

Aus der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie
der Universität zu Lübeck



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Mitralklappenrekonstruktion in der Herzchirurgie

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde Doctor medicinae (Dr. med.)

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Dr. rer. nat. Barbara Linz, geb. Ölke

aus Gera

Lübeck 2023

1. Berichterstatter*in: Prof. Dr. med. Stephan Ensminger

2. Berichterstatter*in: Prof. Dr. med. Christian-Hendrik Heeger

Tag der mündlichen Prüfung: 21.09.2023

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 21.09.2023

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	4
1.1 Anatomie des Herzens	6
1.2 Biomechanik und Aufbau der Mitralklappe	7
1.3 Mitralklappeninsuffizienz.....	10
1.3.1 Epidemiologie.....	10
1.3.2 Primäre Mitralklappeninsuffizienz.....	11
1.3.3 Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz.....	11
1.3.4 Die Carpentier-Klassifikation	12
1.3.5 Klinik.....	13
1.3.6 Diagnostik / Echokardiografie	14
1.4 Therapiemöglichkeiten	16
1.5 Operative Versorgungsmöglichkeiten der Mitralklappeninsuffizienz	16
1.6 Mitralklappenrekonstruktion	19
1.6.1 Vorbereitung	19
1.6.2 Zugangswege	19
1.6.3 Bestimmung der Ringgröße	21
1.7 Mitralklappenersatz.....	22
1.8 Outcome.....	23
1.9 Fragestellung	24
2. Material und Methoden	25
2.1 Datenerhebung.....	25
2.2 Anuloplastierung	25
2.3 Body Surface Area.....	27
2.4 Statistik	29
3. Ergebnisse.....	32
3.1 Demographische Daten.....	32
3.2 Eingesetzter Anuloplastierung und Operationszeit	34

3.3	Eingesetzte Ringgröße in Abhängigkeit der Body-Surface-Area	36
3.4	Postoperativer Mean Pressure Gradient in Abhängigkeit der eingesetzten Ringgröße ...	39
3.5	Fehlanpassung der Ringgröße	44
3.6	Mindestringgröße in Abhängigkeit der Body Surface Area.....	52
4.	<i>Diskussion</i>	57
4.1	Demographische Daten.....	57
4.2	Alter und Geschlechtsverteilung	57
4.3	Operationsdauer.....	58
4.4	Zusammenhang eingesetzte Ringgröße und Body-Surface-Area	59
4.5	Zusammenhang eingesetzte Ringgröße und postoperativer Mean Pressure Gradient....	61
4.6	Fehlanpassung führt zu erhöhten postoperativen Mean Pressure Gradienten.....	63
4.7	Mindestringgröße in Abhängigkeit der Body Surface Area.....	67
4.8	Formel für die Mindeststringgröße in Abhängigkeit der Body Surface Area.....	69
5.	<i>Zusammenfassung</i>	71
6.	<i>Literaturverzeichnis</i>	72
7.	<i>Danksagung</i>	77

1. Einleitung

Weltweit gehören die Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems zu den häufigsten Krankheiten des Menschen. Trotz der Fortschritte in der Medizin sind diese Erkrankungen in den westlichen Ländern mit 45 Prozent aller Todesfälle die häufigste Todesursache. Die Statistik zeigt, dass jährlich weltweit etwa 17.3 Millionen Menschen an den Folgen einer Herz-Kreislaufkrankung sterben, wobei Prognosen einen Anstieg auf bis zu 23.6 Millionen im Jahr 2030 vorhersagen (Mayerhofer, 2020). Allein in Deutschland sind im Jahr 2021 insgesamt 338.000 Menschen an den Folgen dieser Erkrankung verstorben, obwohl die gesundheitliche Versorgung außerordentlich gut ist. Bundesweit gibt es 78 Fachabteilungen für Herzchirurgie, mit etwas mehr als 1.100 tätigen Herzchirurg*innen. In den Fachabteilungen wurden im Jahr 2020 mehr als 160.000 Herzoperationen sowohl mit als auch ohne Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt. Im Durchschnitt wurden daher pro Fachabteilung 2.075 Operationen ausgeführt. In den letzten zehn Jahren (im Zeitraum von 2011 bis 2020) ist die Zahl der Herzoperationen in der Altersgruppe der ab 80-Jährigen von 12.788 auf 16.928 um über 30 Prozent angestiegen (Herzbericht, 2021).

Im Rahmen der Ihnen vorliegenden Dissertation steht die herzchirurgische Rekonstruktion der Mitralklappe im Fokus. Laut der deutschen Herzstiftung wurden im Jahr 2020 insgesamt 6.050 isolierte Mitralklappenoperationen durchgeführt (2019: 6.419); in 61,1 Prozent der Fälle konnte die Mitralklappe erfolgreich rekonstruiert werden (Herzbericht, 2021).

Bis zum Erfolg dieser operativen Errungenschaften war es jedoch ein langer Weg. Der Anfang der Herzchirurgie ist in der Literatur im Allgemeinen auf den 9. September 1896 datiert, als es Ludwig Rehn in Frankfurt erstmals erfolgreich gelang, eine Herzstichverletzung durch direkte Naht zu verschließen (Blatchford, 1985). Seitdem folgten viele weitere Meilensteine in der Herzchirurgie. Unter anderem die bis heute sehr wichtige Etablierung der Herzlungenmaschine 1953 durch J. H. Gibbon in Philadelphia (Ulmer, 2020). Die erste erfolgreiche Operation an der HLM erfolgte an einem 18-jährigen Mädchen namens Cecelia Bavolek mit Vorhofseptumdefekt. Während dieser historischen Operation bestand die extrakorporale Membran-Oxygenierung durch die HLM gerade mal für 26 Minuten. Die Etablierung der HLM eröffnete dann ganz neue Möglichkeiten für die herzchirurgischen Eingriffe. So konnte im Jahr 1960 beispielsweise der erste Ersatz einer Aortenklappe durch D. Harken operativ realisiert werden, der Ersatz einer Mitralklappe wurde im gleichen Jahr durch A. Starr erstmalig durchgeführt. In dieser Auflistung darf auch die erste Herztransplantation durch C. Barnard im Dezember 1967 am Groote Schuur Hospital in Kapstadt nicht fehlen. Sein Patient verstarb jedoch am 18. postoperativen Tag an einer Klebsielleninfektion (DGTHG, 2023). In Deutschland wurde die erste Herztransplantation im Februar 1969 von F. Sebening und W. Kliner in München vorgenommen, leider ebenfalls

ohne Erfolg. Die anfänglich hohe Frühletalität wegen der Abstoßungsreaktion des Herzens führte zu einer gewissen Skepsis, die erst in den 80iger Jahren durch das von da an verfügbare Immunsuppressivum Ciclosporin nachließ, da damit die Abstoßungsreaktion beherrschbar wurde. Seit damals hat sich das Wissen, die Technik und das chirurgische Equipment deutlich verbessert und verfeinert. Heute liegt die Überlebensrate nach Herztransplantationen bei 70 % nach fünf Jahren (DGTHG, 2023).

So ist es Herzchirurg*innen heute beispielsweise in faszinierender Weise möglich, unter bestimmten Bedingungen Koronare Bypass Operationen am schlagenden Herzen durchzuführen, eine Aortenklappe kathetergestützt zu ersetzen, oder eine Mitralklappe in minimalinvasiver Chirurgie zu rekonstruieren. Des Weiteren ist mit der Entwicklung des linksventrikulären Herzunterstützungssystems, kurz LVAD, die Möglichkeit geschaffen worden, Patienten mit schwersten Herzerkrankungen die Chance auf ein Überleben zu ermöglichen.

Insgesamt steht die Herzchirurgie vor spannenden Herausforderungen und bietet für die Zukunft ein vielversprechendes Potential und Entwicklungsmöglichkeiten, die im Rahmen des Universitären Herzzentrums am UKSH gemeinsam angegangen werden.

1.1 Anatomie des Herzens

Das Herz (Cor, Kardia) eines erwachsenen Menschen ist etwa faustgroß und sitzt etwa in der Mitte des Brustkorbs (Thorax), zu circa zwei Dritteln links (sinister) und ein Drittel rechts (dexter) vom Brustbein. Es ist die zentrale Pumpstation des menschlichen Kreislaufes und treibt die Transportvorgänge in allen Blutgefäßen an. Mit rhythmischen Kontraktionen wird das Blut durch den Körper gepumpt und sichert so die Durchblutung der Organe und des Gewebes. Anatomisch ist das Herz ein Hohlorgan aus Herzmuskeln, das vom sogenannten Herzbeutel (Perikard) umgeben wird. Es besteht aus zwei Kammern (Ventrikel) und zwei Vorhöfen (Atrien). Diese vier Abschnitte werden durch Herzklappen voneinander getrennt, die es ermöglichen, dass das Blut in die funktionell richtige Richtung fließt. Zwischen den Atrien und den Ventrikeln liegen die Segelklappen (Trikuspidalklappe und Mitralklappe). Die Ventrikel sind von den abführenden Gefäßen, also rechter Ventrikel zum Truncus pulmonalis und linker Ventrikel zur Aorta durch sogenannte Taschenklappen getrennt (Pulmonalklappe und Aortenklappe). Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung der Anatomie des Herzens, wobei die für die im Rahmen dieser Arbeit relevante Mitralklappenposition durch eine grüne Markierung hervorgehoben wurde (Caspar, 2020).

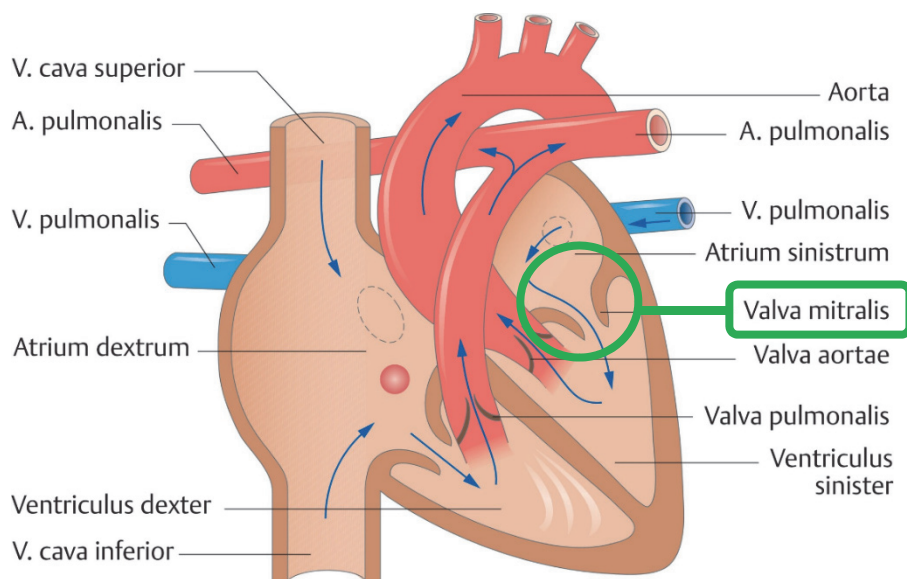


Abbildung 1: Makroskopische Anatomie des Herzens. Die für diese Arbeit relevante Mitralklappe ist mit einem grünen Kreis markiert. Abbildung modifiziert nach (Caspar, 2020)

Die oben beschriebenen Herzklappen sind in dem aus Bindegewebe bestehenden Herzskelett eingebettet. Durch die anatomische Struktur sind die mechanischen Pumpfunktionen wie Schlagvolumen und entsprechend der Herzfrequenz das Herzzeitvolumen (HZV) definiert. Die Ejektionsfraktion (EF) des Herzens ist das Volumen, das in Bezug auf das enddiastolische Volumen im linken Herzen während der systolischen Herzaktion ausgeschüttet wird. Die EF liegt bei einem gesunden Menschen zwischen 60 und 70 Prozent.

1.2 Biomechanik und Aufbau der Mitralklappe

Die Mitralklappe ist in der Norm bikuspid angelegt und Teil des Mitralklappenkomplexes. Sie befindet sich innerhalb des linken Herzens zwischen dem linken Vorhof und dem linken Ventrikel und besteht aus vier Funktionseinheiten: Den anterioren (aortalen) und posterioren (muralen) Mitralklappensegeln, dem Anulus, sowie dem subvalvulären Apparat. Dieser setzt sich wiederum aus den Papillarmuskeln und den Chordae tendinae (Sehnenfäden) zusammen (siehe Abbildung 2). Die Segel sind durch die Kommissuren miteinander verbunden und werden je in drei Segmente (A1 bis A3 und P1 bis P3) unterteilt (siehe Abbildung 3).

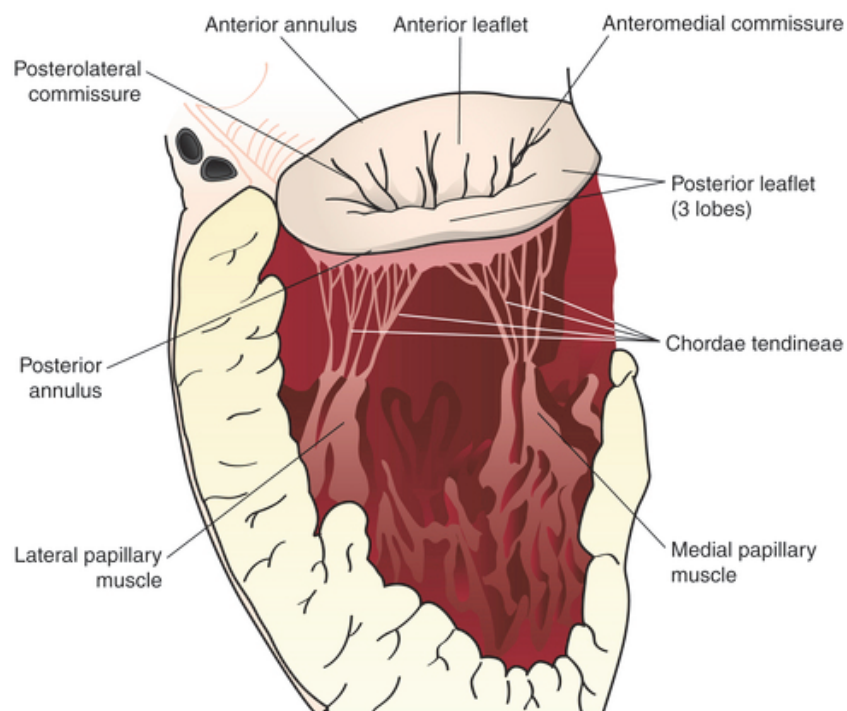


Abbildung 2: Aufbau der Mitralklappe und ihre anatomische Lagebeziehung. Abbildung aus (Libby et al., 2021). Mit freundlicher Genehmigung von *Copyright Clearance Center, Inc.* Copyright © 2021 Elsevier Science & Technology Journals.

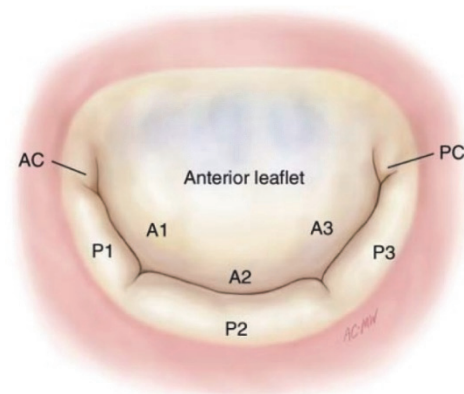


Abbildung 3: Aufbau der Segel der Mitralklappe. Abbildung aus (Carpentier, 2010). Mit freundlicher Genehmigung von *Copyright Clearance Center, Inc.* Copyright © 2010 Elsevier Science & Technology Journals.

Das anteriore Segel besitzt eine breitere Oberfläche bei kürzerer Basis und bildet ein Drittel der Mitralzirkumferenz. Das posteriore Segel bildet die verbleibenden zwei Drittel. Das vordere Segel steht durch den sogenannten aortomitralen Übergang mit dem Anulus der Aortenklappe in enger anatomischer Nachbarschaft. Das hintere Mitralklappensegel steht in enger Nachbarschaft zum Ramus circumflexus der Arteria coronaria sinistra. Der Mitralklappenannulus ist eine ringförmige Struktur, an ihm sind die Segel der Mitralklappe befestigt. Abbildung 4 zeigt eine anatomische Skizze des Mitralklappenannulus. Unterteilt wird der Anulus in einen anterioren und posterioren Abschnitt (Carpentier, 2010). Der anteriore Anulus ist mit dem Aortenklappenannulus und mit dem anterioren (aortalen) Mitralklappensegel durchgehend bindegewebig verbunden. Der posteriore Abschnitt des Anulus besteht aus fibrösem und lipomatösem Bindegewebe sowie Muskelgewebe. Durch diese anatomischen Eigenschaften ist der posteriore Mitralklappenannulus anfälliger für eine Anulusdilatation, z.B. im Rahmen einer Mitralklappeninsuffizienz (Dal-Bianco & Levine, 2013).

