144 (22,78%) ein schweres PPM auf. Bei 39 Patienten (6,17%) konnte kein PPM nachgewiesen werden.

4.6 Beobachtungszeit in den drei Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorien

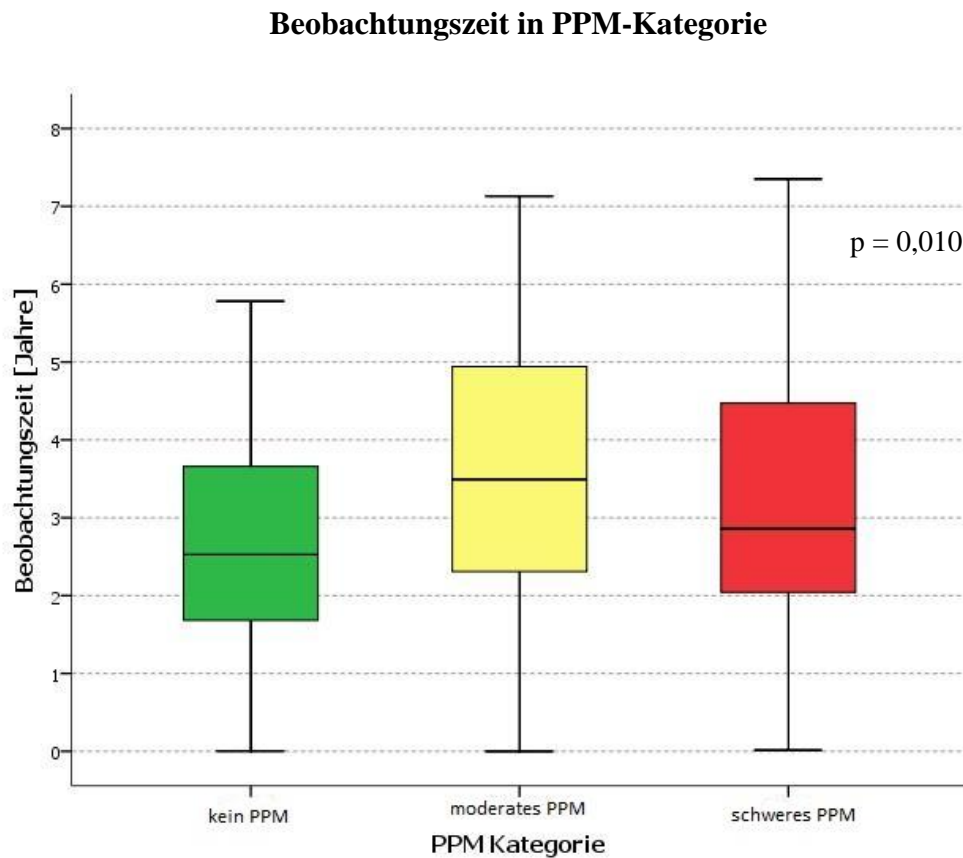


Abb. 12 Boxplot zur Beobachtungszeit in den drei Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorien (N=533)
PPM = Patienten-Prothesen-Mismatch

Die Fallzahl für die Überlebensanalyse bestand aus 533 (84,34%) Patienten. Abbildung 12 stellt die Beobachtungszeit in Jahren in den verschiedenen PPM-Kategorien dar. Die mediane Beobachtungszeit in der Kategorie kein PPM lag bei 2,53 Jahren, in der Kategorie moderates PPM bei 3,49 und in der Kategorie schweres PPM bei 2,86 Jahren. Es gab danach einen signifikanten Unterschied in der Dauer der Beobachtung ($p = 0,010$), wobei die Kategorie kein PPM die kürzesten Beobachtungszeiten aufwies.

Die mediane Beobachtungszeit im untersuchten Kollektiv von 533 Patienten lag bei 3,27 Jahren.

4.7 Überlebenswahrscheinlichkeit

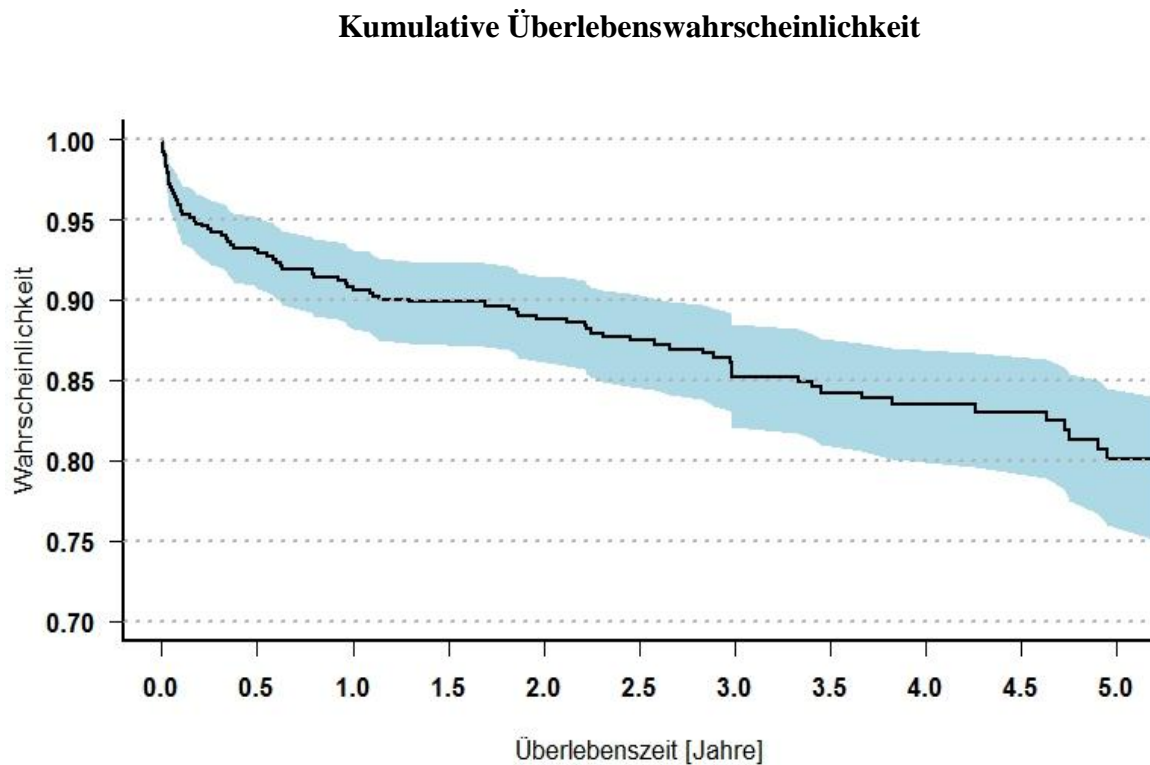


Abb. 13 Überlebenswahrscheinlichkeit untersuchtes Kollektiv (N=533)

Abbildung 13 zeigt die nach den Kaplan-Meier-Verfahren geschätzte Überlebenszeit (95%-Konfidenzintervall, KI) für das untersuchte Patientenkollektiv (N=533). Die 5-Jahres-Überlebensrate im Gesamtkollektiv beträgt 80,1% (95%-KI: 75,9-84,5%). Insgesamt sind im Beobachtungszeitraum von 533 Patienten 90 (16,89%) verstorben, davon waren 47 (52,22%) männlich und 43 (47,78%) weiblich.

4.8 Überlebensrate in den drei Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorien

Überlebensrate in den einzelnen PPM-Kategorien

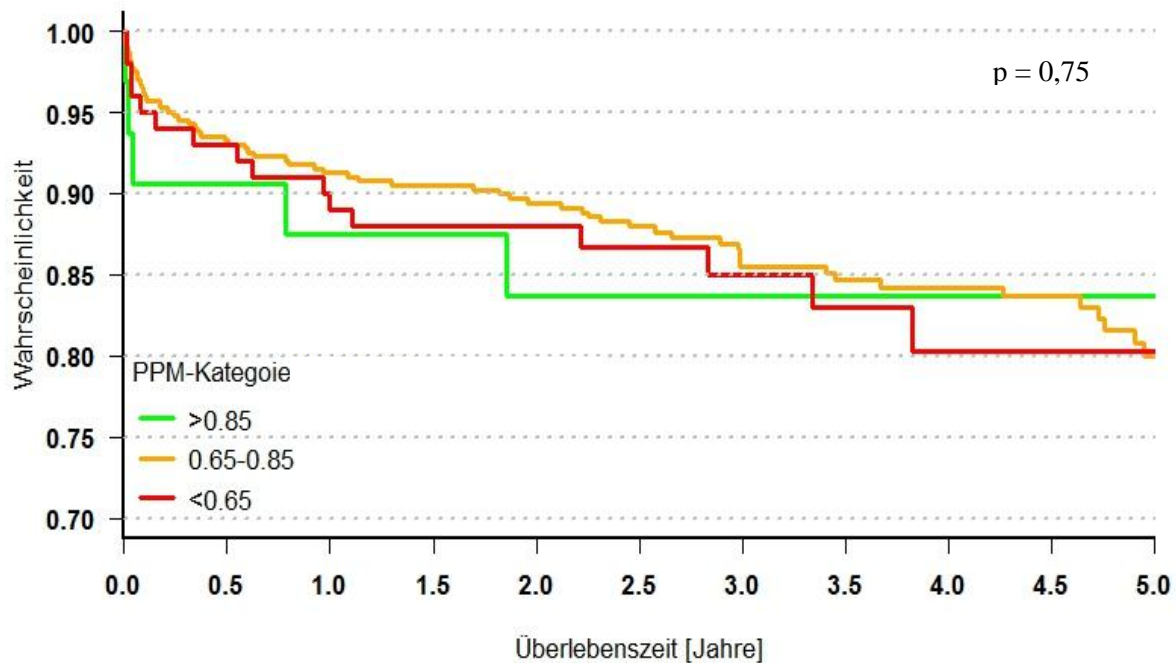


Abb. 14 Überlebenswahrscheinlichkeit in den drei Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorien (N=533)
PPM = Patienten-Prothesen-Mismatch; kein PPM ($>0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), moderates PPM ($0,65\text{-}0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), schweres PPM ($<0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)

Abbildung 14 stellt die Überlebenskurven für die drei PPM-Kategorien dar. Die Gesamtfallzahl für diese Überlebensanalyse betrug 533 Patienten, davon wiesen 100 Patienten (18,76%) ein schweres, 401 Patienten (75,23%) ein moderates und 32 Patienten (6%) kein PPM auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für die Kategorie schweres PPM 80,3% (95%-KI: 71,3-90,4%), für die Kategorie moderates PPM 79,9% (95%-KI: 75,1-85,1%) und für die Kategorie kein PPM 83,7% (95%-KI: 71,5-98%).

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den PPM-Kategorien ($p = 0,75$).

4.9 Patienten-Prothesen-Mismatch und Mortalität

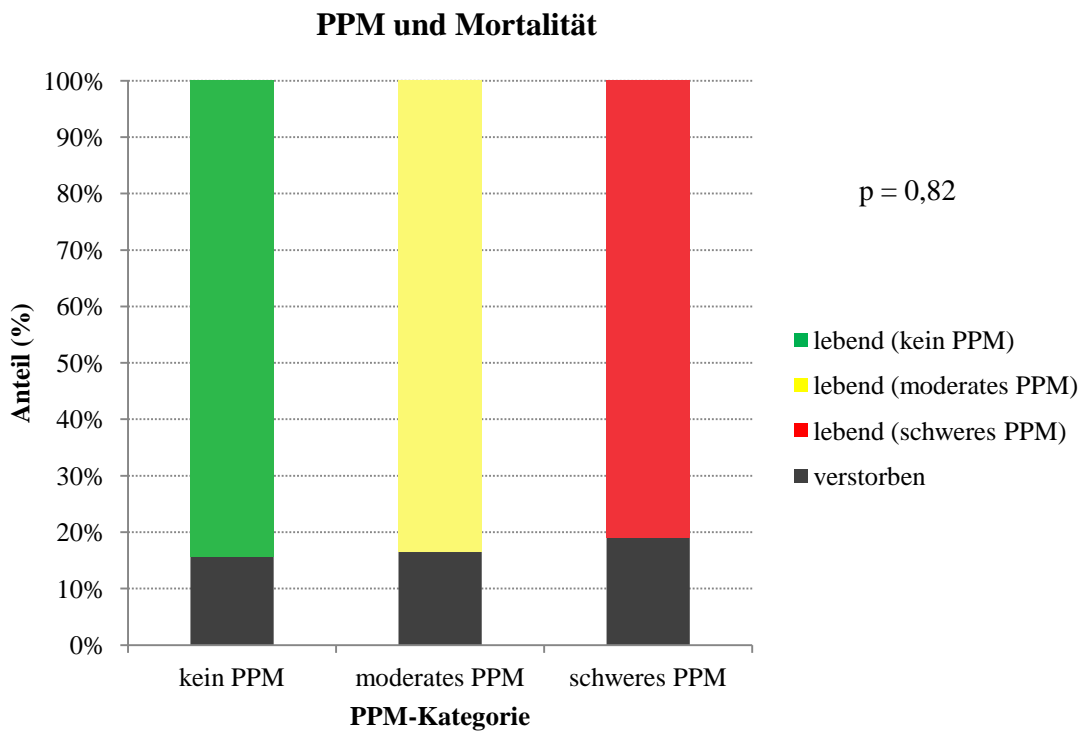


Abb.15 Mortalität in den drei Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorien (N=533)

PPM = Patienten-Prothesen-Mismatch; kein PPM ($>0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), moderates PPM ($0,65\text{-}0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), schweres PPM ($<0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)

Abbildung 15 stellt die Mortalität in den drei PPM-Kategorien prozentual dar. Von insgesamt 32 Patienten der Kategorie kein PPM sind fünf (15,63%) verstorben. In der Kategorie moderates PPM verstarben 66 (16,46%) von 401 Patienten und in der Kategorie schweres PPM verstarben 19 (19%) von insgesamt 100 Patienten.

Der Unterschied in den verschiedenen PPM-Kategorien war nicht signifikant ($p = 0,82$).

4.10 Mortalität stratifiziert nach Patienten-Prothesen-Mismatch und Geschlecht

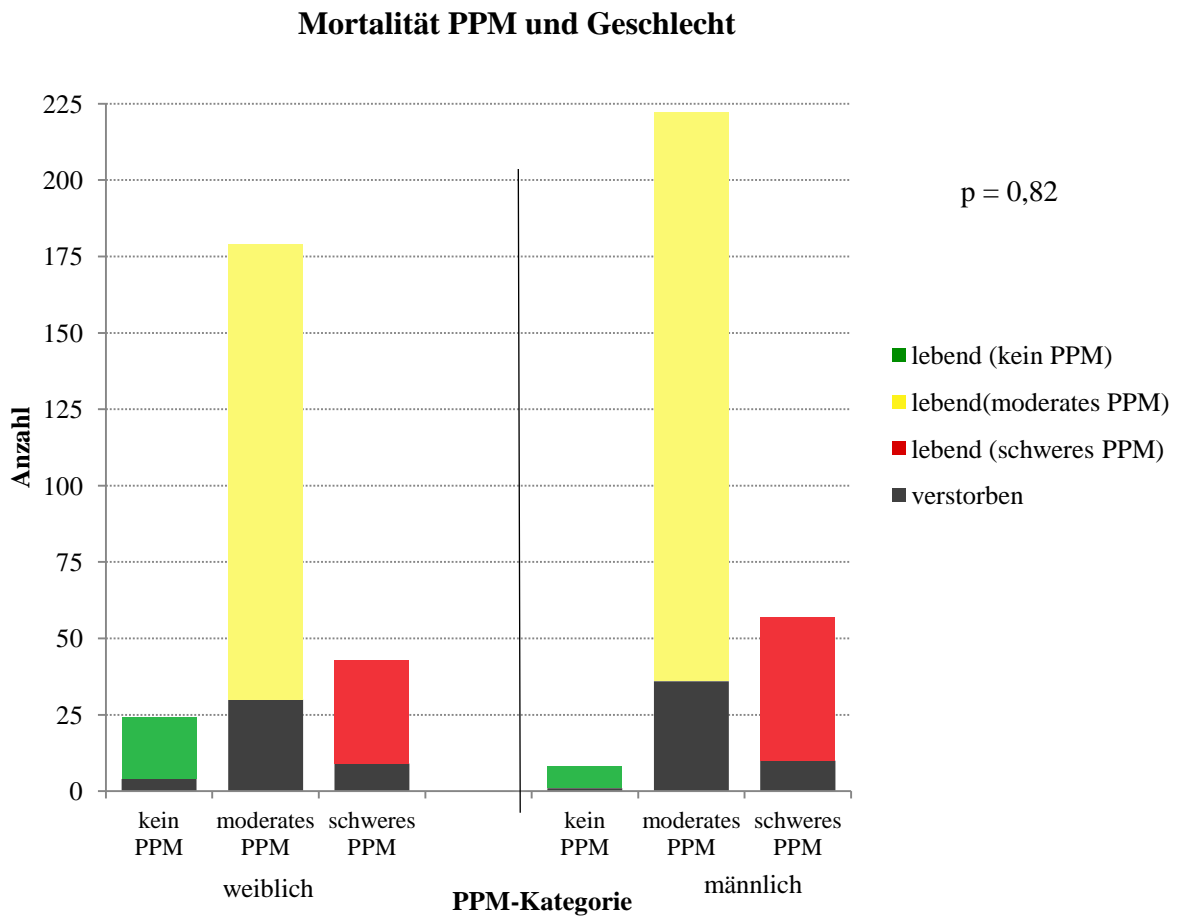


Abb. 16 Mortalität stratifiziert nach Geschlecht in den drei Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorien (N=533)
 PPM = Patienten-Prothesen-Mismatch; kein PPM ($>0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), moderates PPM ($0,65\text{-}0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), schweres PPM ($<0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)

Abbildung 16 stellt die Mortalität in den drei PPM-Kategorien in Bezug auf die Variable Geschlecht dar. Von insgesamt 24 weiblichen Patienten der Kategorie kein PPM sind 4 (16,67%) verstorben. In der Kategorie moderates PPM verstarben 30 (16,76%) von 179 Patientinnen und in der Kategorie schweres PPM verstarben 9 (20,93%) von insgesamt 43 Patienten. Von acht männlichen Patienten der Kategorie kein PPM ist ein Patient (12,5%) verstorben. In der Kategorie moderates PPM verstarben 36 (16,22%) von 222 Patienten und in der Kategorie schweres PPM verstarben 10 (17,54%) von insgesamt 57 Patienten. Der Unterschied zwischen der Mortalität in den verschiedenen PPM-Kategorien stratifiziert nach dem Geschlecht war nicht signifikant ($p = 0,82$).

4.11 Medianwerte der körperlichen und psychischen Summenskalen der drei Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorien mit Stratifizierung nach Geschlecht und Alter

N=393 Patienten		SF-12 Summenskala	
		KSK	PSK
kein PPM		51,96	55,89
moderates PPM		52,77	56,66
schweres PPM		48,66	57,01
Patientenkollektiv N=393		52,11	56,66
weibliches Geschlecht	kein PPM	51,47	55,96
	moderates PPM	50,34	56,72
	schweres PPM	41,32	57,62
männliches Geschlecht	kein PPM	55,67	54,51
	moderates PPM	54,21	56,66
	schweres PPM	51,39	56,79
Alter <75 Jahre	kein PPM	55,67	55,23
	moderates PPM	54,21	55,96
	schweres PPM	50,41	56,66
Alter ≥75 Jahre	kein PPM	51,44	57,39
	moderates PPM	50,09	57,30
	schweres PPM	43,04	58,74

Tab. 5 Übersicht Medianwerte der körperlichen und psychischen Summenskalen (N=393)

KSK = körperliche Summenskala; PSK = psychische Summenskala; PPM = Patienten-Prothesen-Mismatch; kein PPM ($>0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), moderates PPM ($0,65\text{-}0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), schweres PPM ($<0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)

Tabelle 5 stellt zur besseren Übersicht alle Medianwerte der Summenskalen der drei PPM-Gruppen dar. Es folgt eine weitere Darstellung der Scores nach Geschlecht (weiblich/männlich) und Alter (≥ 75 / <75 Jahre). Die zu erreichende Punktzahl liegt zwischen 0 (Minimum) und 100 (Maximum), je höher der errechnete Wert, desto besser ist die körperliche bzw. psychische Verfassung der Patienten einzuschätzen. Im weiteren Verlauf werden die Summenskalen der drei PPM-Kategorien mit Hilfe von Box- und Whisker-Plots dargestellt.

Körperliche Summenskala der drei PPM-Kategorien

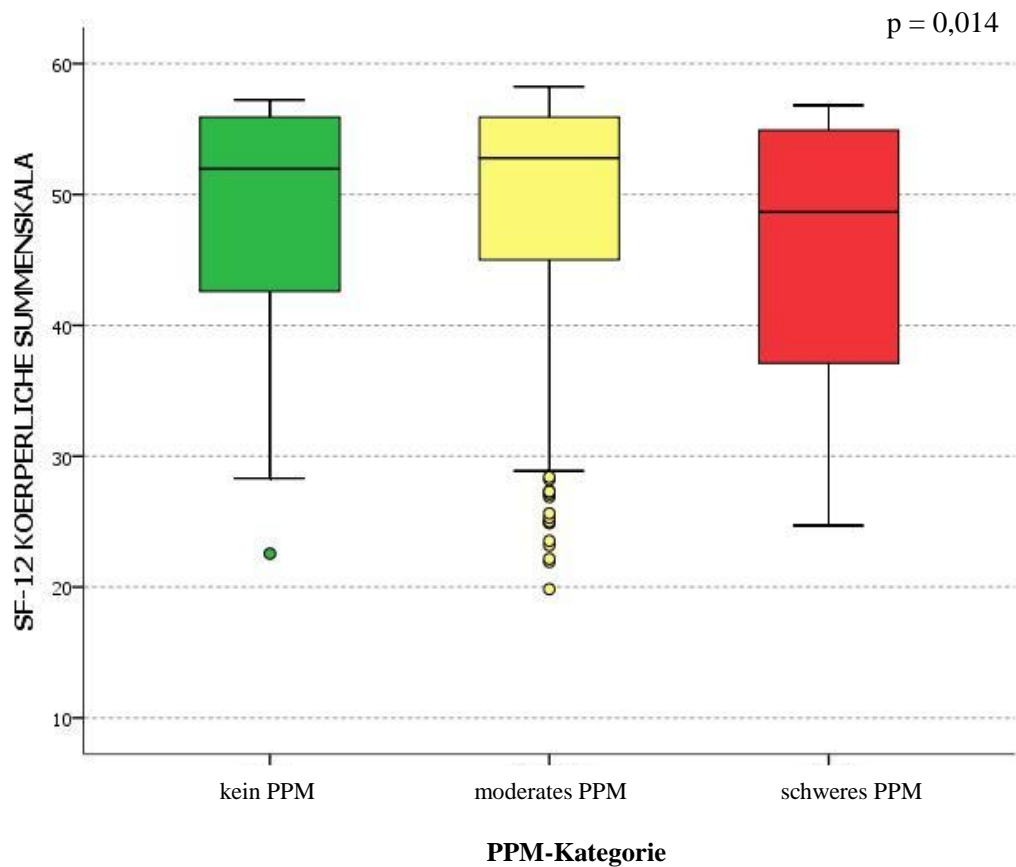


Abb. 17 Boxplot für die körperliche Summenskala und die drei Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorien (N=393)

PPM = Patienten-Prothesen-Mismatch; kein PPM ($>0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), moderates PPM ($0,65\text{-}0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), schweres PPM ($<0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)

Abbildung 17 stellt anhand eines Box- und Whisker-Plots die erzielten Werte der drei PPM-Kategorien in der körperlichen Summenskala dar. Die Medianwerte lagen bei 51,96 für die Kategorie kein PPM, 52,77 für die Kategorie moderates PPM und 48,66 für die Kategorie schweres PPM. Die Kategorie schweres PPM wies mit 48,66 eine signifikant geringere körperliche Summenskala als die übrigen zwei PPM-Kategorien auf ($p = 0,014$).

Minimum- und Maximum-Werte der körperlichen Summenskala

N=393 Patienten	Minimum	Maximum
kein PPM	22,55	57,23
moderates PPM	19,84	58,23
schweres PPM	24,71	56,82

Tab. 6a Minimum- und Maximum-Werte in der körperlichen Summenskala (N=393)

PPM = Patienten-Prothesen-Mismatch; kein PPM ($>0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), moderates PPM ($0,65\text{-}0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), schweres PPM ($<0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)

In Tabelle 6a werden die erzielten Minimum- und Maximum-Werte in der körperlichen Summenskala (KSK) der 393 Patienten für die drei PPM-Kategorien angegeben.

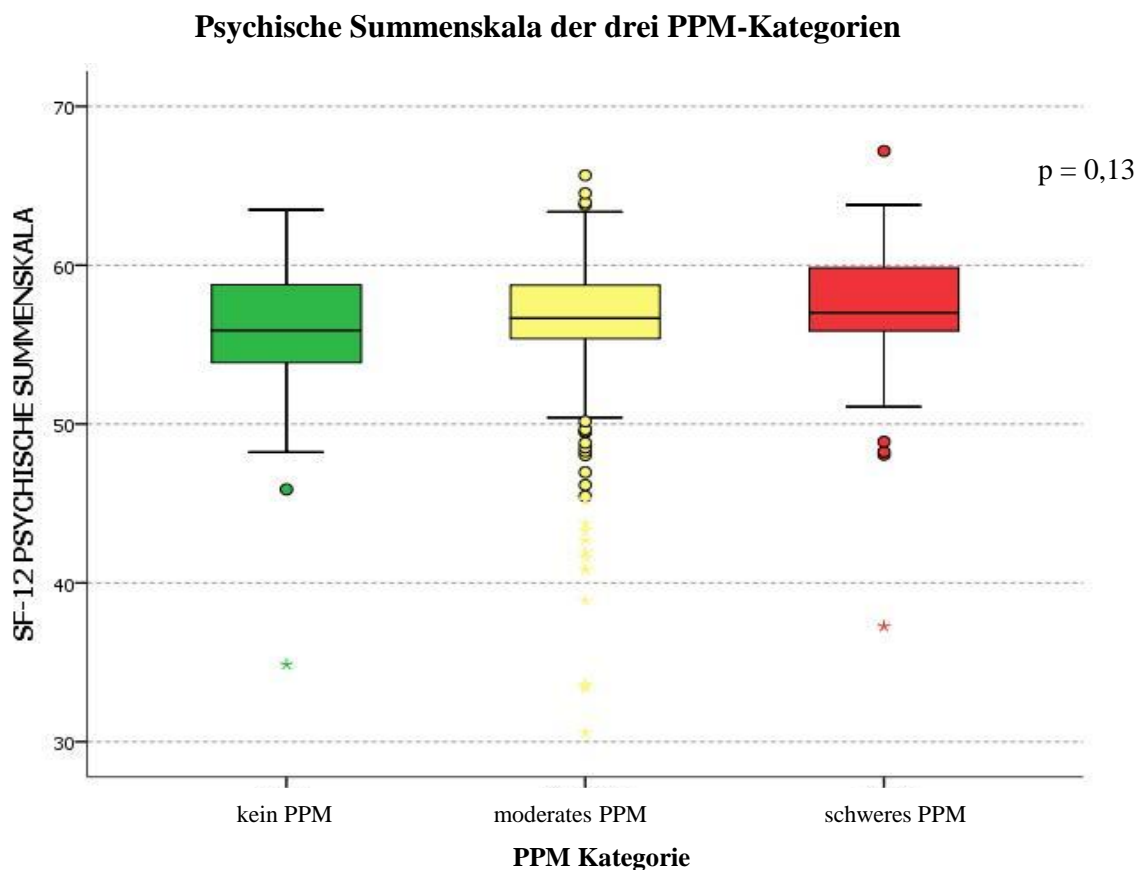


Abb. 18 Boxplot für die psychische Summenskala und die drei Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorien (N=393)

PPM = Patienten-Prothesen-Mismatch; kein PPM ($>0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), moderates PPM ($0,65\text{-}0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), schweres PPM ($<0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)

Abbildung 18 stellt anhand eines Box- und Whisker-Plots die erzielten Werte der drei PPM-Kategorien in der psychischen Summenskala dar. Die Medianwerte lagen bei 55,89 für die Kategorie kein PPM, 56,66 für die Kategorie moderates PPM und 57,01 für die Kategorie schweres PPM. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Kategorien hinsichtlich der erreichten psychischen Summenskalen festgestellt werden ($p = 0,13$).