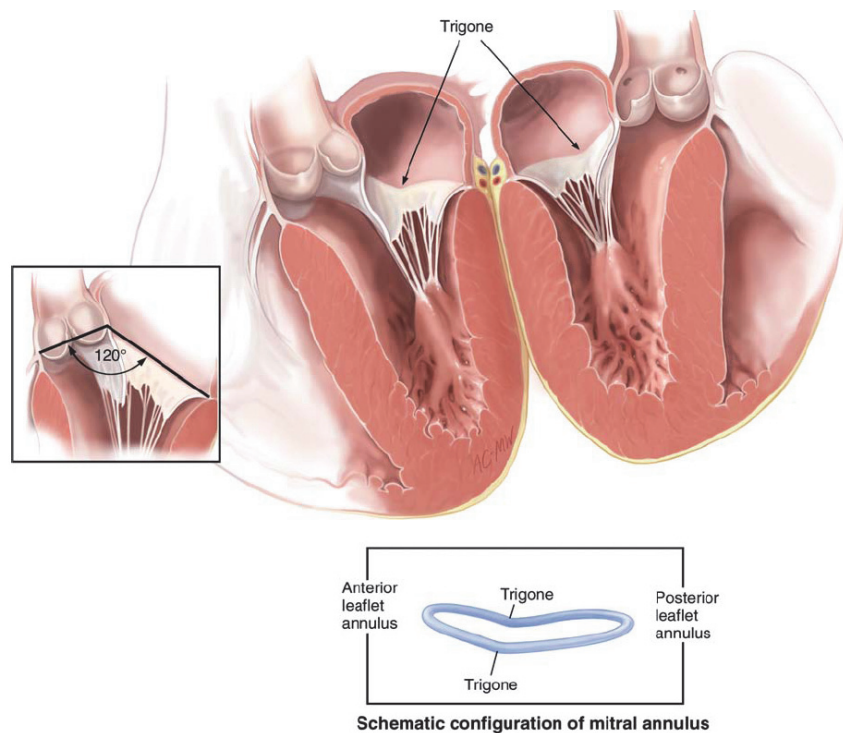


Abbildung 4: Schematische Konfiguration des Mitralanulus und seine geometrische Form. Abbildung aus (Carpentier, 2010). Mit freundlicher Genehmigung von *Copyright Clearance Center, Inc.* Copyright © 2010 Elsevier Science & Technology Journals.

Die Mitralklappe ist so aufgebaut, dass sie der Dynamik der Herzaktivität folgen kann. Während der systolischen Phase der Herzaktivität berühren sich beide Mitralklappensegel in der Koaptationszone und verhindern somit einen Rückfluss (Regurgitation) des Blutes in den linken Vorhof. Während der Systole ist der Mitralklappenannulus leicht ellipsoid geformt, wohingegen der Anulus während der Diastole eher kreisförmig geformt ist. Der Anulus verändert daher seine Morphologie abhängig vom Herzzyklus. Diese Veränderung erfolgt passiv, nämlich nur durch die Kontraktion und darauffolgende Relaxation des Herzmuskels. Dies wird durch das Vorhandensein der Chordae tendinae und den zwei Papillarmuskeln (anterolateral und posteromedial) ermöglicht, dem subvalvulärer Apparat. Die Chordae tendinae verbinden die Klappensegel mit den Papillarmuskeln aus welchen sie entspringen und die sich im linken Ventrikel befinden. Die Chordae werden eingeteilt in Chordae der 1.Ordnung (marginal), sie verbinden die Papillarmuskeln mit dem Rand der Klappensegel. Chordae der 2.Ordnung (intermediär) entspringen ebenfalls aus den Papillarmuskeln, sie setzen an der Ventrikelseite entlang der Koaptationslinie der Klappensegel an. Chordae der 3.Ordnung (basal) entspringen aus den Trabekeln des linken Ventrikels und inserieren in der basalen Zone des Klappensegels (siehe Abbildung 5).

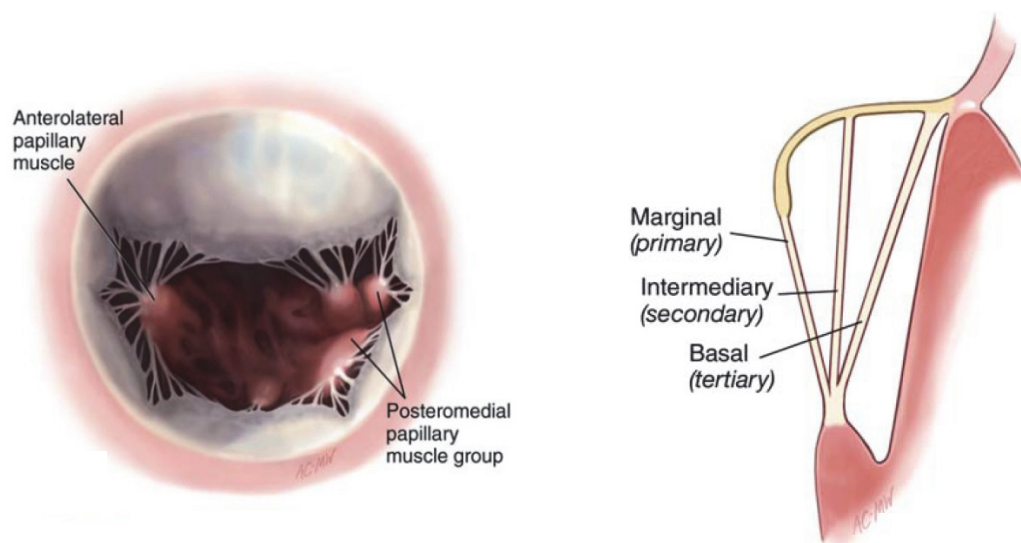


Abbildung 5: Chordae tendinae in Relation zu den Mitralklappensegeln und des linken Ventrikels. Abbildung aus (Carpentier, 2010). Mit freundlicher Genehmigung von *Copyright Clearance Center, Inc.* Copyright © 2010 Elsevier Science & Technology Journals.

1.3 Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) gehört zu den am häufigsten vorkommenden Herzklappenfehlern in den westlichen Industrieländern. Sie wird durch eine Schlussunfähigkeit der Mitralklappe, aufgrund von Veränderungen des Klappenapparates, hervorgerufen. Während der Systole kommt es durch die nicht vollständige Schließung der Mitralklappe zu einem Rückfluss (Regurgitation) vom linken Ventrikel in den linken Vorhof (Donal & Panis, 2021).

Eine pathologische Mitralklappenanatomie kann daher zu einer Einschränkung der geometrischen und hämodynamischen Integrität des linken Ventrikels führen. Die Insuffizienz der Mitralklappe kann dabei zu einer Volumenbelastung des linken Atriums und zu einem reduzierten Schlagvolumen führen. Durch das verminderte Schlagvolumen kann es zu einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz kommen sowie zur exzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels als Kompensationsversuch. Des Weiteren kann die Volumenbelastung im linken Atrium eine reflektorische pulmonalen Hypertonie verursachen (Madesis et al., 2014).

1.3.1 Epidemiologie

Die Mitralklappeninsuffizienz ist nach der Aortenklappenstenose die zweithäufigste Herzklappenerkrankung weltweit, welche unbehandelt zu einer Vergrößerung des linken Vorhofs, zu Vorhofflimmern und final zum Herzversagen führen kann (Sündermann et al., 2012). In Deutschland leben schätzungsweise etwa 800.000 bis 1.000.000 Menschen mit einer therapierelevanten Mitralklappeninsuffizienz (Nickenig et al., 2013). Die Prävalenz der

Erkrankung steigt dabei mit dem Alter an. Durchschnittlich ist jeder 10. der über 75-jährigen betroffen, das entspricht in etwa 4 Mio. Europäern (DGIM, 2023). Die Prävalenz der Erkrankung in der Gesamtbevölkerung wird zum jetzigen Zeitpunkt auf 2 – 4 Prozent geschätzt (Liu et al., 2021).

Die Mitralklappeninsuffizienz kann in eine *primäre Mitralklappeninsuffizienz*, bedingt durch Veränderungen an der Herzklappe oder dem Klappenhalteapparat selbst, und in eine *sekundäre Mitralklappeninsuffizienz*, welche sich aufgrund pathologischer Veränderungen im Bereich des linken Ventrikels entwickelt hat, unterschieden werden (Donal & Panis, 2021; Vahanian et al., 2022). Eine weitere, etwas detailliertere Einteilung in drei bzw. vier verschiedene Typen I – IIIa/b erfolgt nach Carpentier (Carpentier, 2010). Beide Klassifikationen werden im Folgenden kurz erläutert.

1.3.2 Primäre Mitralklappeninsuffizienz

Die primäre oder auch degenerative Mitralklappeninsuffizienz entsteht meist auf dem Boden eines anatomischen Defekts der Klappe, welche durch zum Beispiel überschießendes Wachstum der Segel verursacht wird. Diese Form der Mitralklappeninsuffizienz kommt am häufigsten vor (Iung & Urena, 2021). Das relevanteste Krankheitsbild der primären MI ist der sogenannte Mitralklappenprolaps (MKP). Hierbei kommt es zu einer Vermehrung des kollagenen Bindegewebes und die Segel sind myxomatös verdickt. Diese Form des MKP wird auch als Barlow´sche Erkrankung bezeichnet (Hiemstra et al., 2021). Dabei prolabieren eines oder beide Segel der Mitralklappe während der Systole in den linken Vorhof und es kommt zur Undichtigkeit der Klappe (Nishimura et al., 2014). Der MKP kann dabei unterteilt werden in die *primäre Form*, die durch die oben genannten Umbauprozesse unklarer Ätiologie entstehen, und die seltenere, *sekundäre Form*, die im Rahmen einer Bindegewebserkrankung (wie z.B. dem Marfan-Syndrom) entstehen kann.

1.3.3 Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz

Bei der sekundären oder auch funktionellen Mitralklappeninsuffizienz sind nicht strukturelle Änderungen der Mitralklappe selbst für die Insuffizienz verantwortlich, sondern die Insuffizienz tritt in Folge von linksventrikulären Dysfunktionen auf. Diese Dysfunktionen können zum Beispiel aufgrund einer vorhandenen Grunderkrankung eines Myokardinfarktes oder einer dilatativen Kardiomyopathie entstehen. Die Insuffizienz resultiert hier vorrangig aufgrund der gestörten Geometrie des linken Ventrikels. Auch hier kommt es, trotz normaler Segelbewegung, infolge der mangelnden Koaptation der Segel zur Regurgitation des Blutes in den linken Vorhof (Lavall et al., 2018).

1.3.4 Die Carpentier-Klassifikation

Die funktionale Klassifikation nach Carpentier unterteilt die Insuffizienzen der Mitralklappen auf Grundlage des Ausmaßes der tatsächlichen Klappenbewegung. Carpentier unterscheidet dabei drei Typen (I – III) und differenziert Typ III nochmals in zwei Untergruppen a und b (siehe Abbildung 6).

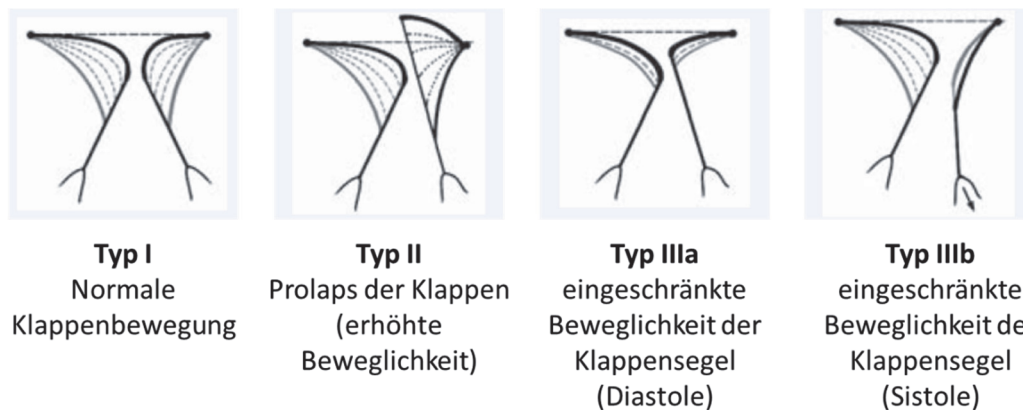


Abbildung 6: Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier. Abbildung modifiziert nach (Nickenig et al., 2013).

Typ I ist eine MI mit normaler Klappenbewegung. Hier ist die pathologische Ursache der MI zum Beispiel ein erweiterter Anulus. Sie tritt im Vergleich selten auf.

Typ II beschreibt eine erhöhte Beweglichkeit der Segelklappe. Allen voran ist hier der Mitralklappenprolaps zu nennen. Auch eine Ruptur der Chordae tendinae oder eines Papillarmuskels kann zu diesem Typus der MI führen.

Typ III ist definiert über die eingeschränkte Beweglichkeit der Klappensegel, wobei dieser Typ nochmals in a: in der ventrikulären Diastole und b: in der ventrikulären Systole unterteilt wird. Restriktiv bedeutet ein permanentes Vorwölben in den linken Vorhof. Ursache für Typ IIIa sind zum Beispiel systemische Erkrankungen, Verklebung oder Verkürzung der Chordae tendinae. Typ III b entspricht dabei weitestgehend der sekundären, funktionellen MI (Carpentier, 2010; Silaschi & Treede, 2019).

Zum besseren Verständnis stellt Abbildung 7 die oben erläuterten Einteilungen nochmals grafisch zusammen.

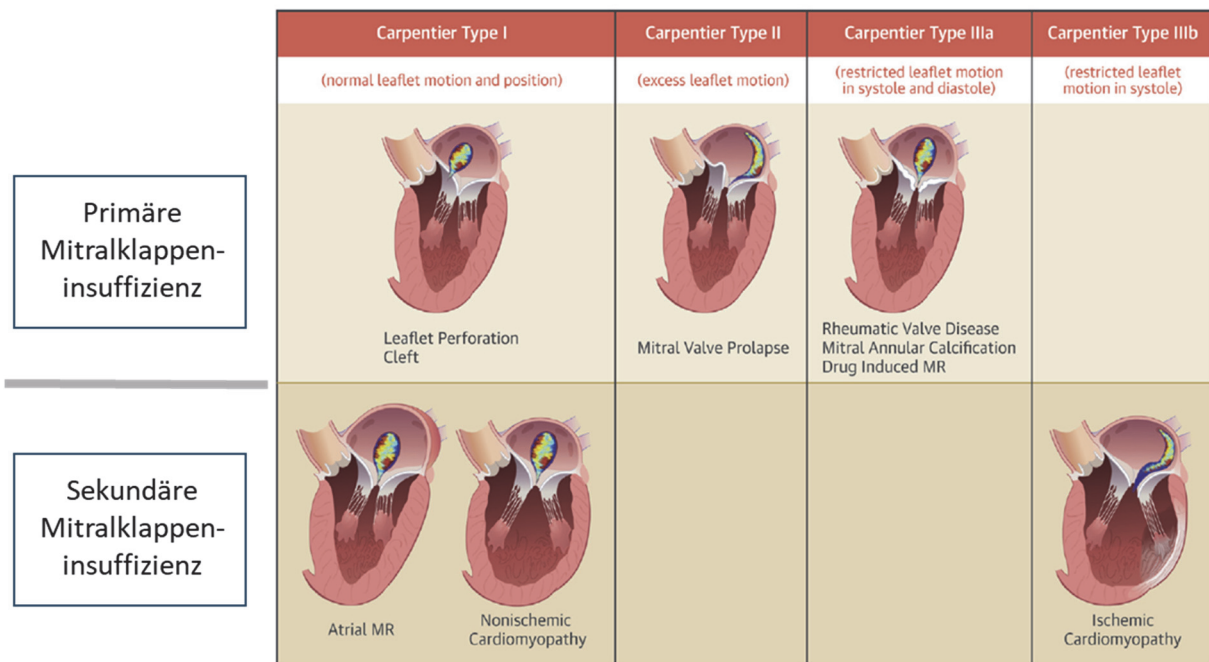


Abbildung 7: Zusammenfassung der Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz in primäre, sekundäre und nach Carpentier Typ I, II und IIIa & IIIb. Abbildung modifiziert nach (El Sabbagh et al., 2018).

1.3.5 Klinik

Die klinische Symptomatik der Mitralklappeninsuffizienz variiert je nach Schweregrad der Erkrankung. Bei leichter bis mittelgradiger MI sind die Patienten oft noch asymptomatisch (Sündermann et al., 2012). Durch verschiedene Kompensationsmechanismen des Herzens, wie eine exzentrischen Hypertrophie des Herzmuskels durch das erhöhte Volumen, kann aber auch eine schwere MI zunächst asymptomatisch verlaufen, wobei dieser Zustand unterschiedlich lang anhalten kann. Sind die kompensatorischen Mechanismen erschöpft, kommt es meist zu Belastungsdyspnoe, Palpitationen, Vorhofflimmern und Ödemen (Deferm et al., 2019). Da es sich bei der MI überwiegend um eine Erkrankung im höheren Lebensalters des Patienten handelt, spielen beim klinischen Bild auch Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Arteriosklerose, statt gehabter Mykardinfarkt eine große Rolle. Liegt eine akut einsetzende Mitralklappeninsuffizienz vor, zum Beispiel im Rahmen einer Myokardischämie, so kann es durch die plötzlich auftretende systolische Regurgitation zu einer Volumenbelastung der linksseitigen Herzhöhlen. Der sich dadurch ausbildende, schlagartige Anstieg der myokardialen Wandspannung führt dann zu einer Abnahme der Kontraktilität mit nachfolgendem Pumpversagen. Dies kann ein Rückwärtsversagen mit akuter pulmonaler Druckerhöhung und Entwicklung eines Lungenödems sowie zum Vorwärtsversagen bis hin zum kardiogenen Schock verursachen (Sakamoto et al., 2020; Pschyrembel, 2023)

1.3.6 Diagnostik / Echokardiografie

Die stufendiagnostische Befundung der Mitralklappeninsuffizienz erfordert mehrere kardiologische Untersuchungsmethoden, die zur einfacheren Darstellung in Abbildung 8 grafisch zusammengefasst sind. Bei der körperlichen Untersuchung stehen dabei zunächst die Anzeichen einer Herzinsuffizienz im Vordergrund. Diese sind beispielsweise Leistungsminderung, Luftnot oder die Entwicklung von Ödemen. Auskultatorisch kann ein systolisches Decrescendo- Herzgeräusch mit einem Punktum Maximum über Erb mit Fortleitung in die vordere Axillarlinie wahrgenommen werden. Im Rahmen der Labordiagnostik kann eine bestehende Herzinsuffizienz mit der Bestimmung der kardialen Marker (BNP oder NT-proBNP) verifiziert werden. Zur Evaluation möglicher Herzrhythmusstörungen sollte ein 12-Kanal-EKG durchgeführt werden. Auch eine Belastungsuntersuchung kann Aufschluss über eine therapiebedürftige MI liefern, wenn die Ruheuntersuchung zunächst nicht eindeutig war.