Minimum- und Maximum-Werte der psychischen Summenskala

N=393 Patienten	Minimum	Maximum
kein PPM	34,86	63,50
moderates PPM	23,41	65,66
schweres PPM	37,27	67,19

Tab. 6b Minimum- und Maximum-Werte in der psychischen Summenskala (N=393)

PPM = Patienten-Prothesen-Mismatch; kein PPM ($>0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), moderates PPM ($0,65\text{-}0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), schweres PPM ($<0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)

In Tabelle 6b werden die erzielten Minimum- und Maximum-Werte in der psychischen Summenskala (PSK) der 393 Patienten für die drei PPM-Kategorien angegeben.

4.12 Summenskalen der Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorien stratifiziert nach Geschlecht

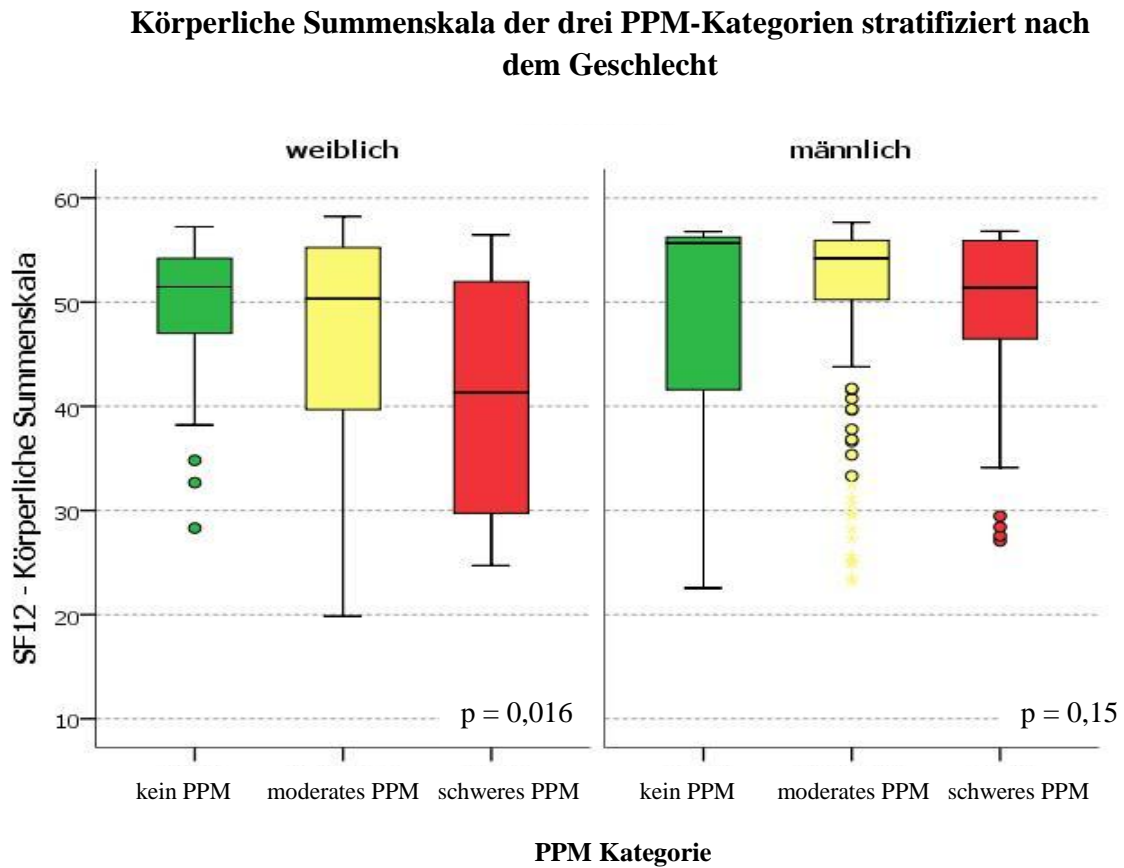


Abb. 19 Boxplot für die körperliche Summenskala und das Patienten-Prothesen-Mismatch stratifiziert nach Geschlecht (N=393)

PPM = Patienten-Prothesen-Mismatch; kein PPM ($>0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), moderates PPM ($0,65\text{-}0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), schweres PPM ($<0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)

Psychische Summenskala der drei PPM-Kategorien stratifiziert nach dem Geschlecht

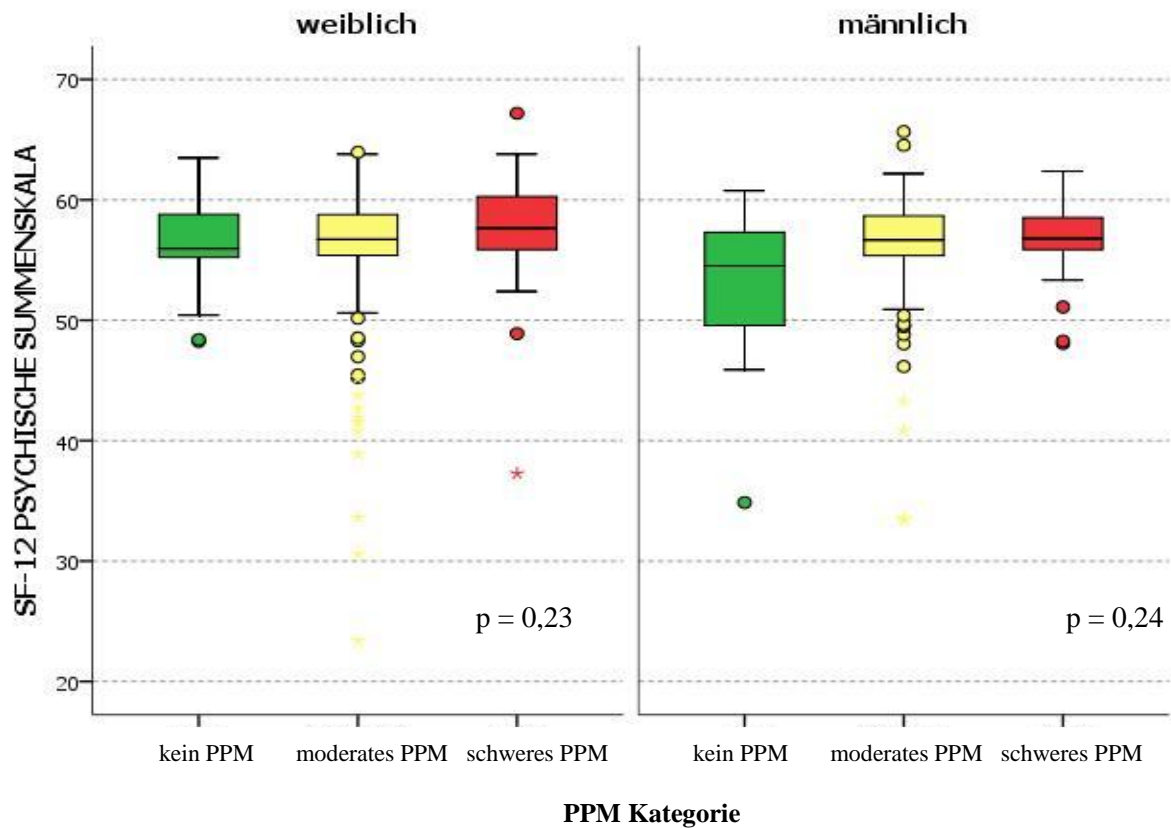


Abb. 20 Boxplot für die psychische Summenskala und das Patienten-Prothesen-Mismatch stratifiziert nach Geschlecht (N=393)

PPM = Patienten-Prothesen-Mismatch; kein PPM ($>0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), moderates PPM ($0,65\text{-}0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), schweres PPM ($<0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)

Abbildung 19 und 20 stellen anhand von Box- und Whisker-Plots die körperlichen und psychischen Summenskalen KSK und PSK der PPM-Kategorien stratifiziert nach dem Geschlecht dar (N=393 Patienten). Auffallend ist, dass die Medianwerte für die KSK bei den männlichen Patienten in allen drei Kategorien höher liegen als die der weiblichen. Signifikant ist der Unterschied zwischen der KSK der weiblichen Patienten in der Kategorie schweres PPM im Vergleich zu der der weiblichen Patienten der anderen zwei PPM-Kategorien ($p = 0,016$). Dieser Unterschied konnte für das männliche Kollektiv nicht festgestellt werden ($p = 0,15$), ebenso wenig tritt dieser Unterschied bei der PSK für beide Geschlechter auf (weiblich: $p = 0,23$, männlich: $p = 0,24$).

4.13 Summenskalen der Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorien stratifiziert nach Alter

Körperliche Summenskala der drei PPM-Kategorien stratifiziert nach dem Alter

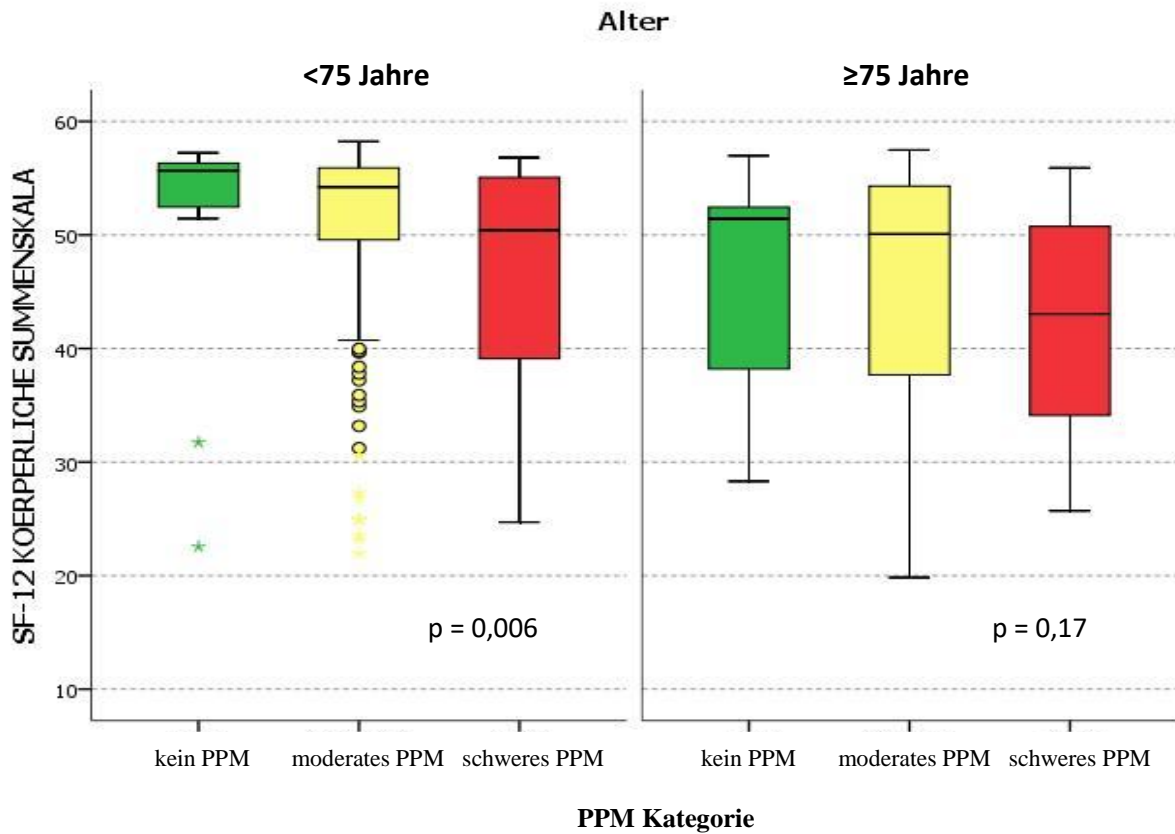


Abb. 21 Boxplot für die körperliche Summenskala und das Patienten-Prothesen-Mismatch stratifiziert nach Alter (N=393)

PPM = Patienten-Prothesen-Mismatch; kein PPM ($>0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), moderates PPM ($0,65\text{-}0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), schweres PPM ($<0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)

Psychische Summenskala der drei PPM-Kategorien stratifiziert nach dem Alter

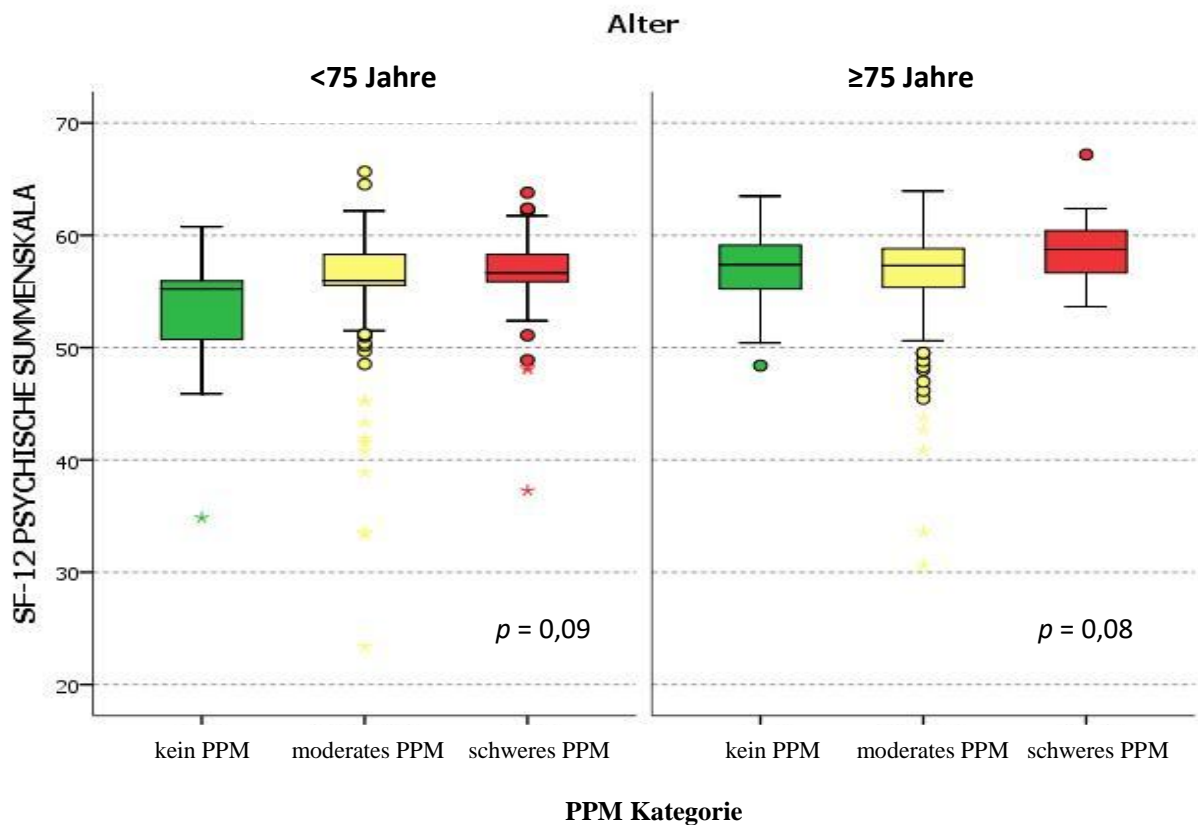


Abb. 22 Boxplot für die psychische Summenskala und das Patienten-Prothesen-Mismatch stratifiziert nach Alter (N=393)

PPM = Patienten-Prothesen-Mismatch; kein PPM ($>0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), moderates PPM ($0,65\text{-}0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), schweres PPM ($<0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)

Abbildung 21 und 22 stellen anhand von Box- und Whisker-Plots die körperlichen und psychischen Summenskalen KSK und PSK der PPM-Kategorien stratifiziert nach dem Alter dar (N=393 Patienten). Signifikant ist der Unterschied zwischen der KSK der Patienten unter 75 Jahren in der Kategorie schweres PPM im Vergleich zu der der Patienten der anderen zwei PPM-Kategorien ($p = 0,006$). Dieser Unterschied konnte für das Patientenkollektiv über bzw. gleich 75 Jahren nicht festgestellt werden ($p = 0,17$), ebenso wenig tritt dieser Unterschied bei der PSK für beide Altersgruppen auf ($p = 0,09$ für <75 Jahre; $p = 0,08$ für ≥ 75 Jahre).

4.14 Zusatzfragen zum SF-12 Fragebogen: Dyspnoe und Angina pectoris

Zusätzlich zu den Fragen des SF-12 Fragebogens wurden die Patienten zu den Symptomen Dyspnoe und Angina pectoris befragt. Die Tabellen 7a und 7b geben die jeweilige Patientenzahl in den drei Dyspnoe- bzw. Angina pectoris-Schweregraden an, ferner wird diese auf die einzelnen PPM-Kategorien bezogen dargestellt; kursiv gedruckt ist hierbei der Anteil an der Gesamt- bzw. jeweiligen PPM-Gruppe in Prozent.

Dyspnoe und Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorie

	keine Symptome	belastungsabhängige Symptome	Symptome in Ruhe	p-Wert
Patientenkollektiv (393)	242 <i>61,58%</i>	117 <i>29,77%</i>	34 <i>8,65%</i>	-
kein PPM (24)	15 <i>62,5%</i>	6 <i>25%</i>	3 <i>12,5%</i>	p = 0,21
moderates PPM (295)	190 <i>64,41%</i>	82 <i>27,80%</i>	23 <i>7,80%</i>	
schweres PPM (74)	37 <i>50%</i>	29 <i>39,19%</i>	8 <i>10,81%</i>	

Tab.7a Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorie und Dyspnoe-Schweregrad (N=393)

PPM = Patienten-Prothesen-Mismatch; kein PPM ($>0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), moderates PPM ($0,65\text{-}0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), schweres PPM ($<0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)

Angina pectoris und Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorie

	keine Symptome	belastungsabhängige Symptome	Symptome in Ruhe	p-Wert
Patientenkollektiv (393)	340 <i>86,51%</i>	42 <i>10,69%</i>	11 <i>2,8%</i>	-
kein PPM (24)	20 <i>83,33%</i>	3 <i>12,5%</i>	1 <i>4,17%</i>	p = 0,77
moderates PPM (295)	259 <i>87,8%</i>	29 <i>9,83%</i>	7 <i>2,37%</i>	
schweres PPM (74)	61 <i>82,43%</i>	10 <i>13,51%</i>	3 <i>4,05%</i>	

Tab.7b Patienten-Prothesen-Mismatch-Kategorie und Angina pectoris-Schweregrad (N=393)

PPM = Patienten-Prothesen-Mismatch; kein PPM ($>0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), moderates PPM ($0,65\text{-}0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), schweres PPM ($<0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)

Die statistische Analyse zeigte für beide Fragestellungen keine signifikanten Unterschiede innerhalb der drei PPM-Kategorien. Die p-Werte für Dyspnoe und Angina pectoris in den jeweiligen drei untersuchten PPM-Kategorien lagen bei $p = 0,21$ bzw. $p = 0,77$.

5 Diskussion

Die Frage nach dem Einfluss des Patienten-Prothesen-Mismatch (PPM) nach einem Aortenklappenersatz auf das Langzeitüberleben ist seit Einführung des Begriffs durch Rahimtoola im Jahr 1978 umstritten (74–77). Der Einfluss des PPM auf die Lebensqualität hingegen ist wenig erforscht (77, 78).

Ein Aortenklappenersatz bei symptomatischer Aortenklappenstenose zielt darauf ab, die Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt aufzuheben, eine Regression der linksventrikulären Hypertrophie zu ermöglichen und somit die Symptome der Herzinsuffizienz, Synkope, Dyspnoe, Angina pectoris und die Wahrscheinlichkeit eines plötzlichen Herztodes bei Patienten mit Aortenklappenstenose zu reduzieren. Schließlich sind Verbesserung der funktionellen Kapazität sowie der Lebensqualität der Patienten wünschenswerte Endpunkte (78).

Ein PPM liegt vor, wenn die effektive Öffnungsfläche (EOA) einer implantierten Herzklappe im Verhältnis zur Körperoberfläche des Patienten zu klein ist. Nach Rahimtoola führen zwei wesentliche Faktoren zu diesem Missverhältnis (36). Zum einen ist jede industriell hergestellte Aortenklappenprothese kleiner als eine nicht pathologische native Aortenklappe. Die normale Öffnungsfläche der Aortenklappe eines durchschnittlich Erwachsenen beträgt 2,6–3,5 cm² (11), die effektive Öffnungsfläche einer Aortenklappenprothese variiert je nach Hersteller bei einer Aortenklappenprothesengröße von 23 mm zwischen 1,4 und 1,8 cm² (79). Zum anderen führen Endothelialisierungsprozesse im Bereich der implantierten Aortenklappenprothese zu einer zusätzlichen Abnahme der effektiven Öffnungsfläche. Pibarot et al. empfehlen eine intraoperative Berechnung der zu erwartenden indizierten effektiven Klappenöffnungsfläche (iEOA) anhand zuverlässiger Referenzwerte normaler EOAs zur Vermeidung eines möglichen schweren PPM (37). Bei Aortenklappenstenose-Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren wie z.B. einer geringen linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), einer schweren konzentrischen Hypertrophie oder einer Mitralklappeninsuffizienz sollte ein moderates PPM ebenfalls idealerweise vermieden werden.

Dank des großen Fortschritts im Herzklappenprothesen-Design, das optimierte Aortenklappenprothesen mit größeren Öffnungsflächen bietet, ist die intraoperative aufwändige Aortenklappenannulus-Erweiterung heutzutage nicht mehr die einzige Möglichkeit, das Auftreten eines PPM zu vermeiden (37).

In der vorliegenden Studie wird der Frage nachgegangen, ob ein PPM Einfluss auf das Langzeitüberleben und auf die Lebensqualität eines Gesamtkollektivs von 632 Patienten hat, die zwischen Januar 2007 und Februar 2012 einen isolierten biologischen Aortenklappenersatz auf Grund einer symptomatischen Aortenklappenstenose am UKSH, Campus Kiel erhalten haben. Das Gesamtkollektiv setzte sich aus 294 weiblichen und 338 männlichen Patienten zusammen, das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation lag bei $71,9 \pm 10,4$ Jahren. Beim telefonischen Kontakt, der im Zeitraum zwischen November 2012 und Juni 2014 stattfand, stellten wir fest, dass drei weibliche Patienten in unseren Ausgangsdaten fälschlicherweise als männlich aufgenommen worden waren, womit sich die Unstimmigkeit zu unserer Studie zum Kurzzeitüberleben (61) erklären lässt. Das PPM wurde in unserer Studie als schwer ($<0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), moderat ($0,65\text{-}0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) und nicht vorhanden ($>0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) definiert. Andere Studien (80–82) wählen für die Definition des PPM andere Spannbreiten, so wird das Vorhandensein eines PPM bei $\leq 0,90 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und ein schweres PPM erst bei einer iEOA von $\leq 0,60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ angegeben. Es liegen jedoch keinerlei Beweise vor, die eine Überlegenheit dieser Einteilung belegen. Es handle sich vielmehr um eine Diskussion, die sich im semantischen Gebiet bewegt (37).

Die indizierte effektive Öffnungsfläche (iEOA) berechnet sich aus dem Quotienten von EOA und der Körperoberfläche (KOF) des Patienten. EOA Werte können den Tabellen der Herzklappenprothesen-Hersteller entnommen werden, diese suggerieren jedoch oft höhere Werte als die echokardiographisch in vivo gemessenen Parameter. In der vorliegenden Studie wurden für die Berechnung der iEOA in der Literatur angegebene Werte in vivo echokardiographisch gewonnener EOAs herangezogen (25, 60, 61).

In unserer Studie wurde bei 93,83% (593 von 632 Patienten) ein PPM beobachtet. In 71,04% der Fälle (449 von 632 Patienten) lag ein moderates PPM, in 22,78% (144 von 632 Patienten) ein schweres PPM vor. Lediglich 6,17% (39 von den 632 Patienten) wiesen kein PPM auf. Die PPM-Prävalenz wird in der Literatur mit 2-11% für schweres bzw. mit 20-70% für moderates PPM angegeben (35). Diese große Spannbreite von 2% bis 70% bei Auftreten eines PPM wirft die Frage nach der Aussagekraft dieser Werte auf. Bei unserem Patientenkollektiv lag die PPM-Verteilung mit 22,78% für schweres und 71,04% für moderates PPM und damit mit einer Gesamt-PPM-Prävalenz von 93,83% höher als die in der Literatur angegebene Spannbreite, weshalb wir zusätzlich zu der Analyse der Überlebensrate die Relevanz eines möglichen PPM in Bezug auf die Lebensqualität überprüften.

Wir verwendeten bei allen unseren Patienten gestentete biologische Aortenklappenprothesen, wobei wir bei 97,63% (617) aller Patienten Hancock II-Prothesen (Medtronic Minneapolis,

Minnesota, United States) implantierten. Lediglich 2,37% (15) aller Patienten erhielten eine Carpentier Edwards S.A.V. (Edwards, Irvine, California, United States) oder eine Trifecta Bioprothese (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, United States).

In unserer Studie zum Einfluss des PPM nach Aortenklappenersatz auf das Kurzzeitüberleben mit demselben Patientenkollektiv wie in der vorliegenden Studie korrelierten die Variablen Geschlecht, Körperoberfläche und BMI signifikant mit dem Auftreten eines PPM ($p = 0,014$; $p < 0,001$; $p < 0,001$). Frauen mit höheren BMI-Werten waren vermehrt von einem schwereren PPM betroffen (61). In mehreren Studien wird das Auftreten eines schwereren PPM mit dem weiblichen Geschlecht assoziiert (83–85) (86). Bondermann et al. erklären diesen Umstand damit, dass Frauen anatomisch kleinere Aortenwurzeln aufweisen als Männer.

Für die Datenerhebung wurde das telefonische Interview anhand des SF-12 Fragebogens gewählt. Die Vorteile eines telefonischen Interviews liegen im Vergleich zum postalischen Kontakt insbesondere darin, dass die Rücklaufquote ungleich höher ist und komplexere Fragen schon während des Telefonats geklärt werden können, sodass weniger Fragen unbeantwortet bleiben. Sinclair et al. verglichen u.a. die Rücklaufquote für postalische, telefonische und Internet-basierte Befragungen und stellten fest, dass das telefonische Interview die höchste Rücklaufquote erzielte (87). Neben der Praktikabilität und der Kostenminimierung liegt ein weiterer Vorteil des telefonischen Kontakts in der Distanz und der Anonymität, die im Gegensatz zu einem persönlichen Gespräch bestehen. Durch diese Anonymität wird der social desirability bias, bei dem der Befragte dazu neigt, erwünschte Antworten zu geben, gering gehalten. So werden unangenehme und intime Sachverhalte verlässlicher und ehrlicher dargelegt (56).