Liegt der Verdacht einer MI vor, so ist die Echokardiographie (transthorakale Echokardiografie, TTE) das zentrale diagnostische Mittel der Wahl. Durch die Ultraschalluntersuchung des Herzens können Größe und Funktion der vier Herzkammern bestimmt werden. Zur genaueren Beurteilung der Mitralklappe mit Hinblick auf eine möglicherweise notwendige Operation erfolgt dann mittels endoskopischer Sonde mit integriertem Ultraschallkopf die transösophageale Echokardiografie (TEE). Auf Grund der anatomischen Nähe des Schallkopfes zur Mitralklappe kann hier die Morphologie besser beurteilt werden als bei der TTE. Die durch die TEE bestimmbaren Parameter dienen final zur Schweregradeinteilung sowie zur Therapieplanung (Nickenig et al., 2013). Eine abschließende Herzkatheteruntersuchung kann bei der therapiebedürftigen MI zusätzliche Details für das weitere Vorgehen und den Schweregrad der Erkrankung liefern.

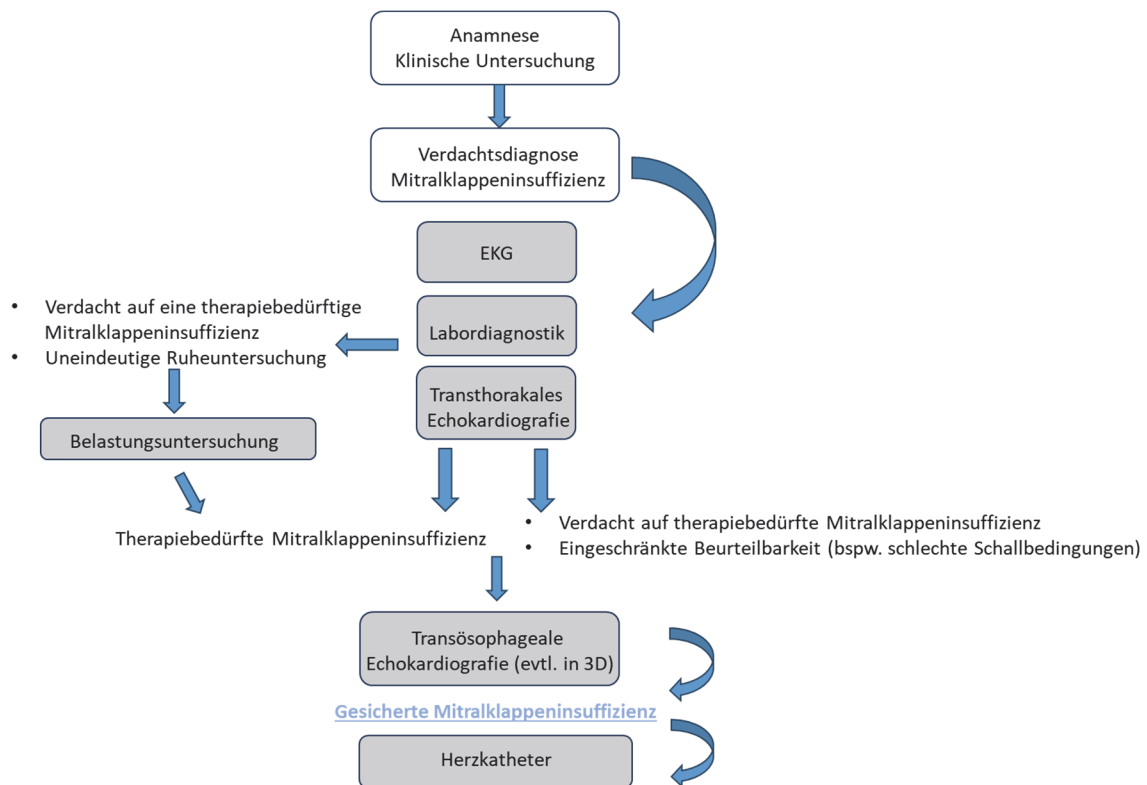


Abbildung 8: Stufendiagnostik der Mitralklappeninsuffizienz. Abbildung modifiziert nach (Nickenig et al., 2013).

In Abbildung 9 sind die zu bestimmenden Parameter aufgelistet, die notwendig sind, um den Schweregrad der MI (gering-, mittel-, hochgradig) zu ermitteln. Dabei wird zwischen spezifischen, unterstützenden und quantitativen Kriterien unterschieden.

	Geringgradig	Mittelgradig	Hochgradig
Spezifisch	Schmaler zentraler Jet < 4 cm ² oder < 10 % des LA	Mitralklappeninsuffizienz mehr als mild, ohne Kriterien für hochgradige Mitralklappeninsuffizienz	Vena contracta ≥ 0,7 cm
	Vena contracta < 0,3 cm		Großer zentraler MI-Jet (Fläche > 40 % des LA) oder mit einem die Vorhofwand treffenden Jet
	Keine oder geringe Flusskonvergenz		Große Flusskonvergenz Systolische Flussumkehr in den Pulmonalvenen „Flail leaflet“ oder rupturierter Papillarmuskel
Unterstützend	Systolisch prominenter Fluss in den Pulmonalvenen	Mitralklappeninsuffizienz mehr als mild, aber keine Kriterien der hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz	Dichtes, trianguläres Doppler-MI-Signal
	A-Wellen-dominanter Fluss über Mitralklappe		E-Wellen-dominanter Mitralklappeneinfluss (> 1–2 m/s)
	MI-Dopplersignal geringer Dichte		Vergrößerter LA und LV
	Normale LV-Größe		
Quantitative Variablen			
VC (cm)	< 0,3	0,3 – 0,69	≥ 0,7
R _{vol} (ml/Schlag)	< 30	30 – 44; 45 – 59	≥ 60
RF (%)	< 30	30 – 39; 40 – 49	≥ 50
ERO (cm ²)	< 0,20	0,20 – 0,29; 0,30 – 0,39	≥ 0,40

Abbildung 9 :Schweregradeinteilung der Mitralklappeninsuffizienz und Parameter der Echokardiographie. Abbildung modifiziert nach (Nickenig et al., 2013).

1.4 Therapiemöglichkeiten

Die Therapiemöglichkeiten der MI lassen sich in konservative, operative oder interventionelle Ansätze unterteilen. Die jeweils notwendige Therapieentscheidung wird beeinflusst durch die Art des Mitralklappenfehlers sowie durch bereits vorhandene Komorbiditäten.

Konservative Behandlungen kommen meist bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz zum Einsatz und orientieren sich an der Leitlinie zur Behandlung der Herzinsuffizienz. Diese Leitlinie sieht die Gabe von Angiotensin- Converting- Enzym- Hemmern (ACE-Hemmer), Betablockern, Aldosteronrezeptorantagonisten und Diuretika vor (McDonagh et al., 2021).

Interventionell steht die sogenannte Mitra-Clip-Prozedur als minimal-invasive Kathetertechnik zur Verfügung. Bei dieser katheterbasierte Behandlung wird eine Verbindung zwischen posterioem und anteriorem Mitralklappensegel hergestellt. Dadurch wird eine Klappe mit zwei kleinen Öffnungen erzeugt, die zu einer Minderung der MI führt (Vajapey & Kwon, 2020).

Das chirurgisch-operative Vorgehen am offenen Herzen ermöglicht hingegen eine Rekonstruktion der Mitralklappe oder deren vollständigen Ersatz. Auf die genaueren Möglichkeiten wird in den folgenden Kapiteln eingegangen.

1.5 Operative Versorgungsmöglichkeiten der Mitralklappeninsuffizienz

Für die chirurgisch-operative Versorgung gibt es, sofern es die Anatomie des Patienten zulässt, die beiden Möglichkeiten, die Mitralklappe zu rekonstruieren oder vollständig zu ersetzen (Bonis et al., 2016). Die jeweiligen Operationsindikationen werden in den folgenden Abschnitten präsentiert. Die Operationsindikation ist abhängig von der klinischen Symptomatik sowie der zunehmenden linksventrikulären Pumpfunktion. Auch bei der Operationsindikation wird zwischen einer primären und einer sekundären MI unterschieden. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. und der European Society of cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery zeigen folgende evidenzbasierte Empfehlungen zur operativen Behandlung der primären wie auch sekundären MI (Vahanian et al., 2022).

Hierbei gelten folgenden Empfehlungsgrade:

- I. Wird empfohlen/ ist indiziert
- II. a. sollte erwogen werden
b. kann erwogen werden
- III. wird nicht empfohlen

Die Evidenzgrade sind dabei definiert als

- A. Daten aus mehreren, randomisierten klinischen Studien oder Meta-Analysen
- B. Daten aus einer randomisierten klinischen Studie oder mehreren großen nicht randomisierten Studien
- C. Konsensusmeinung von Experten und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern

In Abbildung 10 ist die Übersicht der Empfehlungen bei *hochgradiger primärer Mitralklappeninsuffizienz* in tabellarischer Form zusammengefasst.

Empfehlungen zu Indikationen für einen Eingriff bei hochgradiger primärer Mitralklappeninsuffizienz		
Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Die Mitralklappenrekonstruktion ist das empfohlene chirurgische Verfahren, wenn ein dauerhaftes Ergebnis zu erwarten ist.	I	B
Eine Operation wird bei symptomatischen Patienten empfohlen, die operabel sind und kein hohes Risiko aufweisen.	I	B
Eine Operation wird bei asymptomatischen Patienten mit LV-Dysfunktion (LVESD \geq 40 mm und/oder LVEF \leq 60 %) empfohlen.	I	B
Eine Operation sollte bei asymptomatischen Patienten mit erhaltener LV-Funktion (LVESD $<$ 40 mm LVEF $>$ 60 %) und AF aufgrund von MKI oder pulmonaler Hypertonie (systolischer pulmonalarterieller Druck (sPAP) in Ruhe $>$ 50mmHG) erwogen werden.	IIa	B
Eine chirurgische Mitralklappenrekonstruktion sollte bei asymptomatischen Patienten mit niedrigem Risiko, LVEF $>$ 60 %, LVESD $<$ 40 mm und signifikanter LA-Dilatation (Volumenindex \geq 60 ml/m ² oder Diameter \geq 55 mm) erwogen werden, wenn sie in einem Herzklappen-Zentrum durchgeführt wird und eine dauerhafte Rekonstruktion wahrscheinlich ist.	IIa	B
Transkatheter edge-to-edge Rekonstruktion kann bei symptomatischen Patienten erwogen werden, die die echokardiographischen Kriterien erfüllen, vom Herzteam als inoperabel oder mit hohem Operationsrisiko eingestuft werden und bei denen noch ein positiver Effekt erwartet werden kann.	IIb	B

Abbildung 10: Leitlinie zur operativen Behandlung der primären Mitralklappeninsuffizienz. LV. Linksventrikulär, LVESD: linksventrikulärer endsystolischer Diameter, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck. Abbildung modifiziert nach (Vahanian et al., 2022).

Abbildung 11 fasst in tabellarischer Form die leitliniengerechte Empfehlung bei *chronischer, hochgradiger sekundärer Mitralklappeninsuffizienz* zusammen. Hier spielen vor allem Komorbiditäten wie die KHK oder weitere Klappenerkrankungen eine Rolle.

Empfehlungen zu Indikationen für Mitralklappen-Eingriffe bei chronischer hochgradiger sekundärer Mitralklappeninsuffizienz		
Empfehlungen	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Eine Klappenoperation/-intervention wird nur bei Patienten mit hochgradiger sekundärer Mitralklappeninsuffizienz empfohlen, die trotz leitliniengesteuerter medikamentöser Therapie symptomatisch bleiben (einschließlich CRT, falls angezeigt), und muss von einem Herzteam mit strukturierter Zusammenarbeit diskutiert werden.	I	B
Patienten mit gleichzeitiger behandlungsbedürftiger KHK oder anderer Herzerkrankungen		
Eine Klappenoperation wird bei Patienten empfohlen, die sich einem CABG oder einer anderen Herzoperation unterziehen.	I	B
Bei symptomatischen Patienten, die vom Herzteam aufgrund ihrer individuellen Merkmale als für eine Operation ungeeignet eingestuft werden, sollte eine PCI (und/oder TAVI), möglicherweise gefolgt von einer Transkatheter edge-to-edge Rekonstruktion (TEER) (bei anhaltender hochgradiger sekundärer Mitralklappeninsuffizienz), erwogen werden.	IIa	C
Patienten ohne gleichzeitige behandlungsbedürftige KHK oder andere Herzerkrankungen		
TEER sollte bei ausgewählten symptomatischen Patienten erwogen werden, die für eine Operation nicht in Frage kommen und Kriterien erfüllen, die eine erhöhte Chance auf ein Ansprechen auf die Behandlung erwarten lassen.	IIa	B
Eine Klappenoperation kann bei symptomatischen Patienten erwogen werden, die vom Herzteam als für eine Operation geeignet eingestuft werden.	IIb	C
Bei symptomatischen Hochrisikopatienten, die für einen chirurgischen Eingriff nicht in Frage kommen und nicht die Kriterien erfüllen, die auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf TEER hindeuten, kann das Herzteam in ausgewählten Fällen ein TEER- Verfahren oder ggf. eine andere Transkatheterklappentherapie erwägen, nachdem eine sorgfältige Prüfung auf ein Herzunterstützungssystem oder eine Herztransplantation erfolgt ist.	IIb	C

Abbildung 11: Leitlinie zur operativen Versorgung einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz. CRT: kardiale Resynchronisationstherapie, CABG: koronarer Bypass, PCI: perkutane Koronarintervention, TAVI: Transkatheter- Aortenklappenimplantation. Abbildung modifiziert nach (Vahanian et al., 2022).

1.6 Mitralklappenrekonstruktion

Im Rahmen des operativen Eingriffes zur Rekonstruktion der Mitralklappe ist eine Vielzahl an Schritten notwendig, von der Vorbereitung des Patienten über die möglichen Zugangswege bis hin zur eingesetzten Ringgröße. Auf diese Punkte wird in den folgenden Abschnitten detaillierter eingegangen.

1.6.1 Vorbereitung

Zur Vorbereitung auf einen operativen kardialen Eingriff ist es zunächst wichtig, extrakardiale Erkrankungen des Patienten zu diagnostizieren und ggf. vor Operation zu behandeln. Besonders Erkrankungen mit Infektfokus sollten dabei auskuriert sein. Zu den standardisierten Untersuchungen vor der OP gehören ein EKG, Labor (inklusive Kreuzblut für die mögliche Gabe von Blutprodukten), Röntgen- Thorax und ein TEE. Des Weiteren erfolgt eine ausführliche Aufklärung des Patienten für die geplante Operation.

1.6.2 Zugangswege

Vor fast genau 100 Jahren, am 20. Mai 1923, konnten Elliot Cutler und Samuel Levine am Peter Bent Brigham Hospital die erste erfolgreiche Mitralklappenoperation an einer zwölfjährigen Patientin mit rheumatischer Mitralstenose durchführen (Cutler & Levine, 1923). Seither wurde die Technik kontinuierlich weiterentwickelt und verbessert, insbesondere in Bezug auf die Möglichkeiten der HLM Unterstützung sowie bezüglich der Zugangswege zum Inneren des Herzens. Der operative Zugang zur Mitralklappe erfolgt in der Mehrzahl der Fälle über eine mediane Sternotomie. Dabei wird das Sternum kranial vom Jugulum bis kaudal zum Processus xiphoideus mit Hilfe einer oszillierenden Säge durchtrennt und mit einem Sternumspreizer eröffnet. Der Chirurg bzw. die Chirurgin erhält so einen direkten Blick auf die gesamte Vorderwand des Herzens und durch weitere Präparation ist es dann auch möglich, die lateralen, kaudalen und posterioren Anteile zu beurteilen. Die Kanülierung zum Anschluss der HLM erfolgt in der Regel arteriell über die Aorta und venös im rechten Herzohr.