Von der anfänglichen Stichprobe von $N = 632$ Patienten, die zwischen Januar 2007 und Februar 2012 einen isolierten biologischen Aortenklappenersatz erhalten haben, konnten 533 (84,34%) für die Überlebensanalyse und 393 (62,18%) für die Erfassung und Auswertung der Lebensqualität eingeschlossen werden. Die Rücklaufquote lag damit bei 84,34% für die Überlebensanalyse und 62,18% für die Lebensqualitätsanalyse. Die Rücklaufquote bei postalischen Befragungen für Publikationen in medizinischen Fachzeitschriften wird mit 54–61% angegeben (88, 89). Insgesamt wurden in unserer Studie 99 (15,66%) Patienten nicht in die Überlebensanalyse einbezogen, die Gründe hierfür waren fehlende Kontaktdaten, Umzug, Hausarztwechsel oder Unerreichbarkeit unter der angegebenen Telefonnummer. Bei der Lebensqualitätsanalyse ist zu berücksichtigen, dass 90 (16,89%) Patienten zum Kontaktdatum bereits verstorben waren und 42 (7,88%) Patienten nicht befragt werden konnten. Bei

Letzteren konnten uns in 36 (6,75%) Fällen die Hausärzte aus datenschutzrechtlichen Gründen keine Auskunft erteilen, sechs (1,13%) Patienten waren laut ihrer Angehörigen an Demenz erkrankt und konnten somit nicht befragt werden. Lediglich acht (1,5%) Patienten lehnten die Befragung ab. Unter Berücksichtigung dieser limitierenden Faktoren (Tod, Verzug, Demenz) kann sowohl von einer höheren Rekrutiereffizienz-Proportion (Anteil der Patienten, die nach Studienprotokoll geeignet und weder verstorben, noch verzogen, noch an Demenz erkrankt waren sowie an der Studie teilgenommen haben) als auch einer höheren Kooperationsrate ausgegangen werden. Um eine solch hohe Rücklaufquote (84,34 bzw. 62,18%) zu erzielen, wurden nicht erreichte Patienten mehrmals und zu unterschiedlichen Tageszeiten angerufen. Konnte ein Patient nicht erreicht oder unter der angegebenen Telefonnummer nicht kontaktiert werden, wurde der jeweilige Hausarzt angerufen. Der direkte Patientenkontakt betrug in allen drei PPM-Kategorien ca. 70%. Wir stellten im Laufe der Datenerhebung fest, dass die höchste Patientenerreichbarkeit zwischen 16:30 und 18:30 Uhr erzielt werden konnte.

Das telefonische Interview wurde anhand des SF-12 Fragebogens durchgeführt. Dieser stellt die Kurzform des SF-36 Fragebogens dar und wird für die Erfassung der Lebensqualität in medizinischen Studien häufig eingesetzt. Der ursprünglich amerikanische Fragebogen wurde in verschiedene Sprachen übersetzt und erfüllt die testtheoretischen Gütekriterien. Der SF-12, der 12 von den ursprünglichen 36 Items des SF-36 beinhaltet, ermöglicht einen geringeren Zeitaufwand unter 80%iger Beibehaltung der Präzision. Die Bearbeitungsdauer des SF-12 durch den Patienten selbst liegt mit ca. zwei Minuten (73) wesentlich unter den 7-15 Minuten des SF-36 (65). In unserer Studie dauerte das telefonische Gespräch meist länger, da nach Beendigung des Fragebogens zumeist Redebedürfnis seitens der Patienten zu verschiedensten Themen bestand.

Zusätzlich zu den Fragen des SF-12 Fragebogens wurden die Patienten zu Symptomen von Dyspnoe und Angina pectoris befragt. Ziel dieser Ergänzung war es, den allgemeinen SF-12 Fragebogen für herzchirurgische Patienten zu spezifizieren. Die Bewertung des SF-12 Fragebogens und dieser Zusatzfragen verlief getrennt voneinander. Wir behielten dennoch den Aufbau des Fragebogens für die Fragestellung bei, sodass bei der Beantwortung eine ordinale Skalen-Abstufung vorlag. Dyspnoe und Angina pectoris gehören zu den Kardinalsymptomen einer manifesten Aortenklappenstenose. Angina pectoris tritt bei 50-70% der Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose auf (11). Kann die Symptomatik nicht mit dem Vorliegen einer primär pulmonalen Erkrankung oder einer KHK erklärt werden, ist diese auf die durch eine Aortenklappenstenose bedingte Linksherzhypertrophie mit

gesteigertem Sauerstoffbedarf und erhöhter Wandspannung zurückzuführen. Eine Belastungsdyspnoe kann auf Grund der diastolischen Funktionseinschränkung mit verminderter Dehnbarkeit des linken Ventrikels auftreten und ist als Zeichen der Linksherzinsuffizienz zu bewerten (90). Bei einem hochgradigen PPM nach Aortenklappenersatz mit ausbleibendem oder nur reduziertem Rückgang der Linksherzhypertrophie und postoperativ weiterhin erhöhten transvalvulären Druckverhältnissen sind diese Symptome ebenfalls zu erwarten. In Anlehnung an die Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (CCS) für Angina pectoris und der American Thoracic Society (ATS) für Dyspnoe wurden die Symptome vereinfacht in drei Schweregrade eingeteilt: Keine Symptome, belastungsabhängige Symptome und Symptome in Ruhe.

Die statistische Analyse von Angina pectoris ($p = 0,77$) und Dyspnoe ($p = 0,21$) in unserer Studie ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der PPM-Kategorie.

Für die Lebensqualitätsanalyse wurden 393 (62,18%) Patienten einbezogen. Die statistische Analyse zeigte für die psychische Summenskala (PSK) keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei PPM-Kategorien ($p = 0,13$). Für die körperliche Summenskala (KSK) hingegen konnte ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p = 0,014$). Die Gruppe der Patienten mit schwerem PPM wiesen signifikant niedrigere Werte in der KSK auf als die Patienten mit moderatem oder keinem PPM. So bezogen sich einige Fragen des SF-12 auf alltägliche Tätigkeiten der Patienten wie z.B. das Staubsaugen, das Verschieben von Möbelstücken oder das Steigen mehrerer Treppenabsätze.

Allgemein stellten wir fest, dass weibliche Patienten im Vergleich zu den männlichen niedrigere Werte in der KSK in allen drei PPM-Kategorien erzielten. Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen der deutschen Normstichprobe, die im Zuge des Bundesgesundheits surveys 1998 erhoben wurden (73). Abbildung 23 und 24 zeigen die erzielten Medianwerte der körperlichen und der psychischen Summenskala in den einzelnen PPM-Kategorien sowie im Gesamtkollektiv unserer Studie im Vergleich zu der deutschen Normstichprobe von 1998 (73). Die Medianwerte für die deutsche Normstichprobe lagen bei 51,03 (KSK) und 53,73 (PSK) und waren somit vergleichbar in der Höhe wie in unserer Gesamtstichprobe 52,11 (KSK) und 56,66 (PSK).

Körperliche Summenskalen im Vergleich

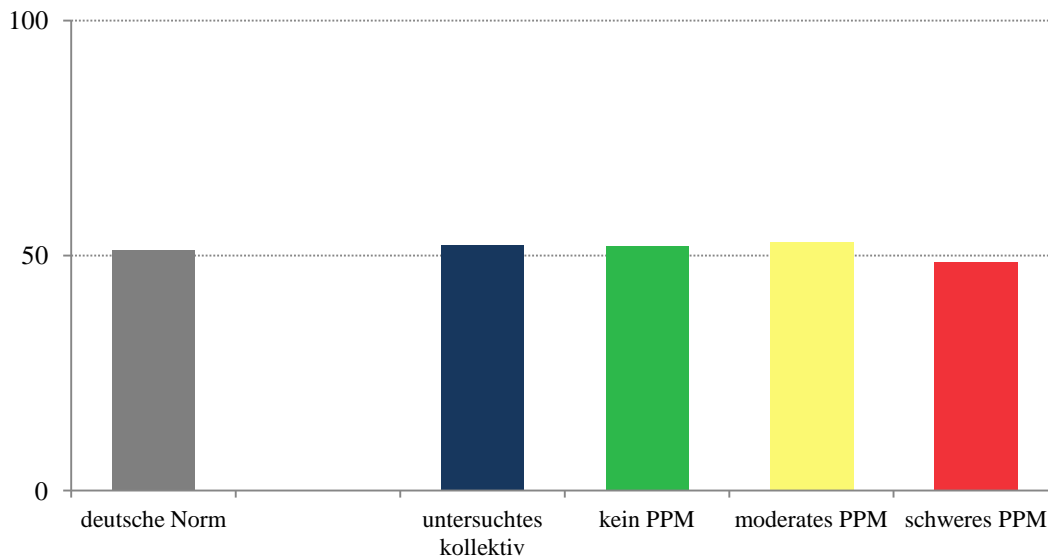


Abb. 23 Medianwerte der körperlichen Summenskala der drei Patienten-Mismatch-Kategorien (N=393) im Vergleich mit der deutschen Normstichprobe

PPM = Patienten-Prothesen-Mismatch; kein PPM ($>0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), moderates PPM ($0,65\text{-}0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), schweres PPM ($<0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)

Psychische Summenskalen im Vergleich

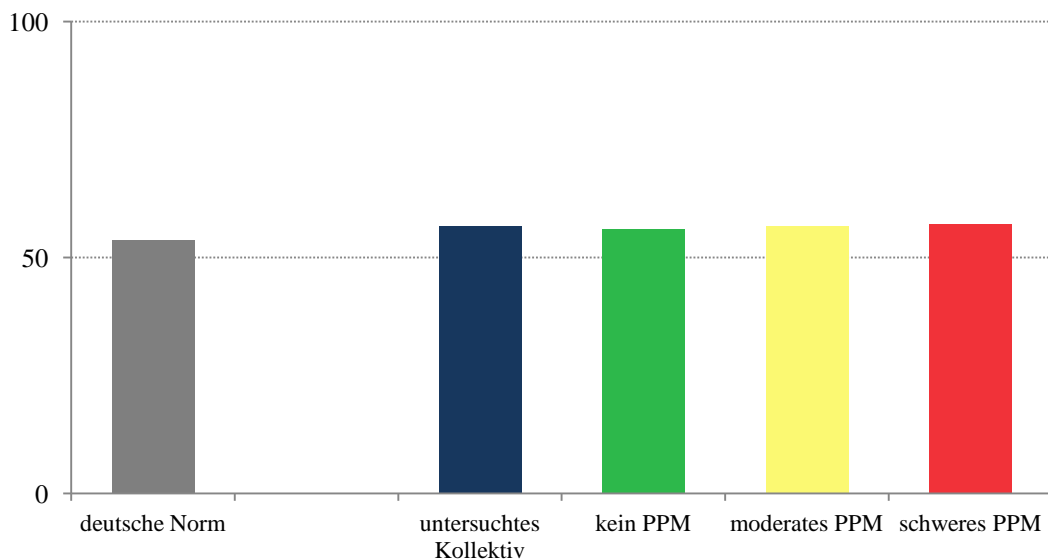


Abb. 24 Medianwerte der psychischen Summenskala der drei Patienten-Mismatch-Kategorien (N=393) im Vergleich mit der deutschen Normstichprobe

PPM = Patienten-Prothesen-Mismatch; kein PPM ($>0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), moderates PPM ($0,65\text{-}0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), schweres PPM ($<0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)

Abbildung 25 zeigt die erzielten Medianwerte der körperlichen Summenskala in den einzelnen PPM-Kategorien unserer Studie im Vergleich zu der deutschen Normstichprobe von 1998 (73) stratifiziert nach dem Geschlecht. Auffallend sind die durchgehend niedrigeren Medianwerte der Frauen im Vergleich zu den Männern. So lagen die Medianwerte für die weibliche deutsche Normstichprobe bei 50,28 (männlich: 51,96), weibliche Patienten unserer Studie erzielten nach PPM-Kategorie 51,47 (kein PPM), 50,34 (moderates PPM) und 41,32 (schweres PPM) gegenüber den Männern 55,67 (kein PPM), 54,21 (moderates PPM) und 51,39 (schweres PPM).

Körperliche Summenskalen im Vergleich mit der deutschen Normstichprobe 1998 stratifiziert nach Geschlecht

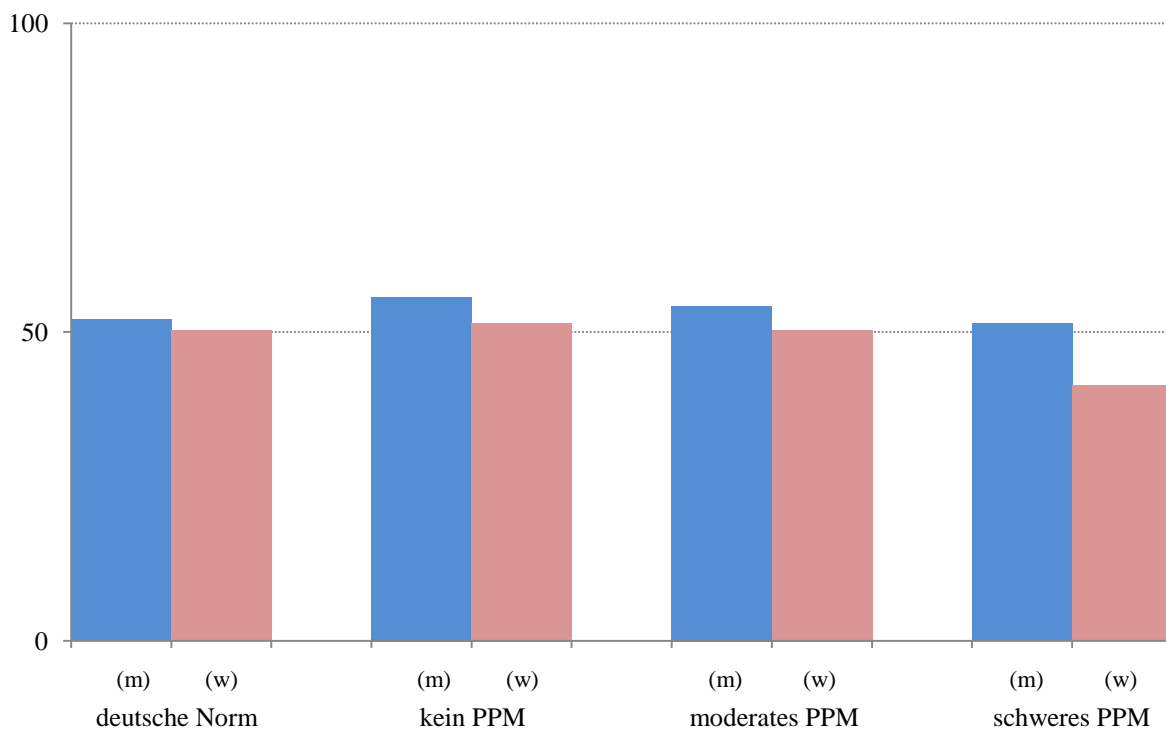


Abb. 25 Medianwerte der körperlichen Summenskala der drei Patienten-Mismatch-Kategorien (N=393) im Vergleich mit der deutschen Normstichprobe stratifiziert nach Geschlecht

(m) = männlich; (w) = weiblich; PPM = Patienten-Prothesen-Mismatch; kein PPM ($>0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), moderates PPM ($0,65\text{-}0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), schweres PPM ($<0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)

Ferner ergab die statistische Analyse der Summenskalen im Hinblick auf die Stratifizierung nach dem Geschlecht einen signifikanten Unterschied zwischen den weiblichen Patienten ($p = 0,016$) in den drei PPM Kategorien. So lag der Wert der körperlichen Summenskala der

weiblichen Patienten mit einem schweren PPM signifikant unter dem der weiblichen Patienten der anderen beiden Kategorien. Dieser Unterschied konnte weder bei der psychischen Summenskala noch bei den Skalen der männlichen Patienten festgestellt werden. Beim Vergleich der erzielten Summenskalen stratifiziert nach dem Alter fiel auf, dass Patienten unter 75 Jahren in der Kategorie schweres PPM signifikant niedrigere Summenscores in der körperlichen Summenskala aufweisen als die der anderen beiden Kategorien ($p = 0,006$). Dieser Unterschied konnte weder bei dem Kollektiv über bzw. gleich 75 Jahren ($p = 0,17$), noch beim Vergleich der psychischen Summenscores festgestellt werden ($p = 0,09$ für <75 Jahre; $p = 0,08$ für ≥ 75 Jahre).

Koch et al. verwendeten in ihrer Studie den Duke Activity Status Index (DASI) zur Erhebung der funktionellen Kapazität bei Patienten mit AKE und fanden verbesserte postoperative Werte, unabhängig von der PPM-Kategorie. Sie stellten ferner fest, dass andere Faktoren wie z.B. das weibliche Geschlecht, die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten oder ein höheres Alter mit niedrigeren DASI-Werten korrelierten (78).

Vicchio et al. untersuchten die Lebensqualität anhand des SF-36 Fragebogens bei Patienten über 70 Jahren und stellten keinen Einfluss von PPM fest (91). Neuere Studien von Sportelli et al. und Reskovic Luksic et al., die ebenfalls den SF-36 Fragebogen für die Erhebung der Lebensqualität und die Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) zur Einschätzung der funktionellen Kapazität verwendeten, fanden heraus, dass PPM keinen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat. Die Studie von Sportelli et al. bezog Patienten ab 75 Jahre ein, die Studie von Reskovic Luksic et al. Patienten nach isoliertem AKE mit präoperativ erhaltener LVEF (77, 92).

Urso et al. hingegen fanden in ihrer Studie einen negativen Einfluss von PPM auf die Lebensqualität bei einem Patientenkollektiv ab 75 Jahren und verwendeten dabei den SF-12 Fragebogen wie in unserer Studie (93).

Für die Überlebensanalyse wurden in unserer Studie 533 (84,34%) Patienten einbezogen, 99 (15,66%) Patienten konnten nicht erreicht werden. Die mediane Beobachtungszeit im untersuchten Kollektiv von 533 Patienten lag bei 3,27 Jahren. Bei der Gruppe kein PPM war die mediane Beobachtungszeit mit 2,53 Jahren signifikant kürzer als in den anderen beiden PPM-Gruppen mit 3,49 (moderates PPM) bzw. 2,86 (schweres PPM) Jahren ($p = 0,010$). Dies ist möglicherweise damit zu erklären, dass die Kategorie kein PPM mit der kleinsten Fallzahl repräsentiert war. Von den 533 Patienten waren zum Zeitpunkt der Kontaktaufnahme

insgesamt 90 (16,89%) Patienten, davon 47 männlich (8,82%) und 43 weiblich (8,07%), bereits verstorben. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 80,1% (95%-KI: 75,9-84,5%). Ähnliche Ergebnisse liefern Dellgren et al. mit 80% unter Einsatz von Carpentier-Edwards Perimount Bioprothesen, Mølstad et al. mit 83,1% bei einer Fallzahl von 1523 Patienten und Viktorsson et al. mit 82%, wobei die isländische Normbevölkerung des gleichen Alters und Geschlechts eine vergleichbare Langzeitüberlebensrate aufwies (94–96). Wir sahen davon ab, die krankheitsspezifische Mortalität zu erheben und entschieden uns für die aussagekräftigere Gesamtmortalität. Die krankheitsspezifische Mortalität liefert allgemein höhere Überlebensraten im Vergleich zu denen der Gesamtmortalität und kann damit ein verzerrtes Ergebnis darstellen, da nur die unmittelbar auf die Erkrankung zurückzuführenden Todesereignisse inkludiert werden und somit krankheitsassoziierte Ursachen (z.B. Tod als Therapiefolge) ausgeschlossen werden (47, 56, 97).

Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für die einzelnen PPM-Kategorien zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei PPM-Gruppen ($p = 0,75$). Demnach konnte kein Einfluss des Ausmaßes des PPM-Grades auf das Langzeitüberleben nachgewiesen werden. Wir untersuchten weiterhin einen eventuellen Zusammenhang von PPM und Mortalität stratifiziert nach Geschlecht. Auch hier konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden ($p = 0,82$).

Jamieson et al. zeigten, dass PPM kein alleiniger Prädiktor für die Gesamt-, Früh- und Spätmortalität ist (98). Blackstone et al. schrieben ebenfalls, dass PPM keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben hat und dass das Auftreten von PPM nach Aortenklappenersatz selten ist (99). Allerdings ist anzumerken, dass diese Autoren von den Aortenklappenprothesen-Herstellern angegebene EOA-Werte heranzogen (also deutlich höhere in vitro Werte für EOA), sodass eine direkte Vergleichbarkeit mit unserer Studie nur eingeschränkt vorliegt. Howell et al. sowie Hanayama et al. gaben an, dass PPM keinen Einfluss auf die Überlebensrate hat (80, 100). Howell et al. führten einzig ein hohes Alter zum Zeitpunkt der Operation als ungünstigen Prädiktor für das Überleben an. Neuere Studien schließen sich der Meinung an, dass PPM keinen Einfluss auf die Langzeitüberlebensrate hat. Bianco et al. wiesen nach, dass andere peri- und intraoperative Faktoren wie z.B. eine pulmonale Hypertonie eine bedeutsamere Rolle für die Mortalität spielen, auch Koene et al. schrieben, dass PPM kein alleiniger Prädiktor für das Langzeitüberleben ist (101, 102). Swinkels et al. kamen zum Schluss, dass PPM kein unabhängiger Prädiktor für das Langzeitüberleben ist, allerdings war die Anzahl der Patienten mit schwerem PPM in dieser Studie so gering, dass keine Aussage darüber getroffen werden konnte, ob dieser Schluss auch für schweres PPM

gilt (103). Hinzu kommt, dass z.B. Swinkels et al. für die Bestimmung der EOA keine echokardiographisch erhobenen Messwerte verwendeten sondern u.a. die vom Hersteller zur Verfügung gestellten Zahlen benutzten, die häufig höhere Werte liefern als die in vivo gemessenen (37). Ebenso wird an der Studie von Blackstone et al. von Dumesnil und Pibarot kritisiert, dass zur Berechnung vom PPM die geometrische Öffnungsfläche (GOA) herangezogen wurde, die keine physiologisch effektive Größe wiedergibt, sondern eine größere Fläche, die für den Blutfluss nicht zur Verfügung steht (104). In unserer Studie wurden für die Berechnung der iEOA in der Literatur angegebene Werte in vivo echokardiographisch gewonnener EOAs verwendet (25, 60, 61).

Cotoni et al. berechneten das PPM für das Patientenkollektiv sowohl nach der indizierten effektiven als auch nach der indizierten geometrischen Öffnungsfläche und kamen zum Schluss, dass große Unterschiede zwar in der Klassifikation, nicht aber in Bezug auf die Tatsache, dass PPM keinen negativen Einfluss auf die Langzeitüberlebensrate aufwies, vorlagen (105). Chacko et al. verglichen drei verschiedene Methoden zur Erfassung von PPM und untersuchten dessen Einfluss auf die mittlere Überlebenszeit. Sie fanden heraus, dass PPM keinen negativen Einfluss auf das Überleben hat, unabhängig von der Klassifikationsmethode (106).

Demgegenüber existiert auch eine Vielzahl an Studien, die einen Einfluss des PPM auf die Mortalität nachweisen. Tasca et al. stellten fest, dass PPM ein 4,2 mal höheres Risiko für Mortalität besitzt und ein unabhängiger Risikofaktor für kardiale Ereignisse und mittlere Überlebenszeit ist (74). In einer Metaanalyse fanden Head et al. heraus, dass PPM sowohl mit einer erhöhten Gesamt- als auch krankheitsspezifischen Mortalität assoziiert ist (60). Eine neuere Studie von Dayan et al. aus dem Jahr 2016 besagt, dass PPM sowohl die perioperative als auch die Gesamtsterblichkeit proportional zu seinem Schweregrad steigert und empfehlen wie auch Tasca et al. präoperative Maßnahmen zur Vermeidung von PPM (83). Mohty et al. fanden heraus, dass moderates PPM von Patienten mit normaler LV-Funktion gut toleriert wird und es nur bei eingeschränkter LV-Funktion einen negativen Einfluss auf die Prognose hat, hiermit stimmen auch Ruel et al. überein (75, 107). Ein schweres PPM hingegen beeinträchtigt die Kurzzeitüberlebensrate allgemein, die Langzeitüberlebensrate als alleinigen Prädiktor jedoch nur bei Patienten unter 70 Jahren und/oder mit einem BMI $<30 \text{ kg/m}^2$ oder einer LVEF $<50\%$ (75). Price et al. führten an, dass der Einfluss von PPM nach AKE abhängig ist vom Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation. Patienten mit PPM und einem Alter von unter 70 Jahren mit eingeschränkter LV-Funktion hatten eine niedrigere

Überlebensrate und wiesen eine höhere Rate an kongestiver Herzinsuffizienz auf. Bei Patienten ≥ 70 Jahren hatte PPM keinen Einfluss auf das Überleben, beeinträchtigte aber den Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie (108).

Chen et al. führten eine Metaanalyse durch, in der sie zeigten, dass jüngere, vornehmlich weibliche Patienten mit PPM von einer schlechteren Überlebensrate betroffen sind und dass schweres PPM im Gegensatz zu moderatem mit einer höheren Sterblichkeit verbunden ist. Unabhängig vom Schweregrad hatte PPM einen negativen Einfluss auf die Überlebensrate bei Patienten mit eingeschränkter LVEF. Schweres PPM ist der Studie zufolge ein signifikanter Prädiktor für eine geringere Überlebensrate (109). Eine aktuelle Studie von Mannacio et al. besagt, dass Patienten mit schwerem PPM eine geringere Langzeitüberlebensrate aufweisen und häufiger erneut ins Krankenhaus auf Grund von kardialen Ereignissen eingewiesen wurden. Allerdings schien der negative Effekt von schwerem PPM in Zusammenhang mit präoperativen patientenbezogenen Risiken zu stehen (76).

In der Literatur besteht derzeit keine einheitliche Meinung sowohl über den möglichen Einfluss des PPM auf die Mortalität als auch über das Auftreten von PPM als solches. Es ist davon auszugehen, dass eher ein multikausaler Zusammenhang von präoperativen Patientencharakteristika (wie z.B. das Alter, das Geschlecht, die LVEF oder eine pulmonale Hypertonie) und intraoperativ erzieltm PPM besteht.

In unserer Studie zeigte die Überlebensanalyse für die einzelnen PPM-Kategorien keinen signifikanten Unterschied in den drei PPM-Gruppen ($p = 0,75$), demnach konnten wir keinen Einfluss des Ausmaßes des PPM-Grades auf das Langzeitüberleben nachweisen. Die Lebensqualitätsanalyse zeigte lediglich bezüglich der körperlichen Summenskala einen signifikanten Unterschied ($p = 0,014$), hier wies die Gruppe der Patienten mit schwerem PPM signifikant niedrigere Werte auf als die Patienten mit moderatem oder keinem PPM. Die Lebensqualitätsanalyse bezüglich der psychischen Summenskala ergab keinen signifikanten Unterschied in den drei PPM-Gruppen ($p = 0,13$).

6 Stärken und Limitationen

Wesentliche Limitationen dieser Studie liegen in ihrem monozentrischen Ursprung, wodurch eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt wird und darin, dass sich die mediane Beobachtungszeit in den drei PPM-Kategorien signifikant unterschied. Hierbei ist anzumerken, dass unterschiedliche Beobachtungszeiten bei Längsschnittstudien nicht unüblich sind; unter Berücksichtigung der variablen Beobachtungszeiten wurde statt eines exakten Fisher-Tests eine Überlebensanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode angewendet (49, 56).

Alle unsere Patienten erhielten sowohl intra- als auch postoperativ eine echokardiographische Untersuchung, jedoch war diese nicht auf die Bestimmung der Öffnungsfläche der implantierten biologischen Aortenklappe ausgelegt. Weiterhin wurde für die Angabe der Aortenklappenöffnungsflächen auf Herstellerdaten verzichtet, da diese häufig größere Werte suggerieren und stattdessen, wie von Pibarot und Dumesnil empfohlen (37), die in der Literatur angegebenen, echokardiographisch erhobenen Daten verwendet (25, 60, 61). Zu den weiteren Stärken dieser Arbeit zählt die hohe Stichprobenzahl ($N = 632$) sowie die hohe Rücklaufquote mit einem direkten Patientenkontaktanteil von ca. 70% in den jeweiligen drei PPM-Kategorien. Zusätzlich wurde neben der Analyse des Langzeitüberlebens auch die Lebensqualität erfasst, die zunehmend an Bedeutung in der Medizin gewinnt. Hinzu kommt die ausschließliche Verwendung von gestenteten biologischen Aortenklappenprothesen bei isolierten Aortenklappenersatzoperationen. In 97,63% der Fälle wurde das gleiche Aortenklappenprothesenmodell (Hancock II-Prothesen, Medtronic, Minneapolis, Minnesota, United States) verwendet. Alle diese Kriterien ermöglichen eine gute Vergleichbarkeit innerhalb der Kohorte.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Ein Patienten-Prothesen-Mismatch (PPM) liegt vor, wenn die effektive Öffnungsfläche (EOA) einer implantierten Aortenklappenprothese im Verhältnis zur Patientenkörperoberfläche (KOF) zu klein ist. Das Konzept des PPM wurde erstmalig 1978 von Shahbudin H. Rahimtoola beschrieben und wird bis dato in Bezug auf dessen Einfluss auf die Langzeitüberlebensrate und die Lebensqualität kontrovers diskutiert. Man unterteilt das PPM in drei Schweregrade: schwer (iEOA unter $0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), moderat (iEOA zwischen $0,65$ - $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) und mild bzw. nicht vorhanden (iEAO über $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$).