Mit Einführung der minimalinvasiven Methode und deren Standardisierung wird zunehmend die rechtsseitige, anterolaterale Thorakotomie als Zugangsweg genutzt. Bei dieser Technik wird der kardiopulmonale Bypass über die peripheren Gefäße hergestellt. Der Zugang zur Mitralklappe erfolgt dann über eine rechtsseitige anterolaterale Thorakotomie im vierten Interkostalraum mit einer Länge von ca. 4-6 cm. Ein Thoraxretraktor ermöglicht dafür das Verdrängen von Haut und Fettgewebe und die Rippen können begrenzt gespreizt werden. Durch kontinuierliche Insufflation von Kohlendioxid in den eröffneten Thorax wird das Risiko der arteriellen Luftembolie reduziert. Das Einbringen der Aortenklemme erfolgt dann über dem dritten Interkostalraum. Durch das Eröffnen des linken Vorhofs erhält der Chirurg bzw. die Chirurgin Sicht auf die Mitralklappe. Mit Hilfe des Thorakoskops und dessen bildliche

Übertragung des Situs auf einen Bildschirm (videoassistierte thorakoskopische Operation) hat der Operateur einen optimalen Überblick auf das Operationsfeld (Cuartas & Davierwala, 2019).

Abbildung 12 zeigt den operativen Aufbau der minimalinvasiven Mitralkappen-chirurgie.

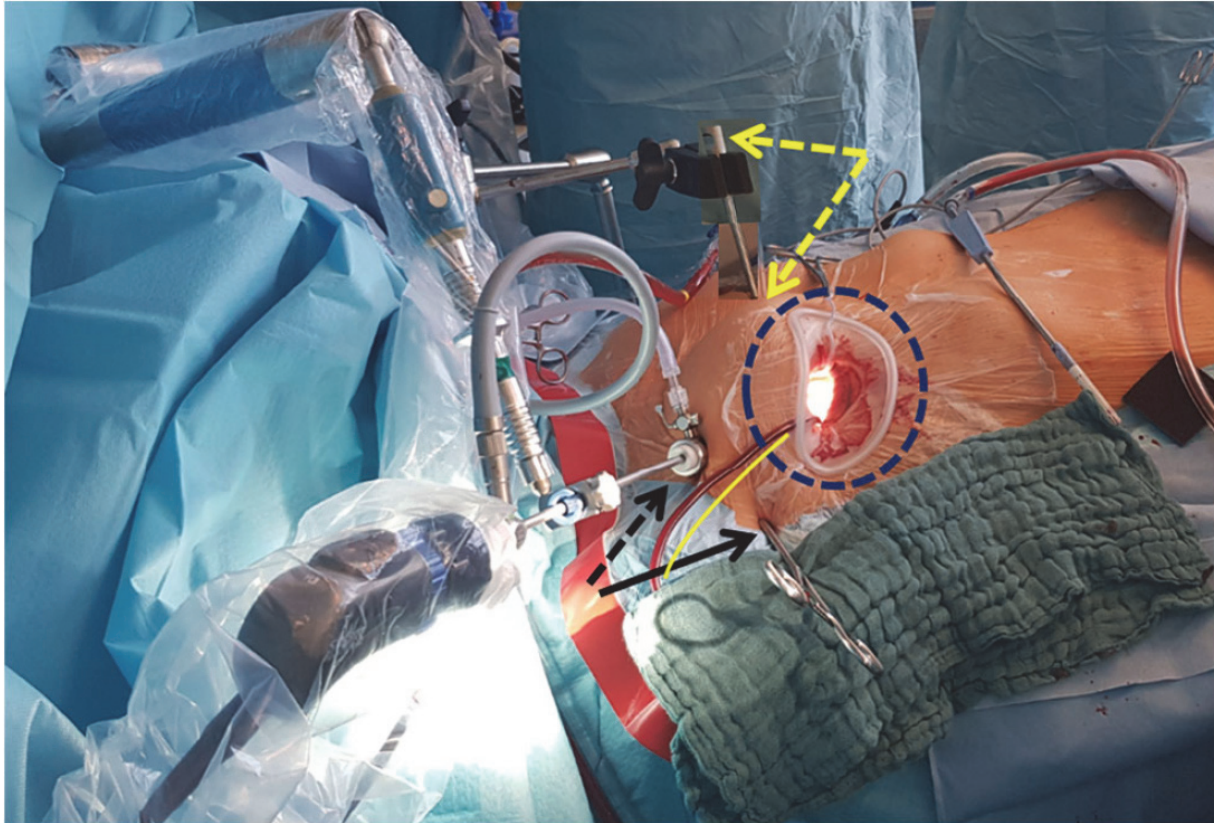


Abbildung 12: Operationssitus. Weichteilretractor (blau schraffierter Kreis), Thorakoskop-Port (schwarz schraffierter Pfeil), die Eintrittsstelle der transthorakalen Aortenklammer (schwarzer Pfeil), den linken Vorhofretractor und Halte-Arm (gelb schraffierte Pfeile) und die linke Vorhofentlüftung (gelbe Linie). Abbildung aus (Cuartas & Davierwala, 2019). Mit freundlicher Genehmigung von *Copyright Clearance Center, Inc.* Copyright © 2019 Springer Nature.

1.6.3 Bestimmung der Ringgröße

Ein für die vorliegende Arbeit zentraler Aspekt ist die bei der Mitralklappen-rekonstruktion eingesetzte Ringgröße. Die zunächst naheliegende Frage, wieso überhaupt ein Ring im Rahmen der Operation eingesetzt werden muss, wird im nächsten Abschnitt beantwortet.

Das Ziel der Mitralklappenrekonstruktion ist die Wiederherstellung der physiologischen Biomechanik der Klappe, wodurch sich die Pumpeffizienz des Herzens wieder erhöht. Die Ringanuloplastie ist eine der prominentesten Möglichkeiten der Mitralklappen-rekonstruktion. Sie kommt insbesondere beim dilatierten Mitralklappenannulus zum Einsatz, aber auch viele rekonstruktive Schritte wie beispielsweise die Resektion prolabierter Anteile oder ein Cordaersatz werden durch eine Stabilisierung des Annulus mit Hilfe eines solchen Ringes ergänzt. Durch den Einsatz des Ringes wird eine ideale Koaptationsfläche geschaffen. Während der Operation steht der Herzchirurg dann vor der Herausforderung, sich für die passende Ringgröße zu entscheiden. Die Größe des Rings (26 mm – 40 mm Durchmesser) wird in der Regel intraoperativ mit Hilfe sogenannter Sizer bestimmt. Dabei richtet sich die Größe in erster Linie an der Größe des anterioren Mitralsegels aus (Carpentier, 2010).

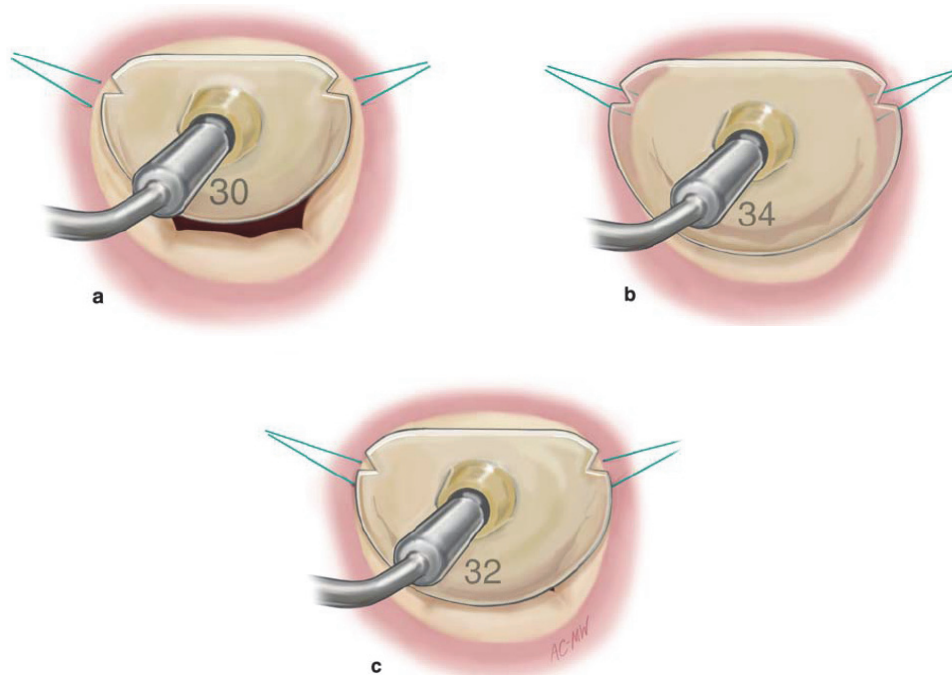


Abbildung 13: Schematische Darstellung der intraoperativen Messung des Anuloplastie Rings zur Rekonstruktion bei Mitralklappeninsuffizienz. Die drei Sizer mit 30 mm, 32 mm, und 34 mm liefern dem Operateur einen Hinweis auf den passenden Ring (hier 32 mm). Abbildung aus (Carpentier, 2010). Mit freundlicher Genehmigung von *Copyright Clearance Center, Inc.* Copyright © 2010 Elsevier Science & Technology Journals.

Die Bestimmung der Ringgröße läuft dabei folgendermaßen ab: Nachdem die Kommissurenähte platziert wurden, wird ein Zug auf sie ausgeübt, um die Basis des vorderen Blattes leicht zu dehnen. Dann wird der Abstand zwischen diesen beiden Nähten (der interkommissurale Abstand) mit den Sizern (dafür speziell entwickelte Messgeräte) gemessen (siehe Abbildung 13). Jeder Sizer weist zwei Kerben auf, die so positioniert werden sollten, dass sie mit den Kommissurenähten übereinstimmen. Ein Sizer kann dann zu klein (Abbildung 13 (a)) oder zu groß (Abbildung 13 (b)) aussehen, oder nahezu perfekt passen (Abbildung 13 (c)). Im ersten Fall (a) sollte dementsprechend ein größerer Sizer bzw. Ring gewählt werden, im zweiten Fall ein kleinerer Sizer bzw. Ring. Dabei legen vorläufige Studien nahe, dass viele unvollkommene Ergebnisse nach einer Klappenreparatur auf eine falsche Größenbestimmung des vorderen Flügels und eine unzureichende Ringauswahl zurückzuführen sind (Carpentier, 2010; Doi et al., 2015; Kawamoto et al., 2016). Dieser Punkt, die Bestimmung der optimalen Ringgröße und Auswirkungen einer falschen Ringgröße, ist eine zentrale Frage der vorliegenden Arbeit.

1.7 Mitralklappenersatz

Der Vollständigkeit halber soll hier der operative Ersatz der Mitralklappe erwähnt werden. Bei der Mitralklappe können biologische und mechanische Herzklappen eingesetzt werden. Mechanische Herzklappen gibt es in verschiedenen Bauformen. Grundsätzlich bestehen sie aus einem Metallkorpus und einem Gerüst, das mit einer Polyestermanschette versehen ist (Abott, 2023). Biologische Prothesen sind meist Xenotransplantate, die aus dem Perikard oder der Hirnhaut von Schweinen, Rindern und Pferden hergestellt werden (Abott, 2023).

Beide Arten des Klappenersatzes haben ihre Vor- und Nachteile. So kann bei einem biologischen Ersatz auf eine dauerhafte Marcumarisierung verzichtet werden, dafür ist die Haltbarkeit auf ca. 15 Jahre beschränkt. Ein mechanischer Klappenersatz hat zwar eine längere Haltbarkeit, bedarf aber einer lebenslangen Antikoagulation mit Marcumar.

1.8 Outcome

Das Outcome nach einer Mitralklappenrekonstruktion lässt sich durch verschiedene Variablen bestimmen. Einer der dieser Arbeit zugrundeliegenden Parameter ist der sogenannten „Mean Pressure Gradient“ (MPG), einem Druckgradienten gemessen in der Einheit mmHg. Der MPG dient dazu, eine Mitralklappenstenose zu verifizieren, die nach Mitralklappenrekonstruktion mittels Anuloplastie auftreten kann. Die Schweregradbeurteilung der Mitralklappenstenose erfolgt dabei echokardiographisch mit der Messung des MPG, mittels Continuous-Wave-Doppler (CW-Doppler). Eine Mitralklappenstenose wird, entsprechend aktueller Guidelines in die vier Schweregrade

- nicht signifikant (<3 mmHg)
- leichtgradig (3–5 mmHg)
- moderat oder mittelgradig (5–12 mmHg)
- hochgradig (>12 mmHg)

eingeteilt (Hagendorff et al., 2020).

Es bleibt anzumerken, dass auch im Bereich der leichtgradigen und nicht signifikanten Stenosen (MPG Werte unter 5 mmHg) ein geringer postoperativer MPG Wert für den Erfolg der Mitralklappenrekonstruktion wünschenswert wäre.

1.9 Fragestellung

Die klinische Relevanz der eingesetzten Ringgröße bei der Anuloplastie der Mitralklappe wird bezüglich des Erfolgs der Mitralklappenrekonstruktion kontrovers diskutiert. Während manche Ärzte die eingesetzte Ringgröße als nicht so kritisch ansehen, gibt es erste Studien, in denen gezeigt wurde, dass „zu klein eingesetzte“ Ringe zu einem schlechteren Outcome bei der Mitralklappenrekonstruktion führen können (Doi et al., 2015). Doi et. al. diskutieren in ihrer Publikation „Annuloplasty Ring Size Determines Exercise-Induced Mitral Stenosis Severity after Valve Repair“, dass es eine von der Körperoberfläche (Body-Surface-Area (BSA)) des Patienten abhängige „minimale Ringgröße“ geben soll, um eine postoperative Mitralstenose zu vermeiden. Diese Daten beruhen jedoch auf 67 Patienten, wobei nur 20 Studien-teilnehmer an dem zur Bestimmung des postoperativen MPG notwendigen Stressechos teilnahmen. Die Aussagekraft dieser Studie wird daher durch die Studienzahl $n = 20$ deutlich limitiert. Sollte es jedoch tatsächlich einen Zusammenhang, zwischen BSA des Patienten und einer minimal einzusetzenden Ringgröße geben, würde das die bisherige Verfahrensweise deutlich vereinfachen. Wie bereits in Abschnitt 1.6.3 erläutert, ist die intraoperative Bestimmung der optimalen Ringgröße weder einfach noch fehlerfrei. Eine Optimierung der bisherigen Methode wäre demnach erstrebenswert.

Die dieser Arbeit zu Grunde liegenden Fragen sind demnach

- I. Führen „zu klein eingesetzte“ Ringe zu einem schlechteren Outcome, d.h. höheren postoperativen MPG Werten und damit zu einer aus-geprägteren Mitralklappenstenose?
- II. Kann mit Hilfe der BSA definiert werden, ob ein Ring „zu klein eingesetzt“ wurde?
- III. Ist es möglich, eine „Formel“ für die Mindestringgröße in Abhängigkeit des BSA Wertes des Patienten zu entwickeln, die es Chirurg*innen zukünftig ermöglicht, die minimal notwendige Ringgröße vor der Operation zu bestimmen?

Ohne an dieser Stelle zu viel vorweg zu nehmen, werden es die Untersuchungen im Rahmen dieser Dissertation ermöglichen, die drei obigen Fragen positiv zu beantworten.

2. Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Mit diesem Fachbegriff bezeichnet man in der medizinischen Forschung formal eine Studie, bei der sorgfältig dokumentierte Daten aus der Vergangenheit verwendet werden, um retrospektiv Fragen über einen bestimmten Aspekt einer Krankheit oder einer medizinischen Intervention zu beantworten. Zu Beginn einer retrospektiven Studie liegen die zu interpretierenden Daten also bereits vor (Krukemeyer & Spiegel, 2005).

Im Rahmen dieser Arbeit konnte auf einen bisher unveröffentlichten, sehr großen Datensatz mit über 1000 Patienten zurückgegriffen werden, auf dessen Details im Folgenden genauer eingegangen wird.

2.1 Datenerhebung

Über einen Zeitraum von acht Jahren, zwischen den Jahren 2009 und 2016, wurden am Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen in Bad Oeynhausen insgesamt 1424 Patienten an der Mitralklappe operiert. Die Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie unter der Leitung von Prof. Dr. med. Jan Gummert dokumentierte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Stephan Ensminger und weiteren Ärzten bei allen Patienten eine Vielzahl an prä- und postoperativen Daten. Unter anderem wurden allgemeine Daten wie Geschlecht, Geburtsdatum, Alter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI der Patienten dokumentiert, zusätzlich aber auch operationsspezifische Details wie die Operationsdauer, die eingesetzte Ringgröße und postoperative Werte des Mean-Pressure-Gradienten (MPG). Grundlage der erhobenen Daten waren die vorhandenen Krankenunterlagen.

Dieser Datensatz konnte im Rahmen dieser Arbeit genutzt werden. Die Daten wurden in einer Excel-Tabelle standardisiert aufgelistet und mit Hinblick auf die Fragestellung (siehe Abschnitt 1.9) statistisch ausgewertet.

2.2 Anuloplastierung

Die Größe des bei der Rekonstruktion der Mitralklappe eingesetzten Anuloplastie-ringes ist für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit entscheidend. Auch wenn der spezifisch eingesetzte Ringtyp dabei nicht relevant ist, sondern im Folgenden nur noch die eingesetzte Ringgröße für die Auswertung betrachtet wird, so werden zur Vollständigkeit die in dieser Studie eingesetzten Ringtypen kurz vorgestellt.