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss des PPM nach biologischem Aortenklappenersatz auf das Langzeitüberleben und die Lebensqualität bei 632 Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose, die zwischen Januar 2007 und Februar 2012 einen isolierten gestenteten biologischen Aortenklappenersatz am UKSH, Campus Kiel erhielten, untersucht. Das Patientenkollektiv bestand aus 294 weiblichen und 338 männlichen Patienten, das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Operation lag bei $71,9 \pm 10,4$ Jahren. Für die Überlebensanalyse konnten Daten von 533 (84,34%) Patienten und für die Lebensqualitätsanalyse von 393 (62,18%) Patienten erhoben werden. Für die Befragung wurde der telefonische Kontakt mit Einsatz des SF-12 Fragebogens gewählt, die Telefonate wurden im Zeitraum zwischen November 2012 und Juni 2014 geführt. Die mediane Beobachtungszeit lag bei 3,27 Jahren.

Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für die einzelnen PPM-Kategorien zeigte keinen signifikanten Unterschied in den drei PPM-Gruppen ($p = 0,75$), demnach konnte kein Einfluss des Ausmaßes des PPM-Grades auf das Langzeitüberleben nachgewiesen werden. Die Stratifizierung nach dem Geschlecht in Bezug auf die Mortalität in den verschiedenen PPM-Kategorien ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,82$).

Im Rahmen der Lebensqualitätsanalyse zeigte die statistische Analyse der psychischen Summenskala keinen signifikanten Unterschied in den drei PPM-Kategorien ($p = 0,13$). Für die körperliche Summenskala hingegen konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,014$), die Gruppe der Patienten mit schwerem PPM wiesen signifikant niedrigere Werte als die Patienten mit moderatem oder keinem PPM auf. Dies lässt Rückschlüsse auf eine Einschränkung der körperlichen Tätigkeiten im Alltag der Patienten mit einem schweren PPM im Vergleich zu Patienten mit einem moderaten oder keinem PPM zu. Alltägliche Aufgaben, die im SF-12 Fragebogen erfasst wurden, sind beispielsweise das

Staubsaugen oder das Steigen mehrerer Treppenabsätze. Um einen Ansatz der Spezifizierung einer möglichen körperlichen Einschränkung zu verfolgen, fügten wir vor Beginn der Datenerhebung zwei zusätzliche Items zum SF-12 hinzu, die das Auftreten der Symptome Dyspnoe und Angina pectoris erfassen sollten. Die statistische Analyse für Dyspnoe ($p = 0,21$) und Angina pectoris ($p = 0,77$) ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der drei PPM-Gruppen.

Ferner verglichen wir die erzielten körperlichen und psychischen Summenskalen stratifiziert nach dem Geschlecht. Hier konnte festgestellt werden, dass die Medianwerte für die körperliche Summenskala bei den männlichen Patienten in allen drei Kategorien höher liegen als die der weiblichen, dies deckt sich mit den Ergebnissen der Studie zum Bundesgesundheitsurvey von 1998 (73). Es liegt ein signifikanter Unterschied zwischen der KSK der weiblichen Patienten in der Kategorie schweres PPM im Vergleich zu der der weiblichen Patienten der übrigen zwei PPM-Kategorien ($p = 0,016$) vor. Dieser Unterschied konnte für das männliche Kollektiv nicht festgestellt werden ($p = 0,15$), ebenso wenig trat dieser Unterschied bei der psychischen Summenskala für das männliche ($p = 0,23$) oder das weibliche Geschlecht ($p = 0,24$) auf.

Ein Vergleich der erzielten körperlichen und psychischen Summenskalen stratifiziert nach dem Alter ergab, dass Patienten unter 75 Jahren in der Kategorie schweres PPM niedrigere Summenscores in der körperlichen Summenskala aufweisen als die der anderen beiden Kategorien ($p = 0,006$). Dieser Unterschied trat weder bei dem Kollektiv über bzw. gleich 75 Jahren ($p = 0,17$), noch beim Vergleich der psychischen Summenscores auf ($p = 0,09$ für <75 Jahre; $p = 0,08$ für ≥ 75 Jahre).

Isoliert betrachtet erfährt das Patienten-Prothesen-Mismatch in der Literatur keine eindeutige klinische Wertung. Es ist am ehesten von einem multikausalen Ansatz auszugehen, bei dem individuelle Kompensationsmechanismen und präoperative Risikofaktoren des jeweiligen Patienten neben der Größe der implantierten Aortenklappenprothese eine große Rolle spielen.

Das Konzept der Lebensqualität bleibt weiterhin eine kulturabhängige, oft philosophisch geprägte, subjektive und individuelle Vorstellung, welche interdisziplinär unterschiedlich ausgelegt wird. Dies wurde insbesondere bei den telefonischen Gesprächen mit den Patienten deutlich.

In unserer Studie konnte kein Einfluss des Ausmaßes des PPM-Grades auf das Langzeitüberleben nachgewiesen werden ($p = 0,75$). Im Rahmen der Lebensqualitätsanalyse wies die Gruppe der Patienten mit schwerem PPM signifikant niedrigere Werte bei der

körperlichen Summenskala auf als die Patienten mit moderatem oder keinem PPM ($p = 0,014$). Bezüglich der psychischen Summenskala konnte dieser signifikante Unterschied nicht nachgewiesen werden ($p = 0,13$).

Zukünftig sollten trotz des unbestreitbaren Aufwandes multizentrische prospektive Studien mit Einsatz von Langzeit-Echokardiographiekontrollen durchgeführt werden. Des Weiteren hat die Industrie die Aufgabe, das Design von Herzklappenprothesen weiter zu optimieren.

Die Analyse der Lebensqualität spielt in der Beurteilung medizinischer Behandlungen eine zunehmend wichtigere Rolle. Wir hoffen mit dieser Studie einen Beitrag hierzu leisten zu können.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich nachstehenden Personen meinen herzlichen Dank aussprechen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre: Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Jochen Cremer, der die Durchführung dieser Studie überhaupt erst ermöglicht hat. Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. Rainer Petzina für seine zuverlässige, motivierende und ehrliche Betreuung. Er war für mich stets erreichbar, ich konnte mit ihm offen diskutieren und er hat sich selbst nach langen Tagen im OP die Zeit für mich genommen. Ich danke weiterhin Herrn Dipl. Inform. Jürgen Hedderich für die hilfsbereite und wissenschaftliche Unterstützung. Dies tat er unablässig über diesen langen Zeitraum. Vom Herzen dankbar bin ich meinem Ehemann Hilmar Westphal für seine Geduld, grenzenlose Unterstützung und sein liebevolles Verständnis. Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie für ihre selbstverständliche Liebe und ihren festen Glauben an mich danken.

9 Anhang

Fragebogen zum allgemeinen Gesundheitszustand SF 12

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen. Bitte beantworten Sie jede der Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

	ausgezeichnet	sehr gut	gut	weniger gut	schlecht
1. Wie würden Sie ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?	1	2	3	4	5

Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind sie durch Ihren Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

	ja, stark eingeschränkt	ja, etwas eingeschränkt	nein, überhaupt nicht eingeschränkt
2. mittelschwere Tätigkeiten, z.B. Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
3. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3

Haben Sie auf Grund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

	ja	nein
4. Ich habe weniger geschafft, als ich wollte	1	2
5. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2

Haben Sie auf Grund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlen)?

	ja	nein
6. Ich habe weniger geschafft, als ich wollte	1	1
7. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

	überhaupt nicht	ein bisschen	mäßig	ziemlich	sehr
8. Inwieweit behindern die Schmerzen Sie bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf?	1	2	3	4	5

Bei den folgenden Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen. Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht. Wie oft sind Sie...

	immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	nie
9. ruhig und gelassen	1	2	3	4	5	6
10. voller Energie	1	2	3	4	5	6
11. entmutigt und traurig	1	2	3	4	5	6

	immer	meistens	manchmal	selten	nie
12. Wie häufig beeinträchtigen Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme Ihre Kontakte zu anderen Menschen?	1	2	3	4	5

Bei den letzten beiden Fragen geht es um eine Einordnung ihrer Leistungseinschränkung.

	Ja, Symptome in Ruhe	Ja, Symptome bei Belastung	Nein, keine Symptome
13. Haben Sie ein Engegefühl in der Brust oder Anfälle von Angina pectoris?	1	2	3

	Ja, Symptome in Ruhe	Ja, Symptome bei Belastung	Nein, keine Symptome
14. Sind Sie kurzatmig oder verspüren Sie Luftnot?	1	2	3

10 Literaturverzeichnis

1. Bauer KH. Aphorismen und Zitate für Chirurgen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1972.
2. Ziemer G, Haverich A. Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen. 3., völlig neu bearbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010.
3. Weisse AB. Cardiac surgery: a century of progress. *Tex Heart Inst J* 2011; 38(5):486–90.
4. Harken DE, Taylor WJ, Lefemine AA, Lunzer S, Low HB, Cohen ML et al. Aortic valve replacement with a gaged ball valve. *The American Journal of Cardiology* 1962; 9(2):292–9.
5. Ross DN. Homograft replacement of the aortic valve. *The Lancet* 1962; 280(7254):487.
6. Ionescu M, Ross D. Heart-valve replacement with autologous fascia lata. *The Lancet* 1969; 294(7616):335–8.
7. Binet JP, Duran CG, Carpentier A, Langlois J. Heterologous aortic valve translatation. *The Lancet* 1965; 286(7425):1275.
8. Flachskampf FA. Kursbuch Echokardiografie: Unter Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. 5., aktualisierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012.
9. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Innere Organe: 121 Tabellen. 3., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012.
10. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(11):1002–12.
11. Erdmann E. Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. 7., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009.
12. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, Leon AC de, JR, Faxon DP, Freed MD et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2006; 114(5):e84-231.
13. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP3, Guyton RA et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148(1):e1-e132.

14. Gonschorek A, Strecker T. Allgemeine Physiologie und Pathophysiologie. In: Feindt P, Harig F, Weyand M, editors. Empfehlungen zum Einsatz und zur Verwendung der Herz-Lungen-Maschine: Steinkopff; 2006. p. 31–44.
15. Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Barwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC et al. Klappenvitien im Erwachsenenalter. Clin Res Cardiol 2006; 95(11):620–41.
16. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). Eur J Echocardiogr 2010; 11(3):223–44.
17. Boodhwani M, El Khoury G. Aortic Valve Repair. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery 2009; 14(4):266–80.
18. Zoghbi W. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and doppler echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography 2003; 16(7):777–802.
19. Herold G, editor. Innere Medizin 2016: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl.; 2016.
20. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. Circulation 2002; 106(24):3006–8.
21. Meinertz T, Hamm C, Schlensak C, Fleck E, Cremer J, Stiller B et al. Deutscher Herzbericht 2016: 28. Bericht/Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. 1000., 1. Auflage, neue Ausgabe. Frankfurt: Deutsche Herzstiftung; 2017.
22. Vahanian A, Alfieri OR, Al-Attar N, Antunes MJ, Bax J, Cormier B et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur J Cardiothorac Surg 2008; 34(1):1–8.
23. Bonaros N, Petzina R, Cocchieri R, Jagielak D, Aiello M, Lapeze J et al. Transaortic transcatheter aortic valve implantation as a first-line choice or as a last resort? An analysis based on the ROUTE registry. Eur J Cardiothorac Surg 2017; 51(5):919–26.
24. Gooley R, Cameron JD, Meredith IT. Transcatheter Aortic Valve Implantation - Yesterday, Today and Tomorrow. Heart Lung Circ 2015; 24(12):1149–61.

25. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation* 2009; 119(7):1034–48.
26. Hoffmann G, Lutter G, Cremer J. Durability of bioprosthetic cardiac valves. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(8):143–8.
27. Chambers JC, Somerville J, Stone S, Ross DN. Pulmonary Autograft Procedure for Aortic Valve Disease. *Circulation* 1997; 96(7):2206–14.
28. Sievers H, Stierle U, Hanke T et al. Die Ross-Operation – eine Therapieoption bei Aortenklappenerkrankungen. *Dtsch Arztebl* 2005; 102(30):A 2090–7.
29. Sievers H-H, Schmidtke C, Kaps M, Graf B. Aortenklappenersatz mit pulmonalem Autograft - Ross-Operation. *Dtsch Arztebl* 1998; 95(46):A-2922-2930.
30. Butany J, Fayet C, Ahluwalia MS, Blit P, Ahn C, Munroe C et al. Biological replacement heart valves. *Cardiovascular Pathology* 2003; 12(3):119–39.
31. Sezai A, Shiono M. Selection of prosthetic valve and evidence--need for the development of Japan's own guidelines. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 21(4):305–13.
32. Gott VL, Alejo DE, Cameron DE. Mechanical heart valves: 50 years of evolution. *Ann Thorac Surg* 2003; 76(6):S2230-S2239.
33. Alexander K, Flasnoecker M, editors. *Thiemes innere Medizin: TIM*. Stuttgart: Thieme; 1999.
34. Butany J, Ahluwalia MS, Munroe C, Fayet C, Ahn C, Blit P et al. Mechanical heart valve prostheses: identification and evaluation (erratum). *Cardiovasc Pathol* 2003; 12(6):322–44.
35. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart* 2006; 92(8):1022–9.
36. Rahimtoola SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circulation* 1978; 58(1):20–4.
37. Pibarot P, Dumesnil JG. Valve prosthesis-patient mismatch, 1978 to 2011: from original concept to compelling evidence. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(13):1136–9.
38. Bristow JD, Kremkau EL. Hemodynamic changes after valve replacement with Starr-Edwards prostheses. *The American Journal of Cardiology* 1975; 35(5):716–24.
39. Rajappan K, Rimoldi OE, Camici PG, Bellenger NG, Pennell DJ, Sheridan DJ. Functional changes in coronary microcirculation after valve replacement in patients with aortic stenosis. *Circulation* 2003; 107(25):3170–5.
40. Shin S, Park PW, Han W-S, Sung KI, Kim WS, Lee YT. Mass reduction and functional improvement of the left ventricle after aortic valve replacement for degenerative aortic stenosis. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 44(6):399–405.

41. Santarpino G, Pfeiffer S, Pollari F, Concistre G, Vogt F, Fischlein T. Left ventricular mass regression after sutureless implantation of the Perceval S aortic valve bioprosthesis: preliminary results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 18(1):38–42.
42. Nieh C-C, Teo AY-H, Soo WM, Lee GK, Singh D, Poh K-K. Improvement in left ventricular function assessed by tissue Doppler imaging after aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Singapore Med J* 2015; 56(12):672–6.
43. Pibarot P, Dumesnil JG. The relevance of prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5(12):764–5.
44. Edmunds LH, JR, Clark RE, Cohn LH, Grunkemeier GL, Miller DC, Weisel RD. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. The American Association for Thoracic Surgery, Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity. *Ann Thorac Surg* 1996; 62(3):932–5.
45. Pibarot P, Dumesnil JG. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(4):1131–41.
46. Pschyrembel W, Dornblüth O, editors. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. 260., neu bearb. Aufl. Berlin: de Gruyter; 2004.
47. Mühlhauser I, Müller H. Patientenrelevante Endpunkte und patient-reported outcomes in klinischer Forschung und medizinischer Praxis. In: Klusen N, Fließgarten A, Nebling T, editors. *Informiert und selbstbestimmt: Nomos*; 2009. p. 34–65.
48. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 5., überarb. Auflage. Berlin: Springer; 2010.
49. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential medical statistics*. 2. ed., [Nachdr.]. Oxford: Blackwell Science; 2009.
50. Organization WH. *Basic Documents: Forty-eighth Edition*. Geneva: World Health Organization; 2014.
51. Kovács L, Kipke R, Lutz R, editors. *Lebensqualität in der Medizin*. 1. Auflage. Wiesbaden: Springer VS; 2016.
52. Bullinger M. The concept of quality of life in medicine: its history and current relevance. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2014; 108(2-3):97–103.
53. Johnson LB, Lyndon B. Johnson: 1963-64 (in two books) containing the public messages, speeches, and statements of the president. *Public papers of the presidents of the United States* 1965.
54. Außerordentlicher Parteitag der SPD. *Wahlprogramm der SPD: Mit Willy Brandt für Frieden, Sicherheit und eine bessere Qualität des Lebens* ; beschlossen vom Außerordentlichen Parteitag Dortmund, 13. Oktober 1972. Bonn; 1972.

55. World Health Organization. Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse. WHOQOL: measuring quality of life; 1997.
56. Herkner H, Müllner M. Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik: Grundlagen, Interpretation und Umsetzung: Evidence Based Medicine. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage. Vienna: Springer-Verlag Vienna; 2011.
57. Dumesnil JG, Honos GN, Lemieux M, Beauchemin J. Validation and applications of indexed aortic prosthetic valve areas calculated by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16(3):637–43.
58. Pibarot P, Dumesnil JG, Jobin J, Lemieux M, Honos G, Durand LG. Usefulness of the indexed effective orifice area at rest in predicting an increase in gradient during maximum exercise in patients with a bioprosthesis in the aortic valve position. *The American Journal of Cardiology* 1999; 83(4):542–6.
59. Garcia D, Kadem L. What do you mean by aortic valve area: geometric orifice area, effective orifice area, or gorlin area? *J Heart Valve Dis* 2006; 15(5):601–8.
60. Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RLJ, Pibarot P, Mack MJ, Takkenberg JJM et al. The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. *Eur Heart J* 2012; 33(12):1518–29.
61. Hoffmann G, Ogbamical SA, Jochens A, Frank D, Lutter G, Cremer J et al. Impact of patient-prosthesis mismatch following aortic valve replacement on short-term survival: a retrospective single center analysis of 632 consecutive patients with isolated stented biological aortic valve replacement. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 62(6):469–74.
62. Blais C, Dumesnil JG, Baillot R, Simard S, Doyle D, Pibarot P. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. *Circulation* 2003; 108(8):983–8.
63. Bleiziffer S, Eichinger WB, Hettich I, Guenzinger R, Ruzicka D, Bauernschmitt R et al. Prediction of valve prosthesis-patient mismatch prior to aortic valve replacement: which is the best method? *Heart* 2007; 93(5):615–20.
64. McDowell I. Measuring health: A guide to rating scales and questionnaires. 3. ed. Oxford: Oxford Univ. Press; 2006.
65. Bullinger M. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2000; 43(3):190–7.
66. Bullinger M. German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: Preliminary results from the IQOLA project. *Social Science & Medicine* 1995; 41(10):1359–66.

67. McHorney CA, Ware JE, JR, Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care* 1994; 32(1):40–66.
68. McHorney CA, Ware JE, JR, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993; 31(3):247–63.
69. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O’Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992; 305(6846):160–4.
70. Sinha R, van den Heuvel WJA, Arokiasamy P. Validity and Reliability of MOS Short Form Health Survey (SF-36) for Use in India. *Indian J Community Med* 2013; 38(1):22–6.
71. Ellert U, Kurth B-M. Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2004; 47(11):1027–32.
72. Jenkinson C, Layte R, Jenkinson D, Lawrence K, Petersen S, Paice C et al. A shorter form health survey: Can the SF-12 replicate results from the SF-36 in longitudinal studies? *Journal of Public Health* 1997; 19(2):179–86.
73. Morfeld M, Kirchberger I, Bullinger M. SF-36 Fragen zum Gesundheitszustand: Deutsche Version des Short Form - 36 Health Survey. 2., erg + überarb. Aufl. S.l.: Hogrefe; 2011.
74. Tasca G, Mhagna Z, Perotti S, Centurini PB, Sabatini T, Amaducci A et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on cardiac events and midterm mortality after aortic valve replacement in patients with pure aortic stenosis. *Circulation* 2006; 113(4):570–6.
75. Mohty D, Dumesnil JG, Echahidi N, Mathieu P, Dagenais F, Voisine P et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: influence of age, obesity, and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(1):39–47.
76. Mannacio V, Mannacio L, Mango E, Antignano A, Mottola M, Caparrotti S et al. Severe prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement for aortic stenosis: Analysis of risk factors for early and long-term mortality. *J Cardiol* 2017; 69(1):333–9.
77. Reskovic Luksic V, Dosen D, Pasalic M, Separovic Hanzevacki J. Impact of mild patient prosthesis mismatch on quality of life in patients with preserved ejection fraction after isolated aortic valve replacement for aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2017; 227:225–8.
78. Koch CG, Khandwala F, Estafanous FG, Loop FD, Blackstone EH. Impact of prosthesis-patient size on functional recovery after aortic valve replacement. *Circulation* 2005; 111(24):3221–9.

79. Cohen RG, Bourne ET. Industry-generated charts for the selection of stented aortic valve prostheses: clinical tool or marketing ploy? *Ann Thorac Surg* 2011; 91(4):1001–2.
80. Howell NJ, Keogh BE, Barnet V, Bonser RS, Graham TR, Rooney SJ et al. Patient-prosthesis mismatch does not affect survival following aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30(1):10–4.
81. Florath I, Albert A, Rosendahl U, Ennker IC, Ennker J. Impact of valve prosthesis-patient mismatch estimated by echocardiographic-determined effective orifice area on long-term outcome after aortic valve replacement. *Am Heart J* 2008; 155(6):1135–42.
82. Milano AD, Carlo M de, Mecozzi G, D'Alfonso A, Sciotti G, Nardi C et al. Clinical outcome in patients with 19-mm and 21-mm St. Jude aortic prostheses: comparison at long-term follow-up. *Ann Thorac Surg* 2002; 73(1):37–43.
83. Dayan V, Vignolo G, Soca G, Paganini JJ, Brusich D, Pibarot P. Predictors and Outcomes of Prosthesis-Patient Mismatch After Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9(8):924–33.
84. Kohsaka S, Mohan S, Virani S, Lee V-V, Contreras A, Reul GJ et al. Prosthesis-patient mismatch affects long-term survival after mechanical valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135(5):1076–80.
85. Astudillo LM, Santana O, Urbandt PA, Am Benjo, Elkayam LU, Nascimento FO et al. Clinical predictors of prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Clinics* 2012; 67(1):55–60.
86. Bonderman D, Graf A, Kammerlander AA, Kocher A, Laufer G, Lang IM et al. Factors determining patient-prosthesis mismatch after aortic valve replacement--a prospective cohort study. *PLoS One* 2013; 8(12):e81940.
87. Sinclair M, O'Toole J, Malawaraarachchi M, Leder K. Comparison of response rates and cost-effectiveness for a community-based survey: postal, internet and telephone modes with generic or personalised recruitment approaches. *BMC Med Res Methodol* 2012; 12:132.
88. Asch DA, Jedrzejewski M, Christakis NA. Response rates to mail surveys published in medical journals. *Journal of Clinical Epidemiology* 1997; 50(10):1129–36.
89. Cummings SM, Savitz LA, Konrad TR. Reported response rates to mailed physician questionnaires. *Health Serv Res* 2001; 35(6):1347–55.
90. Erdmann E. *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. 8., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011.

91. Vicchio M, Della Corte A, Santo LS de, Feo M de, Caianiello G, Scardone M et al. Prosthesis-patient mismatch in the elderly: survival, ventricular mass regression, and quality of life. *Ann Thorac Surg* 2008; 86(6):1791–7.
92. Sportelli E, Regesta T, Salsano A, Ghione P, Brega C, Bezante GP et al. Does patient-prosthesis mismatch after aortic valve replacement affect survival and quality of life in elderly patients? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016; 17(2):137–43.
93. Urso S, Sadaba R, Vives M, Trujillo J, Beltrame S, Soriano B et al. Patient-prosthesis mismatch in elderly patients undergoing aortic valve replacement: impact on quality of life and survival. *J Heart Valve Dis* 2009; 18(3):248–55.
94. Dellgren G, David TE, Raanani E, Armstrong S, Ivanov J, Rakowski H. Late hemodynamic and clinical outcomes of aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards Perimount pericardial bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124(1):146–54.
95. Molstad P, Veel T, Rynning S. Long-term survival after aortic valve replacement in octogenarians and high-risk subgroups. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42(6):934–40.
96. Viktorsson SA, Helgason D, Orrason AW, Aspelund T, Sigurdsson MI, Geirsson A et al. Favorable Survival after Aortic Valve Replacement Compared to the General Population. *J Heart Valve Dis* 2016; 25(1):8–13.
97. Rich JT, Neely JG, Paniello RC, Voelker CCJ, Nussenbaum B, Wang EW. A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 143(3):331–6.
98. Jamieson WRE, Ye J, Higgins J, Cheung A, Fradet GJ, Skarsgard P et al. Effect of prosthesis-patient mismatch on long-term survival with aortic valve replacement: assessment to 15 years. *Ann Thorac Surg* 2010; 89(1):51-8; discussion 59.
99. Blackstone EH, Cosgrove DM, Jamieson W, Birkmeyer NJ, Lemmer JH, Miller D et al. Prosthesis size and long-term survival after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126(3):783–93.
100. Hanayama N, Christakis GT, Mallidi HR, Joyner CD, Fremes SE, Morgan CD et al. Patient prosthesis mismatch is rare after aortic valve replacement: valve size may be irrelevant. *Ann Thorac Surg* 2002; 73(6):1822-9; discussion 1829.
101. Bianco JC, Qizilbash B, Carrier M, Couture P, Fortier A, Tardif J-C et al. Is patient-prosthesis mismatch a perioperative predictor of long-term mortality after aortic valve replacement? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27(4):647–53.

102. Koene BM, Soliman Hamad MA, Bouma W, Mariani MA, Peels KC, van Dantzig J-M et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on early and late mortality after aortic valve replacement. *J Cardiothorac Surg* 2013; 8:96.
103. Swinkels BM, Mol BA de, Kelder JC, Vermeulen FE, Berg JM ten. Prosthesis-Patient Mismatch After Aortic Valve Replacement: Effect on Long-Term Survival. *Ann Thorac Surg* 2016; 101(4):1388–94.
104. Dumesnil JG, Pibarot P. Prosthesis size and prosthesis-patient size are unrelated to prosthesis-patient mismatch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(6):1852; author reply 1852-4.
105. Cotoni DA, Palac RT, Dacey LJ, O'Rourke DJ. Defining patient-prosthesis mismatch and its effect on survival in patients with impaired ejection fraction. *Ann Thorac Surg* 2011; 91(3):692–9.
106. Chacko SJ, Ansari AH, McCarthy PM, Malaisrie SC, Andrei A-C, Li Z et al. Prosthesis-patient mismatch in bovine pericardial aortic valves: evaluation using 3 different modalities and associated medium-term outcomes. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6(5):776–83.
107. Ruel M, Al-Faleh H, Kulik A, Chan KL, Mesana TG, Burwash IG. Prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement predominantly affects patients with preexisting left ventricular dysfunction: effect on survival, freedom from heart failure, and left ventricular mass regression. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131(5):1036–44.
108. Price J, Toeg H, Lam B-K, Lapierre H, Mesana TG, Ruel M. The impact of prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement varies according to age at operation. *Heart* 2014; 100(14):1099–106.
109. Chen J, Lin Y, Kang B, Wang Z. Indexed effective orifice area is a significant predictor of higher mid- and long-term mortality rates following aortic valve replacement in patients with prosthesis-patient mismatch. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45(2):234–40.