Bei den Patienten wurde entweder der Anuloplastierung *Carpentier Edwards Physio*, der *Carpentier Edwards Physio II*, der *Carpentier Edwards Myxo-ETlogix*, der *Edwards Carpentier IMR ETlogix* oder der *SJM Semi-rigid* zur Rekonstruktion der Mitralklappe eingesetzt.

Die beiden am häufigsten eingesetzten Ringe *Carpentier Edwards Physio* & *Physio II* sind in Abbildung 14 mit den unterschiedlich verfügbaren Größen exemplarisch dargestellt (Edwards, 2023). Die beiden Ringe unterscheiden sich minimal durch eine leicht abgewinkelte Halterung des Physio II Ringes, der die Sichtbarkeit und den Blickwinkel auf die Mitralklappe verbessern soll. Der Ring ist außerdem mit einer Nähmanschette versehen, die das Implantieren erleichtern soll.

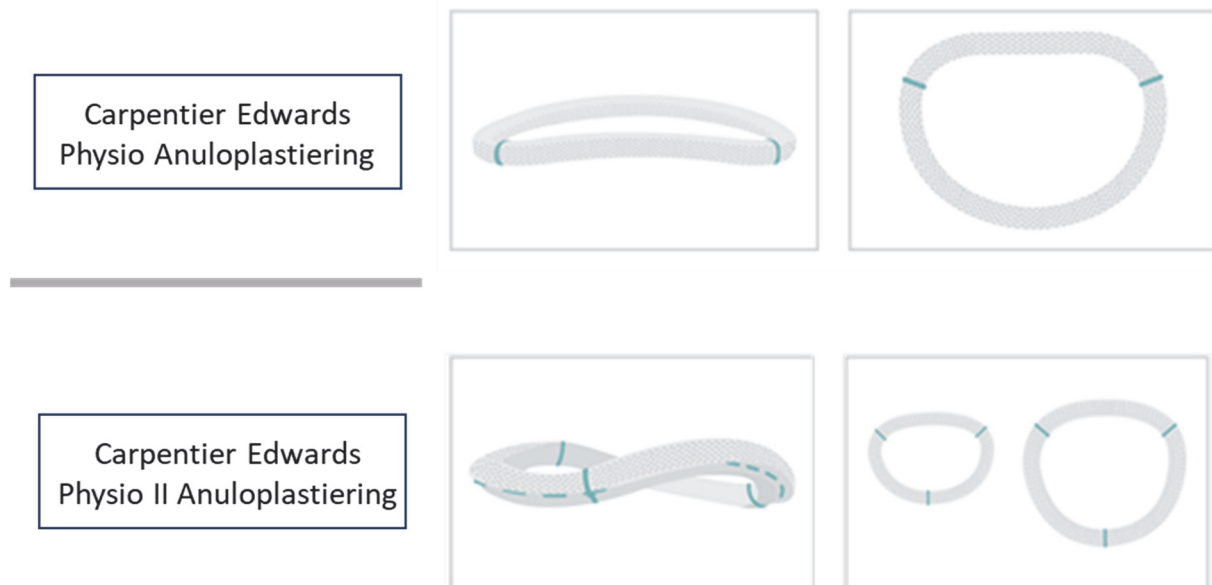


Abbildung 14: Anuloplastieringe der Firma Edwards. Die Ringe sind standardmäßig in den Größen von 26 mm, 28 mm, 30 mm, 32 mm, 34 mm, 36 mm, 38 mm, bis 40 mm Durchmesser erhältlich. Abbildung modifiziert nach (Edwards, 2023).

Ein entscheidender Schritt bei der Rekonstruktion der Mitralklappe ist schließlich das Einsetzen des Anuloplastieringes. In Abbildung 15 ist das operative Einbringen des Ringes sowohl schematisch dargestellt als auch mit einem selbst erstellten Foto während der OP am UKSH Lübeck dokumentiert. Der Ring ist bereits vom Hersteller auf einem Halter platziert. Die Implantation erfolgt dann mit Hilfe multipler U-Nähte zwischen Anulus und Ring. Anschließend wird der Ring an den vorgelegten Fäden herabgeführt und eingeknotet.

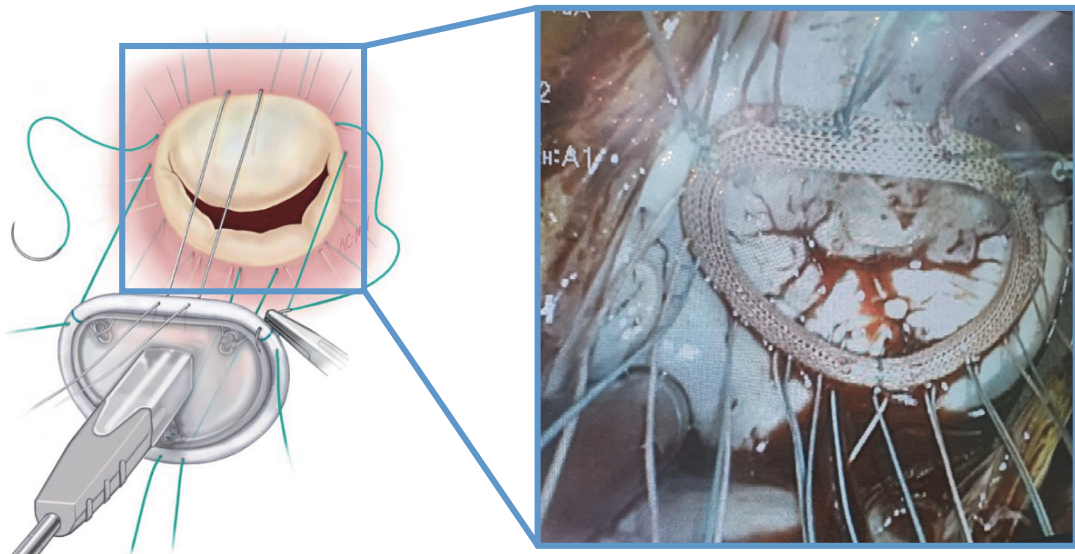


Abbildung 15: Schematische Darstellung des Einbringens eines Anuloplastieringes modifiziert nach (Carpentier, 2010) mit einem intraoperativ erstellten Foto, das den bereits eingenähten Anuloplastiering zeigt.

2.3 Body Surface Area

Zur Klassifizierung des Körpergewichtes eines Patienten in Bezug zu seiner Körpergröße wurde bereits im Jahr 1832 der Body Mass Index (BMI) von Adolphe Quetelet eingeführt und definiert (Cidrás, 2015). Der BMI wird aus den Größen Körpergewicht und Körpergröße berechnet, indem das Körpergewicht in Kilogramm durch das Quadrat der Körpergröße in Metern geteilt wird. Die Einheit des BMI ist daher kg/m^2 , der Wert wird aber meistens dimensionslos angegeben.

Ein BMI zwischen 18,5 und 24,9 gilt als normal, während ein BMI unter 18,5 als untergewichtig und ein BMI über 25 als übergewichtig angesehen wird. Auch wenn der BMI häufig als Indikator für die Gesundheit und zur Diagnostik von Adipositas genutzt wird, hat sich im Verlauf der aktuellen Studie gezeigt, dass er als Referenz für eine mögliche Bestimmung einer optimalen Ringgröße bei der Mitralklappenrekonstruktion ungeeignet ist.

Die Body Surface Area (BSA) eines Patienten scheint hier als Referenzgröße deutlich besser zu passen. Die BSA bezieht sich auf die gesamte äußere, mit Haut bedeckte Oberfläche des menschlichen Körpers. Die Berechnung des BSA beruht ebenfalls wie der BMI auf der Körpergröße und dem Gewicht des Patienten und wird in m^2 angegeben. In der Pharmakologie hat er bereits einen hohen Stellenwert bei der Dosierung von Medikamenten (mg/m^2) (Chitty et al., 2017). Dies ist zum Beispiel bei renal eliminierten Substanzen der Fall (z.B. Amoxicillin, Methotrexat). Auch in der Behandlung von Verbrennungen dient dieser Parameter dazu, eine möglichst standardisierte und präzise Angabe der prozentual betroffenen Körperoberfläche zu erhalten (Bode et al., 2022).

Die Berechnung der Body Surface Area ist deutlich komplexer als die Berechnung des BMIs, da die Körperoberfläche nur anhand empirischer Daten abgeschätzt und durch eine Formel angenähert werden kann. Zur Berechnung dieses Parameters existieren daher mehrere Formeln, dabei gibt es zwei im Folgenden vorgestellte Formeln.

Zum einen gibt es die Formel nach Du Bois (Du Bois & Du Bois, 1916):

$$BSA (m^2) = 0,007184 \cdot L^{0,725} \cdot M^{0,425}$$

mit L der Körpergröße in cm und M das Körpergewicht in kg. Diese Formel unterscheidet jedoch nicht nach Alter, wobei es jedoch bei der BSA klare Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen gibt.

Zum anderen gibt es die Formel nach Gehan & George et. al. für drei verschiedene Altersgruppen (Kinder < 5 Jahre, Kinder und Jugendliche von 5 – 19 Jahren, Erwachsene > 19 Jahre). Die für die aktuelle Studie passende Formel für Erwachsene über 19 Jahre lautet (Gehan & George, 1970):

$$BSA (m^2) = 0,01545 \cdot L^{0,54468} \cdot M^{0,46336}$$

mit L der Körpergröße in cm und M das Körpergewicht in kg.

Die beiden Berechnungsarten für die BSA unterscheiden sich minimal, beispielhaft sind in Tabelle 1 BMI, BSA_{DuBois} und BSA_{George} für zufällig ausgewählte Patientendaten aufgelistet.

Tabelle 1: Vergleich des BMI und BSA_{DuBois} und BSA_{George} für zufällige Angaben von Körpergröße und Körpergewicht

Gewicht (kg)	Körpergröße (cm)	BMI	BSA_{DuBois} (m ²)	BSA_{George} (m ²)	Differenz (%)
80	193	21.48	2.10	2.07	-1.5
63	181	19.23	1.81	1.79	-1.3
60	150	26.67	1.55	1.58	1.9
94	176	30.35	2.10	2.12	0.8
70	170	24.22	1.81	1.81	0.3
61	162	23.24	1.65	1.66	0.6
60	172	20.28	1.71	1.70	-0.5
71	171	24.28	1.83	1.83	0.2
80	184	23.63	2.03	2.02	-0.7
92	189	25.76	2.19	2.18	-0.6
60	152	25.97	1.56	1.59	1.7
67	167	24.02	1.75	1.76	0.4
107	200	26.75	2.44	2.41	-1.0
68	170	23.53	1.79	1.79	0.2
90	194	23.91	2.22	2.19	-1.2
90	188	25.46	2.17	2.15	-0.6
75	164	27.89	1.82	1.84	1.2
62	171	21.20	1.73	1.72	-0.3

Die beiden BSA Werte unterscheiden sich trotz der unterschiedlichen Berechnung um weniger als zwei Prozent, daher wird für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Klassifizierung des Körpergewichtes eines Patienten in Bezug zu seiner Körpergröße die „aktuellere“ Formel von Gehan & George lautet (Gehan & George, 1970) für die Berechnung der BSA angewandt.

2.4 Statistik

In wissenschaftlichen Arbeiten ist eine statistische Analyse der zentrale Schritt, um eine Fragestellung (Hypothese) beantworten zu können. Für die hier zu Grunde liegenden Fragestellungen waren zunächst die Patientenparameter Körpergröße und Körpergewicht der Studienteilnehmer als Ausgangswerte zu analysieren, sowie die eingesetzten Ringgrößen und deren Einfluss auf die postoperativen MPG-Werte statistisch zu vergleichen und zu interpretieren. Es wurden zunächst in Microsoft Excel arithmetische Mittelwerte gebildet und die Standardabweichung als Maß für die Streubreite der Werte berechnet. Die Werte wurden zur besseren Übersicht auf zwei Kommastellen auf- oder abgerundet.

Die statistischen Analysen erfolgten dann mit Hilfe der Software Origin Lab. Zur Ermittlung signifikanter Unterschiede wurde eine Varianzanalyse (englisch analysis of variance, kurz ANOVA) durchgeführt. Zum Vergleich zweier Stichproben aus der Studie (z.B.

unterschiedliche Ringgrößen und deren post-MPG Werte) wurde in Origin ein paarweises Vergleichsdiagramm als Tukey-Test durchgeführt. Der Tukey-Test ist ein einstufiges Mehrfachvergleichsverfahren und ein statistischer Test (Hilgers et al., 2019). Das Verfahren kann verwendet werden, um die Mittelwerte zweier Verteilungen zu finden und zu prüfen, ob sich diese signifikant unterscheiden. Dabei wurden folgende Signifikanzniveaus zur Beurteilung herangezogen: $p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**) und $p < 0.001$ (***). Der p-Wert gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit das gemessene Ergebnis der Stichprobe zustande gekommen sein könnte, falls die Nullhypothese stimmt. Die Wahrscheinlichkeit, dass es die gleiche Verteilung ist, beträgt also bei einem Signifikanzniveau $p < 0.001$ weniger als 0.1 %. Umgekehrt bedeutet dies also bei einem Vergleich zweier Stichproben mit dem Signifikanzniveau $p < 0.001$, dass sich die beiden Stichproben mit der Wahrscheinlichkeit 99.9 % unterscheiden. Je kleiner also der p-Wert, umso signifikanter ist der Unterschied der Stichproben.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die statistische Analyse durch einen Boxplot der Daten dargestellt. Ein Boxplot (oder auch *Box-and-Whisker-Plot*) ist eine statistische Grafik, die auf anschauliche Art und Weise die Verteilung von Daten darstellt. Abbildung 16 stellt einen solchen Boxplot beispielhaft dar.

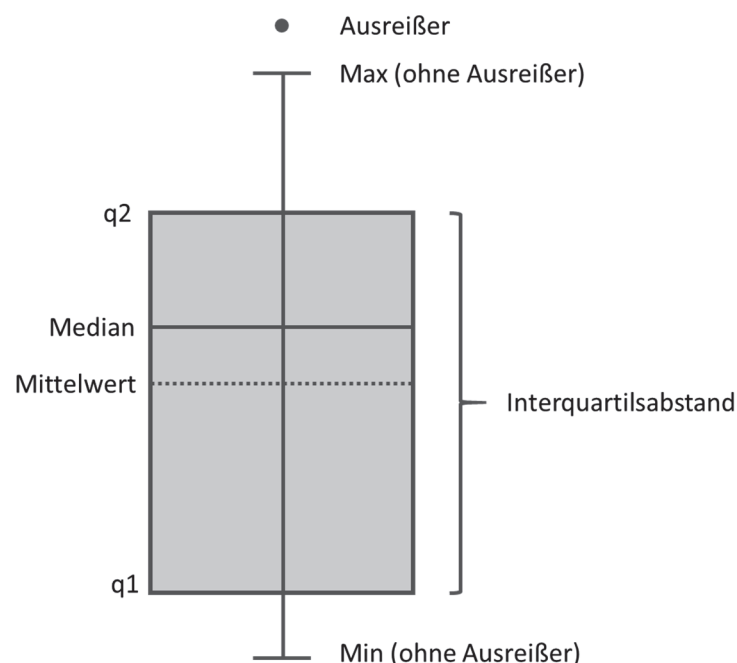


Abbildung 16: Beispielhafter Boxplot (Box-and-Whisker-Plot) zur Erläuterung der grafisch dargestellten Daten aus der statistischen Analyse. Abbildung modifiziert nach (Hilgers et al., 2019)

Der Boxplot zeigt eine Vielzahl statistischer Größen einer Stichprobe. Er besteht aus einer Box, in der die mittleren 50 Prozent aller Daten liegen, und so den Bereich des Interquartilsabstands definiert. Die obere und untere Grenze des Boxplots wird durch das

25. (q1) bzw. 75. Perzentil (q3) der Daten bestimmt. Zwei weitere Linien (Whiskers) gehen bis zu dem letzten Punkt, der noch in dem 1,5-fachen des Interquartilsabstandes liegt. Datenpunkte, die weiter außerhalb liegen, werden als Ausreißer dargestellt.

Der Median (50. Perzentil, auch Zentralwert genannt) wird durch eine vertikale, durchgezogene Linie in der Box dargestellt. Der Median trennt die Verteilung so, dass 50% der Daten kleiner als der Median sind und 50% sind größer. Der Mittelwert als vertikale, gestrichelte Linie innerhalb des Boxplots gibt das arithmetische Mittel der Verteilung an.

Bei der statistischen Analyse der Daten im Rahmen dieser Arbeit wird neben dem Signifikanzniveau meist das arithmetische Mittel der beiden Verteilungen miteinander verglichen.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Der ausgewertete Datensatz beinhaltet 1424 Patienten, die zwischen 2009 und 2017 eine Mitralklappenrekonstruktion erhielten. Innerhalb des Studienzeitraums über acht Jahre wurden insgesamt 960 Männer (67,4 Prozent) an der Mitralklappe operiert. Von diesen konnte bei 840 Patienten (85,8 Prozent) die Mitralklappe minimalinvasiv rekonstruiert werden, 120 Patienten (14,2 Prozent) wurden offen chirurgisch behandelt. Im gleichen Zeitraum wurden 464 Frauen (32,6 Prozent) operiert, 383 Patientinnen (82,5 Prozent) davon minimalinvasiv und 81 Patientinnen (17,5 Prozent) offen chirurgisch. Die unterschiedlichen Operationsverfahren wurden bereits in Abschnitt 1.6 erläutert und werden im Folgenden nicht mehr unterschieden.

Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Eingriffes war 60,7 Jahre, die durchschnittlichen Werte für Körpergröße, -gewicht und BMI waren 175 cm, 79,1 kg und 25,7 kg/m². Tabelle 2 fasst die demografischen Daten der Patienten der Studie tabellarisch zusammen.

Tabelle 2: Übersicht der demografischen Patientendaten der Studie

Patientendaten		
Patientenanzahl Gesamt	1424	
Geschlecht	960 ♂	464 ♀
Alter [Jahre]	60,7 ± 12,5	
Körpergröße [cm]	175,0 ± 9,9	
Körpergewicht [kg]	79,1 ± 15,0	
BMI	25,7 ± 4,0	

Die demographischen Daten erlauben zusätzlich eine Auswertung geschlechtsspezifischer Unterschiede in Bezug auf den Zeitpunkt der Mitralklappenrekonstruktion. Zur Untersuchung, ob sich bei der vorliegenden Studie der Operationszeitpunkt für Männer und Frauen unterscheidet, wurden die Patientendaten zunächst nach Männern (n = 960) und Frauen (n = 464) getrennt ausgewertet und die Altersverteilung in einem Histogramm dargestellt.

Die Verteilung ist in Abbildung 17 grafisch dargestellt und vermittelt bereits den ersten Eindruck, dass die Mitralklappenrekonstruktion bei Frauen tatsächlich später stattgefunden hat als bei Männern. Auch die Mittelwerte der jeweiligen Verteilungen zeigen einen Unterschied: Das durchschnittlichen Alter der Männer betrug 59,1 Jahre, das durchschnittliche Alter der Frauen 64,1 Jahre. Die Männer sind daher im Schnitt zum Zeitpunkt der Operation 5 Jahre jünger als die Frauen.

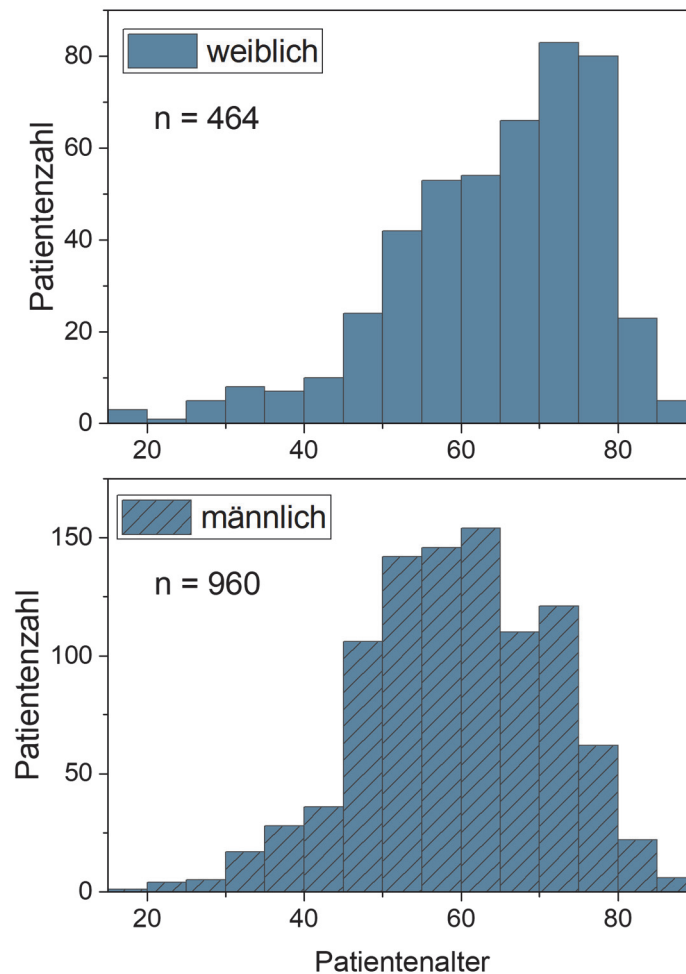


Abbildung 17: Histogrammdarstellung des Patientenalters bei der Mitralklappenrekonstruktion in der aktuellen Studie (n = 1424) getrennt nach Geschlecht. Die Männer (n = 960) sind zum OP-Zeitpunkt jünger als die Frauen (n = 464).

Auch wenn die grafische Darstellung in Abbildung 17 und das arithmetische Mittel bereits einen geschlechterspezifischen Unterschied des Zeitpunktes der Mitralklappenrekonstruktion zeigen, bleibt zu prüfen, ob dieser Unterschied tatsächlich signifikant ist.

Dazu wurden die Daten in Origin übertragen und ein paarweises Vergleichsdiagramm als Tukey-Test durchgeführt (siehe 2.3). Die statistische Analyse ist in Abbildung 18 als Boxplot grafisch dargestellt.

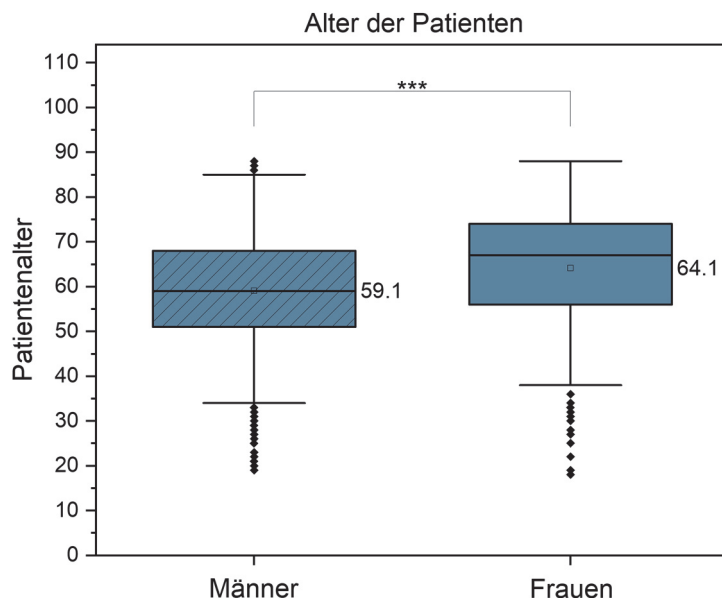


Abbildung 18: Signifikanter Unterschied des Alters von Männer und Frauen die eine Mitralklappenrekonstruktion erhielten $p < 0.001$ (***) .

Die beiden statistisch untersuchten Gruppen (Männer $59,1 \pm 11,9$ Jahre vs. Frauen $64,1 \pm 13,0$ Jahre) unterscheiden sich in ihrem Alter zum OP Zeitpunkt auf dem höchsten Signifikanzniveau von $p < 0.001$ (***) .

3.2 Eingesetzter Anuloplastierung und Operationszeit

Die Studiendaten wurden zunächst in Bezug auf den eingesetzten Ringtyp untersucht. Bei 551 Patienten (38,7 Prozent) wurde der Anuloplastierung *Carpentier Edwards Physio* zur Rekonstruktion der Mitralklappe eingesetzt. Der *Carpentier Edwards Physio II* wurde 798 mal (56,0 Prozent) und der *Carpentier Edwards Myxo-ETlogix* Ring wurde 49 mal (3,5 Prozent) verwendet. Der *Edwards Carpentier IMR ETlogix* wurde 23 mal (1,6 Prozent) eingesetzt und 3 mal (0,2 Prozent) wurde ein *SJM Semi-rigid Ring* genutzt.

In Summe wurden in der aktuellen Studie die beiden Ringe *Carpentier Edward Physio & Physio II* am häufigsten genutzt. Diese beiden Ringe wurden in knapp 95 Prozent aller untersuchten Mitralklappenrekonstruktionen eingesetzt.

Bezüglich der eingesetzten Ringgröße wurde der Ring mit 32 mm Durchmesser am häufigsten eingesetzt ($n = 438$), die durchschnittliche Ringgröße über alle Studienteilnehmer gemittelt betrug 32,9 mm im Durchmesser. Die Anzahl der jeweils eingesetzten Ringgrößen ist für alle Patienten in Abbildung 19 zusammenfassend grafisch dargestellt.

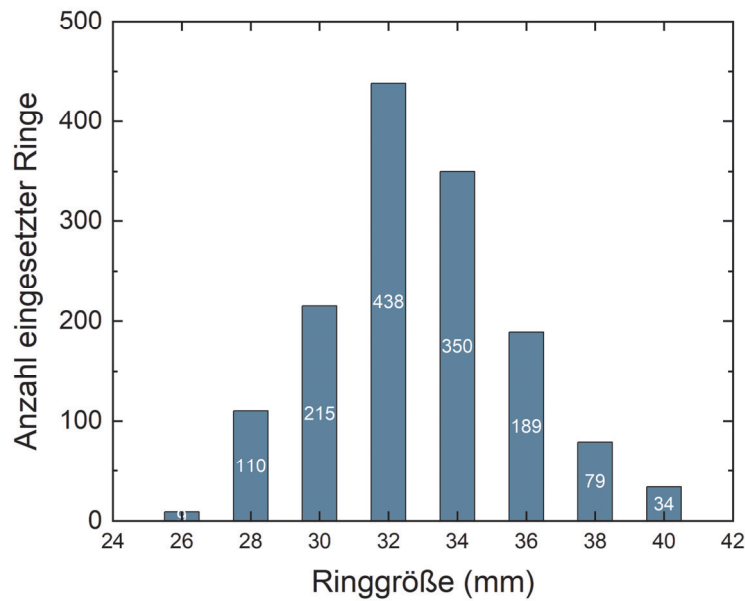


Abbildung 19: Anzahl der eingesetzten Ringgrößen für alle Studienteilnehmer. Es wurden Ringe von 26 mm Durchmesser bis 40 mm Durchmesser eingesetzt.

Die Studiendaten beinhalten auch die jeweilige Operationsdauer. Diese Daten sind eher für die Gesamtkosten der Operation als für den Erfolg der Mitralkappen-rekonstruktion relevant. Insgesamt dauerte der operative Eingriff über alle Studienteilnehmer gemittelt knapp 3 ½ Stunden (205,5 Minuten), wovon knapp 2 ½ Stunden Bypasszeit und knapp 85 Minuten Aortenklammzeit waren. Tabelle 3 fasst die allgemein operativen Daten nochmals genauer zusammen.

Tabelle 3: Operative Daten

Operative Daten	
Durchschnittliche Schnitt-Naht-Zeit [min]	205,5
Durchschnittliche Bypass Zeit [min]	148,9
Durchschnittliche Aortenklammzeit [min]	84,5

Besonders zeitintensiv ist dabei die eigentliche Rekonstruktion der Mitralklappe einschließlich des Einsetzens des Anuloplastieringes. Die Größe des einzusetzenden Anuplastieringes wird dabei intraoperativ bestimmt.

3.3 Eingesetzte Ringgröße in Abhängigkeit der Body-Surface-Area

Die im Rahmen der Mitralklappenrekonstruktion eingesetzte Ringgröße wird mit Hilfe eines Sizers intraoperativ bestimmt und hängt auf natürliche Weise von der Größe des Herzens des Patienten ab. Dementsprechend liegt die Vermutung nahe, dass „große“ Menschen auch ein „großes“ Herz besitzen und daher einen „großen“ Ring eingesetzt bekommen. Als Maß für die Größe eines Menschen dient dabei wie in Kapitel 2.3 erläutert die Body-Surface-Area (BSA).

Aus den vorliegenden Patientendaten wurde daher zunächst der BSA Wert entsprechend der in Kapitel 2.3 erläuterten Formel berechnet. Dann wurde für die jeweils bei der Mitralklappenrekonstruktion eingesetzte Ringgröße der mittlere BSA-Wert dieser Patientengruppe und deren Standardabweichung bestimmt. Diese Daten sind in Abbildung 20 grafisch dargestellt und in Tabelle 4 zusammengefasst.

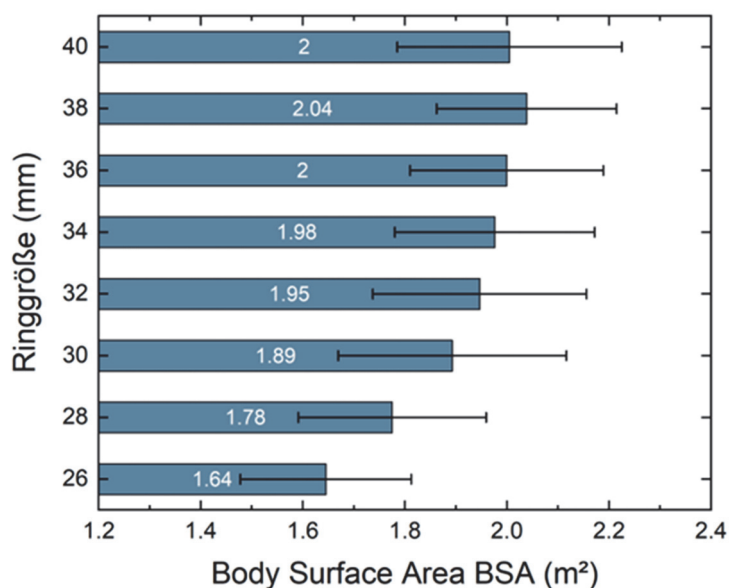


Abbildung 20: Grafische Darstellung der in dieser Studie ausgewerteten Patientendaten in Bezug zu der bei der Mitralklappenrekonstruktion eingesetzten Ringgröße [mm] in Abhängigkeit der Body Surface Area (BSA) [m²].

Tabelle 4: Tabellarische Darstellung der in dieser Studie ausgewerteten Patientendaten in Bezug zu der bei der Mitralklappenrekonstruktion eingesetzten Ringgröße [mm] in Abhängigkeit der Body Surface Area (BSA) [m²] einschließlich der Standardabweichung.

Ringgröße (mm)	Anzahl Patienten	BSA Mittelwert (m ²)	BSA Standardabweichung (m ²)
26	9	1.64	0.17
28	110	1.78	0.18
30	215	1.89	0.22
32	438	1.95	0.21
34	350	1.98	0.20
36	189	2.00	0.19
38	79	2.04	0.18
40	34	2.00	0.22

Abbildung 20 und Tabelle 4 zeigen, dass Patienten, die einen kleinen Ring im Bereich von 26 – 32 mm Ringdurchmesser erhielten, auch eine kleinere BSA als die Patienten mit größeren Ringdurchmessern hatten. In diesem Bereich von 26 mm bis 32 mm steigt der BSA-Wert mit steigender Ringgröße von 1,64 m² auf 1,95 m² um 18,9 Prozent an. Ab einer Ringgröße von 34 mm geht der Anstieg der BSA jedoch nicht mehr weiter und die BSA-Werte liegen nahezu konstant zwischen 1,98 m² und 2,04 m².

Zur genaueren Analyse der Signifikanzen wurden die Daten der Ringgröße und des BSA Wertes in Origin übertragen und jeweils paarweise Vergleichsdiagramme erstellt sowie ein Tukey-Test durchgeführt (siehe Abschnitt 2.4). Die statistische Analyse mit den Mittelwerten und Signifikanzen zwischen den einzelnen Ringgrößen ist für die Ringgrößen 26 – 32 mm in Abbildung 21 jeweils als Boxplot grafisch dargestellt.

Es ergeben sich signifikante Zusammenhänge zwischen eingesetzter Ringgröße und Body-Surface-Area der Patienten. Je größer die eingesetzte Ringgröße bei der Mitralklappenrekonstruktion war, desto höher war auch der BSA-Wert des Patienten; mit einem Signifikanzniveau von bis zu $p < 0.001$ (***)). Bei den Ringgrößengruppen über 34 mm sind keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen Ringgröße und BSA nachweisbar.

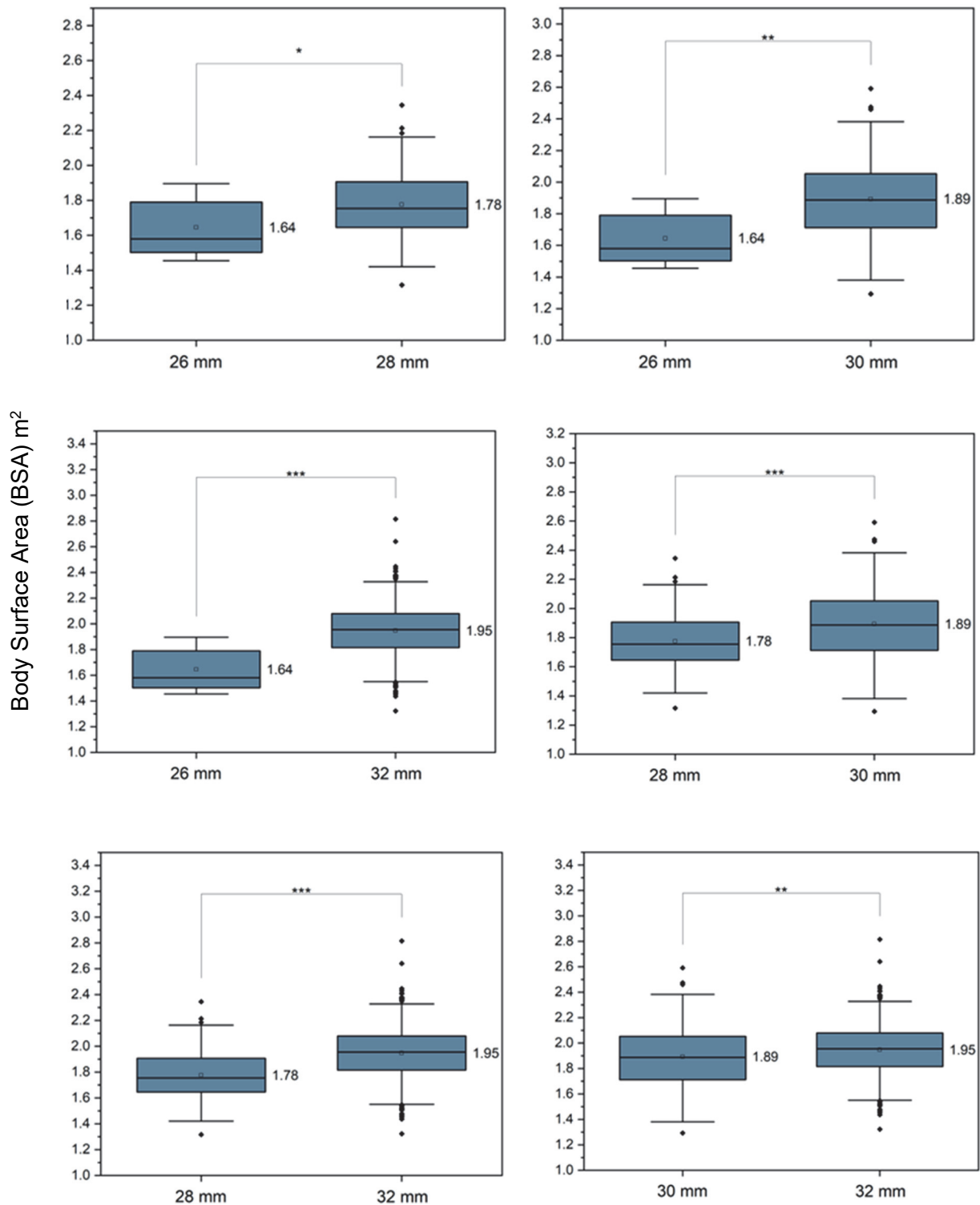


Abbildung 21: Boxplots zur Darstellung der signifikanten Unterschiede des BSA-Wertes in Abhängigkeit der bei der Mitralklappenrekonstruktion eingesetzten einzelnen Ringgrößen im Bereich 26 – 32 mm. Signifikanzniveaus $p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**), $p < 0.001$ (***). Es ist klar erkennbar, je größer der Ring, umso höher ist der BSA-Wert des Patienten.

3.4 Postoperativer Mean Pressure Gradient in Abhängigkeit der eingesetzten Ringgröße

In dem vorigen Abschnitt konnte gezeigt werden, dass Patienten, die im Rahmen der Mitralklappenrekonstruktion einen größeren Ring eingesetzt bekamen, auch eine größere Körperoberfläche (BSA-Wert) hatten. Es muss nun untersucht werden, inwieweit die eingesetzte Ringgröße für die Mitralklappenrekonstruktion überhaupt klinisch relevant ist.

Ein zu klein eingesetzter Ring kann Auswirkungen auf die postoperative Hämodynamik haben (Kawamoto et al., 2016). Zur Charakterisierung der postoperativen Hämodynamik wird in der aktuellen Studie (siehe Abschnitt 1.8) der postoperative Mean-Pressure-Gradient (MPG) zu Grunde gelegt. Je höher der MPG-Wert ist, umso wahrscheinlicher ist eine Stenose und mögliche klinische Komplikationen.

Um zu untersuchen, ob der postoperative MPG-Wert von der eingesetzten Ringgröße abhängt, wurde für die im Rahmen dieser Studie bei der Mitralklappenrekonstruktion eingesetzte Ringgröße zunächst der mittlere post-MPG Wert und dessen Standardabweichung bestimmt. Tabelle 5 fasst die Ringgröße, die Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe, den postoperativen mittleren MPG-Wert und dessen Standardabweichung zusammen. In Abbildung 22 ist dieser Zusammenhang nochmals grafisch dargestellt. Da nicht für alle Patienten die post-MPG Werte vorhanden waren, reduziert sich die Gesamtzahl der Studienteilnehmer auf $n = 1082$.

Tabelle 5: Auswirkung der bei der Mitralklappenrekonstruktion eingesetzten Ringgröße auf den postoperativen Mean-Pressure-Gradienten (Post MPG). ($n = 1082$)

Ringgröße (mm)	Anzahl Patienten	Post MPG (mmHg)	Post MPG Standardabweichung (mmHg)
26	6	4.13	1.37
28	82	3.80	1.29
30	159	3.68	1.22
32	339	3.52	1.24
34	266	3.18	1.03
36	145	2.90	1.02
38	58	2.94	1.22
40	27	2.63	1.10

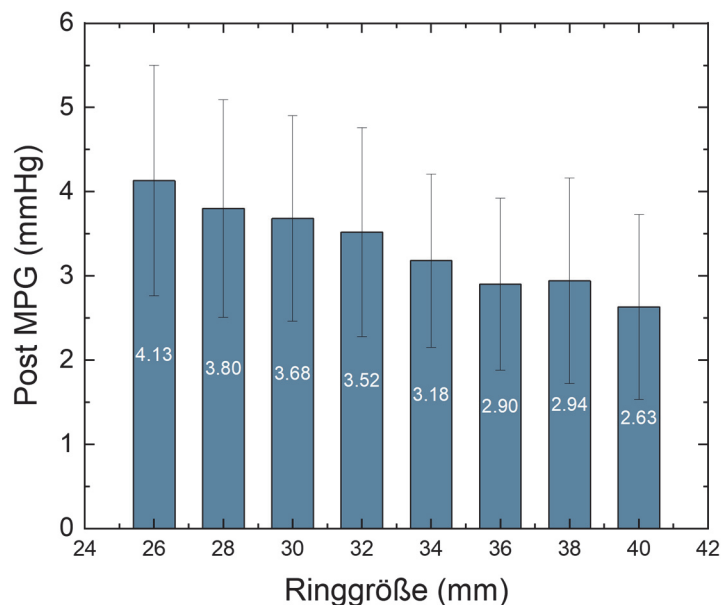


Abbildung 22: Abhängigkeit des postoperativen Mean-Pressure-Gradienten (Post MPG) von der bei der Mitralklappenrekonstruktion eingesetzten Ringgröße. ($n = 1082$)

In der grafischen Darstellung in Abbildung 22 ist bereits ein Trend erkennbar: Je größer die eingesetzte Ringgröße, umso geringer ist der postoperative MPG-Wert. Dieser fällt von 4,13 mmHg bei minimaler Ringgröße (26 mm Durchmesser) auf 2,63 mmHg bei maximaler Ringgröße (40 mm Durchmesser). Es fällt allerdings auch auf, dass die Abhängigkeit des post MPG-Wertes von der Ringgröße im Bereich 26 -32 mm Durchmesser nicht so ausgeprägt ist, hier fällt der mittlere post MPG-Wert nur um 0,61 mmHg (von 4,13 mmHg auf 3,52 mmHg), wobei die Standardabweichungen mit $\pm 1,37$ mmHg bzw. $\pm 1,24$ mmHg einen deutlich größeren Bereich abdecken. Es ist daher zu überprüfen, ob der beobachtete Trend überhaupt signifikant ist.

Zur Untersuchung der Signifikanzen wurden die Daten der eingesetzten Ringgröße und des entsprechenden post MPG-Wertes in Origin übertragen und jeweils paarweise Vergleichsdiagramme als Boxplot erstellt. Dabei wurden zunächst sämtliche Kombinationen unterschiedlicher Ringgrößen im Bereich 26 -32 mm Durchmesser miteinander verglichen.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 23 und Abbildung 24 zusammengefasst. Es kann für die bei der Mitralklappenrekonstruktion eingesetzten Ringgrößen zwischen 26 mm und 32 mm kein signifikanter Zusammenhang mit dem postoperativen MPG-Wert nachgewiesen werden.

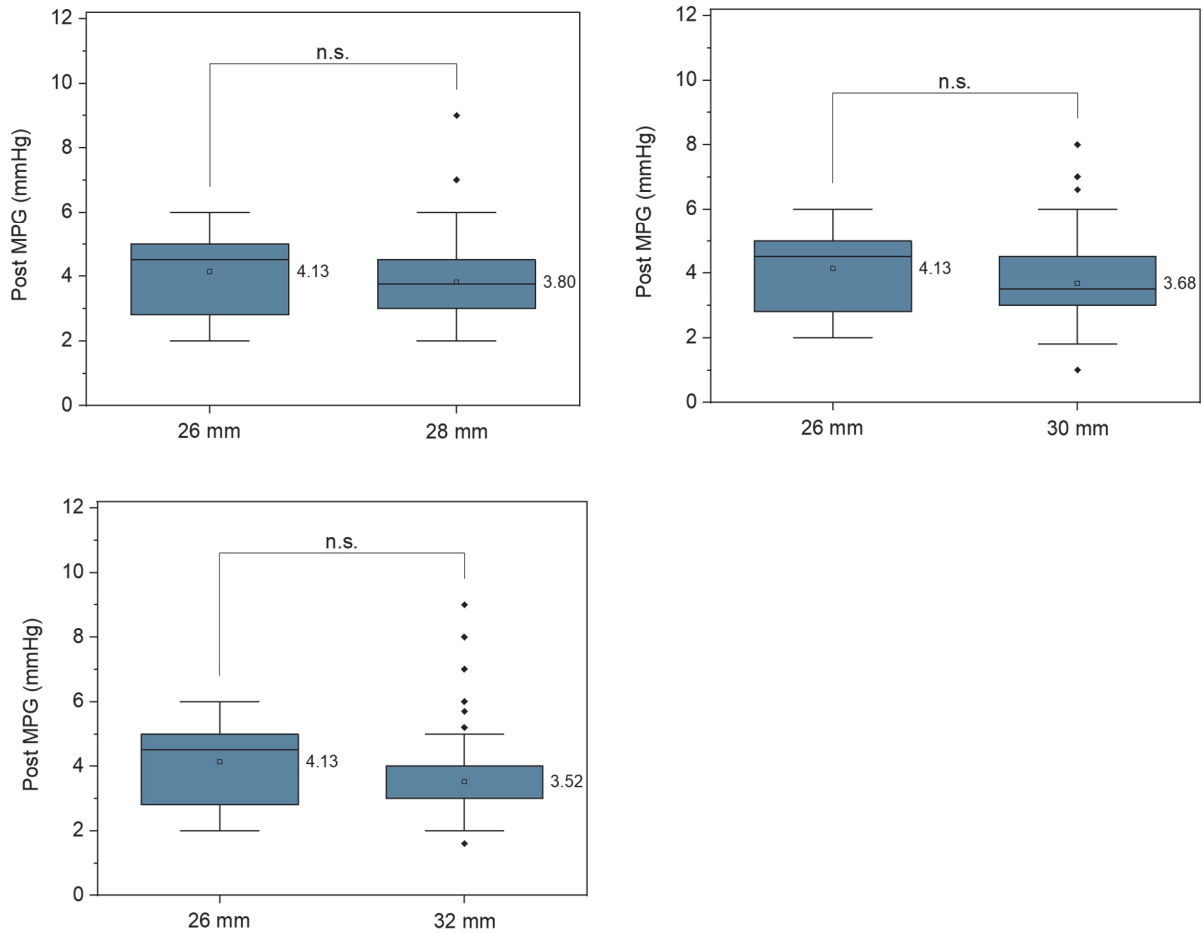


Abbildung 23: Boxplots zur Untersuchung der signifikanten Unterschiede des post MPG-Wertes in Abhängigkeit der bei der Mitralklappenrekonstruktion eingesetzten Ringgröße. Verglichen wurde die 26 mm Ringgröße mit 28 mm, 30 mm und 32 mm. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied. (n.s. = nicht signifikant)

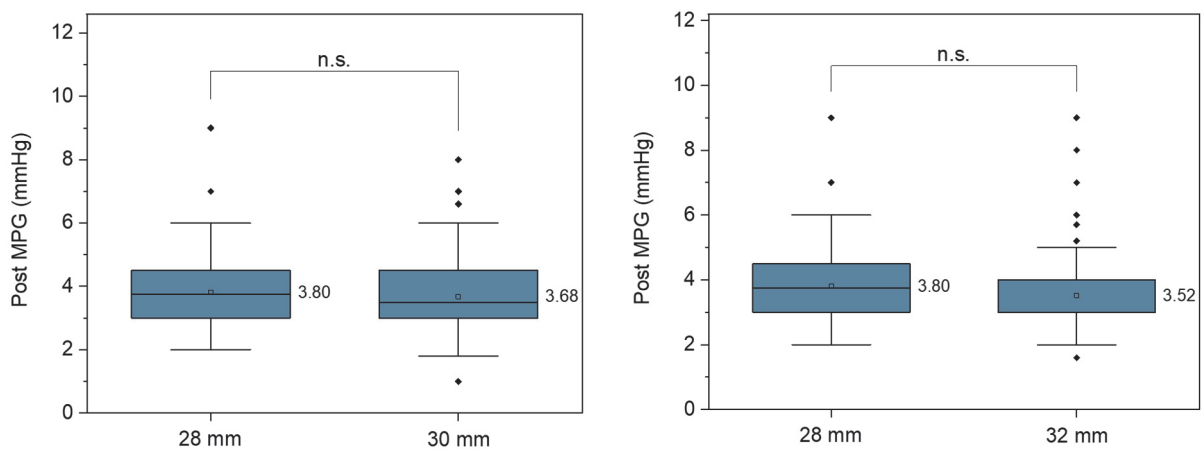


Abbildung 24: Boxplots zur Untersuchung der signifikanten Unterschiede des post MPG-Wertes in Abhängigkeit der bei der Mitralklappenrekonstruktion eingesetzten Ringgröße. Verglichen wurde die 28 mm Ringgröße mit 30 mm und 32 mm. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied. (n.s. = nicht signifikant)

Der in Abbildung 22 beobachtete Trend, dass der postoperative MPG-Wert mit steigender Ringgröße abnimmt, wird erst im Vergleich zu den größeren Ringgrößen über 32 mm Durchmesser signifikant.

Der statistische Vergleich der post MPG-Werte von 26 mm Ringgröße zu 34 - 40 mm Ringgröße ist in Abbildung 25 als jeweiliger Boxplot zusammengefasst. Abbildung 26 zeigt den statistischen Vergleich der post MPG-Werte von 28 mm Ringgröße zu 34 - 40 mm Ringgröße. Dabei kann ein signifikanter Unterschied mit einem Signifikanzniveau von bis zu $p < 0.001$ (***) nachgewiesen werden.

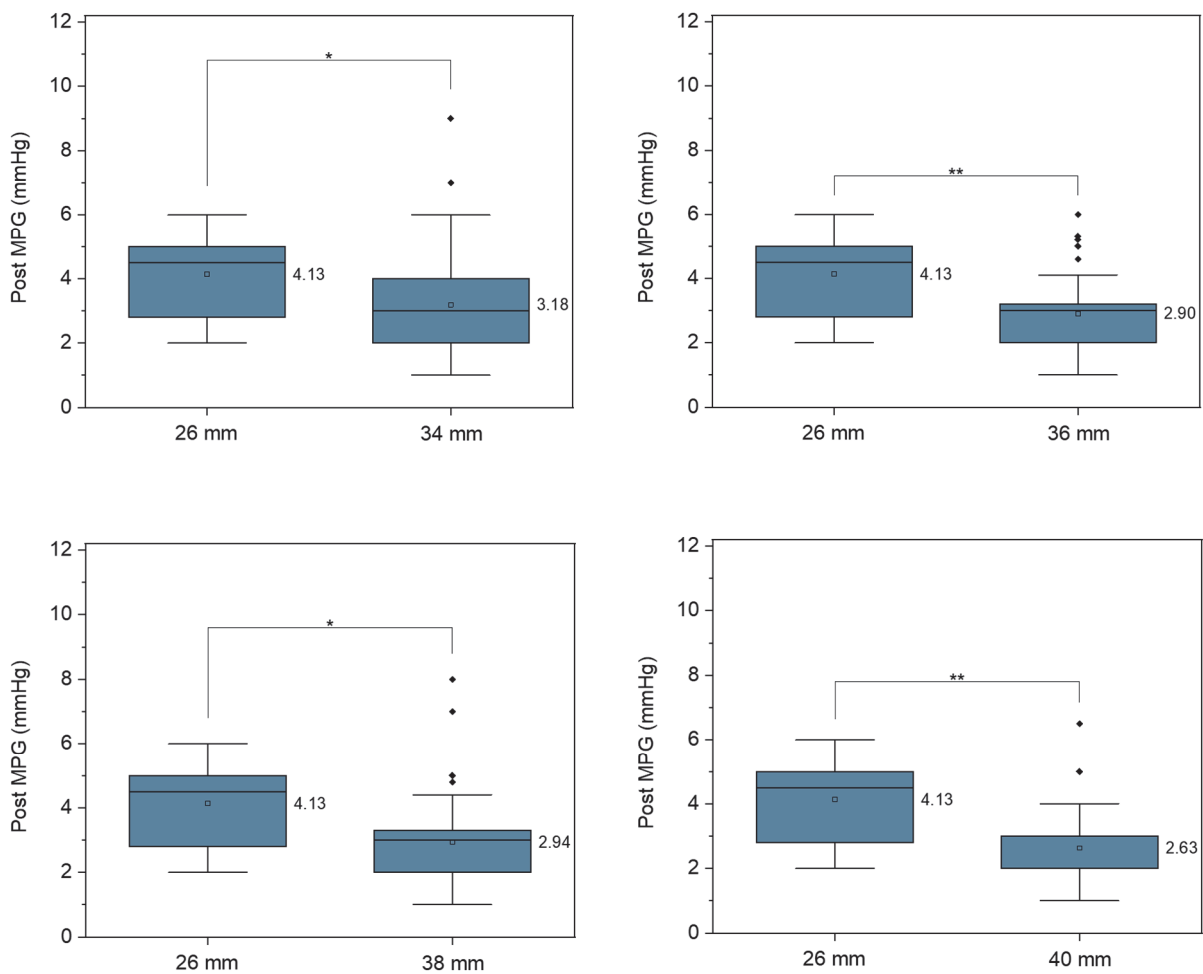


Abbildung 25: Boxplots zur Untersuchung der signifikanten Unterschiede des post MPG-Wertes in Abhängigkeit der bei der Mitralklappenrekonstruktion eingesetzten Ringgröße. Verglichen wurde die 26 mm Ringgröße mit 34 mm, 36 mm, 38 mm und 40 mm. Der Abfall des post MPG-Wertes mit steigender Ringgröße ist in alle Fällen signifikant ($p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**), $p < 0.001$ (***)).

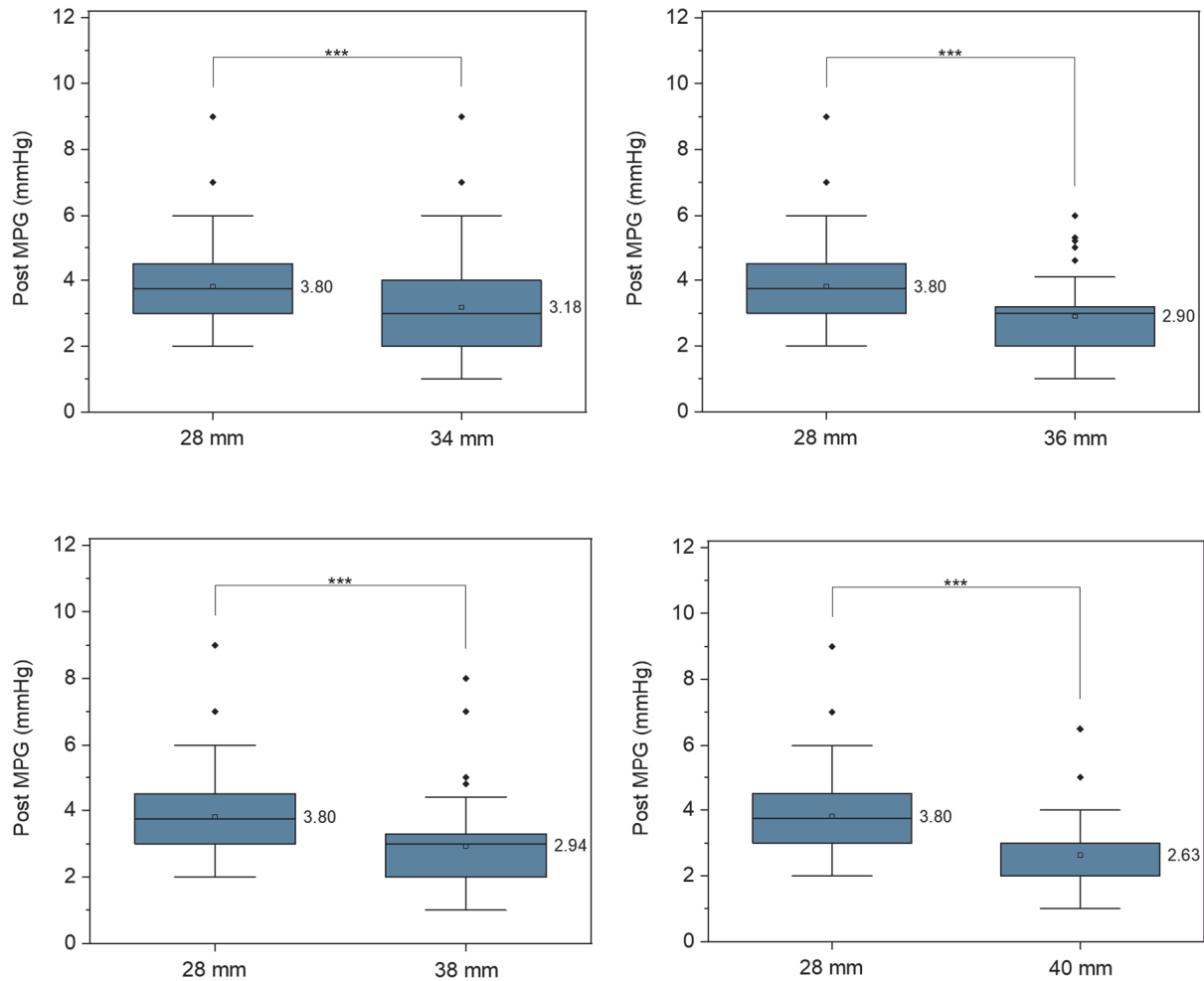


Abbildung 26: Boxplots zur Untersuchung der signifikanten Unterschiede des post MPG-Wertes in Abhängigkeit der bei der Mitralklappenrekonstruktion eingesetzten Ringgröße. Verglichen wurde die 28 mm Ringgröße mit 34 mm, 36 mm, 38 mm und 40 mm. Der Abfall des post MPG-Wertes mit steigender Ringgröße ist in alle Fällen signifikant ($p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**), $p < 0.001$ (***)).

Der Vergleich zwischen den bei der Mitralklappenrekonstruktion eingesetzten kleinen Ringgrößen (26 mm und 28 mm) und großen Ringgrößen (34 mm - 40 mm) liefert daher einen signifikanten Zusammenhang mit dem postoperativen Mean Pressure Gradienten. Die kleineren Ringe führen zu einem höheren post-MPG Wert.

3.5 Fehlanpassung der Ringgröße

Die Untersuchung der Auswirkung einer möglichen Fehlanpassung der bei der Mitralklappenrekonstruktion eingesetzten Ringgröße auf den postoperativen Mean Pressure Gradienten orientiert sich an der Vorgehensweise in der Publikation von Doi et. al. (Doi et al., 2015). In der kontrovers diskutierten Publikation „Annuloplasty Ring Size Determines Exercise-Induced Mitral Stenosis Severity after Valve Repair“ wurde behauptet, dass es eine von der Body-Surface-Area des Patienten abhängige „minimale Ringgröße“ geben soll, um eine Mitralklappenstenose zu vermeiden. Im Originaltext heißt es dazu (Doi et al., 2015):

„Patients are occasionally encountered with high mitral pressure gradients after mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation (MR), despite the use of a 'truesized' ring”

Ein erhöhtes Risiko für eine Mitralklappenstenose wurde dabei wie in der aktuellen Studie über einen erhöhten post MPG-Wert definiert.

Im Rahmen der Auswertung der aktuellen Studie werden die Ergebnisse nachfolgend in direktem Zusammenhang mit den Ergebnissen von Doi et. al. dargestellt, so dass diese zunächst kurz vorgestellt werden. Tabelle 6 listet die von Doi et. al. definierte minimale Ringgröße in Abhängigkeit der BSA des Patienten auf, Abbildung 27 stellt die Abhängigkeit zur besseren Übersicht nochmals grafisch dar (Doi et al., 2015).

Tabelle 6: „Minimale Ringgröße“ bei der Mitralklappenrekonstruktion in Abhängigkeit der Patienten-BSA zur Vermeidung einer Mitralklappenstenose. Daten aus (Doi et al., 2015).

BSA (m ²)	Ringgröße (mm)
1,4	28
1,5	30
1,6	30
1,7	32
1,8	32
1,9	34
2,0	34
2,1	34
2,2	36
2,3	36

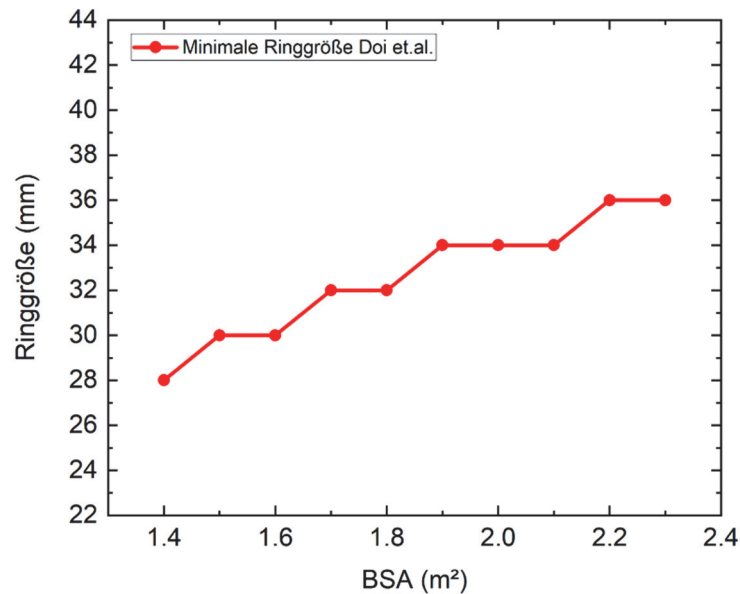


Abbildung 27: Grafische Darstellung der „minimalen Ringgröße“ bei der Mitralklappenrekonstruktion in Abhängigkeit der Patienten-BSA zur Vermeidung einer Mitralklappenstenose. Daten aus (Doi et al., 2015).

Die grafische Darstellung in Abbildung 27 zeigt deutlich: Je größer die BSA des Patienten, umso größer ist laut Doi et. al. die notwendige, minimale Ringgröße. Dies deckt sich mit der Grundidee, dass „große“ Menschen für die Rekonstruktion der Mitralklappe auch einen großen Anuloplastierung benötigen.

Abbildung 28 stellt die Grenzwerte von Doi et. al. zusammen mit den in der aktuellen Studie eingesetzten Ringgrößen für die jeweiligen Mittelwerte der Body Surface Daten (aus Tabelle 6) grafisch dar.

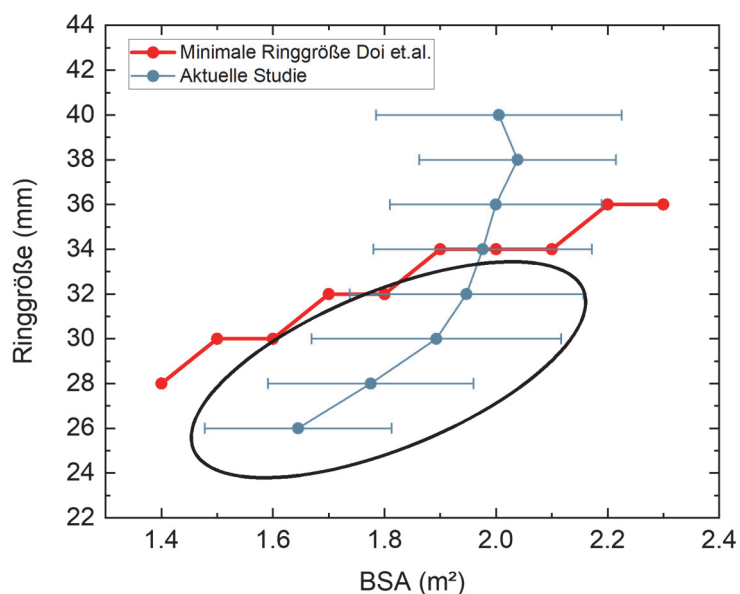


Abbildung 28: Grafische Darstellung der „minimalen Ringgröße“ in Abhängigkeit der Patienten-BSA von Doi et. al. (Doi et al., 2015) im Vergleich zu den Daten der hier vorliegenden Studie.

Entsprechend Abbildung 28 sollten streng genommen alle im Mittel eingesetzten Ringgrößen unterhalb der postulierten Grenzwerte von Doi et. al. (rote Linie) zu einem erhöhten Risiko für eine Mitralklappenstenose führen. Dies betrifft also die Patienten mit einer kleinen, eingesetzten Ringgröße von 26 mm, 28 mm und 30 mm Durchmesser (schwarz markierter, eingekreister Bereich in Abbildung 28). Da sich das erhöhte Risiko einer Mitralklappenstenose durch erhöhte post MPG-Werte zeigen sollte, sollten die Ringgrößen unterhalb der Grenzwerte also zu höheren Druckwerten führen. Genau dies zeigte sich tendenziell bereits bei den in Abbildung 22 dargestellten Ergebnissen, bei denen höhere post MPG-Werte für die kleinen Ringgrößen beobachtet werden konnten. Diese waren aber im Rahmen der Mittelwertbildung über alle Patienten, die unabhängig von ihrem BSA-Wert die gleiche Ringgröße eingesetzt bekamen, nicht signifikant. Betrachtet man diesen Sachverhalt genauer und verzichtet dabei auf die Bildung des Mittelwertes, so ergibt sich die folgende Grafik, in der alle Patienten aus der aktuellen Studie mit ihrer BSA und der eingesetzten Ringgröße dargestellt sind.

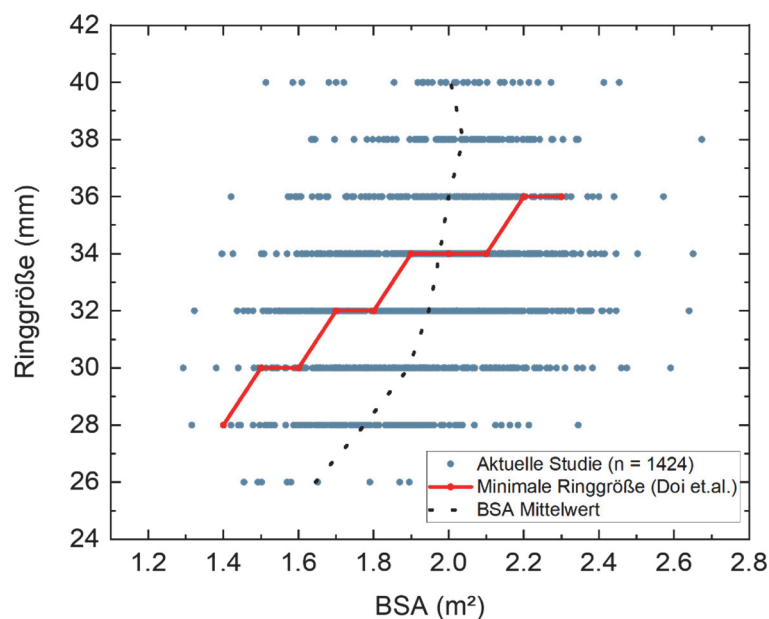


Abbildung 29: Grafische Darstellung der „minimalen Ringgröße“ in Abhängigkeit der Patienten-BSA von Doi et al. (Doi et al., 2015) im Vergleich über alle Einzelwerte der hier vorliegenden Studienteilnehmer.

Zunächst erkennt man an der Darstellung in Abbildung 29 sehr deutlich, dass die eingesetzten Ringgrößen in der aktuellen Studie über alle einzelnen Studienteilnehmer über einen sehr großen BSA Bereich zwischen 1,25 m² und 2,70 m² gestreut sind, während die Mittelwerte in einem deutlich schmaleren Bereich zwischen 1,64 m² und 2,04 m² liegen. Typischerweise liegen die BSA-Werte für normalgewichtige Menschen im Bereich 1,81 ± 0,19 m², für übergewichtige Menschen im Bereich 1,99 ± 0,16 m² und für stark übergewichtige Menschen im Bereich 2,21 ± 0,22 m² (Verbraecken et al., 2006).

Um nun im Rahmen der aktuellen Studie zu prüfen, ob Doi et. al. mit der Aussage zu den angegebenen Grenzwerten für eine minimale Ringgröße recht hatten, wurde folgendermaßen vorgegangen: Zunächst wurde die 32 mm Ringgröße betrachtet, da für diesen Wert mit $n = 339$ (mit Post MPG) die höchste Patientenzahl vorlag.

Die 32 mm Ringgröße erfüllt entsprechend Tabelle 6 für alle Patienten mit einer BSA $< 1,7 \text{ m}^2$ ($n = 43$) den Grenzwert von Doi et. al.. Die eingesetzte Ringgröße sollte also ausreichend groß gewesen sein, und das Risiko für eine Mitralklappenstenose sollte gering sein (kleiner post MPG-Wert). Diese Gruppe wird dann verglichen mit der Gruppe der Studienteilnehmer, die ebenfalls die 32 mm Ringgröße eingesetzt bekamen, aber einen deutlich höheren BSA $\geq 2,2 \text{ m}^2$ ($n = 38$) haben. Diese Patientengruppe liegt damit mit ihrer eingesetzten Ringgröße deutlich unter dem Grenzwert von Doi et. al.. Die Ringgröße wurde also „zu klein“ gewählt, und es sollte ein höheres Risiko für eine Mitralklappenstenose bestehen (also hoher Post MPG Wert).

Die jeweiligen Vergleichsgruppen in der Gesamtdarstellung aller Patientendaten sowie die statistische Auswertung mittels Boxplot sind in Abbildung 30 zusammenfassend dargestellt.

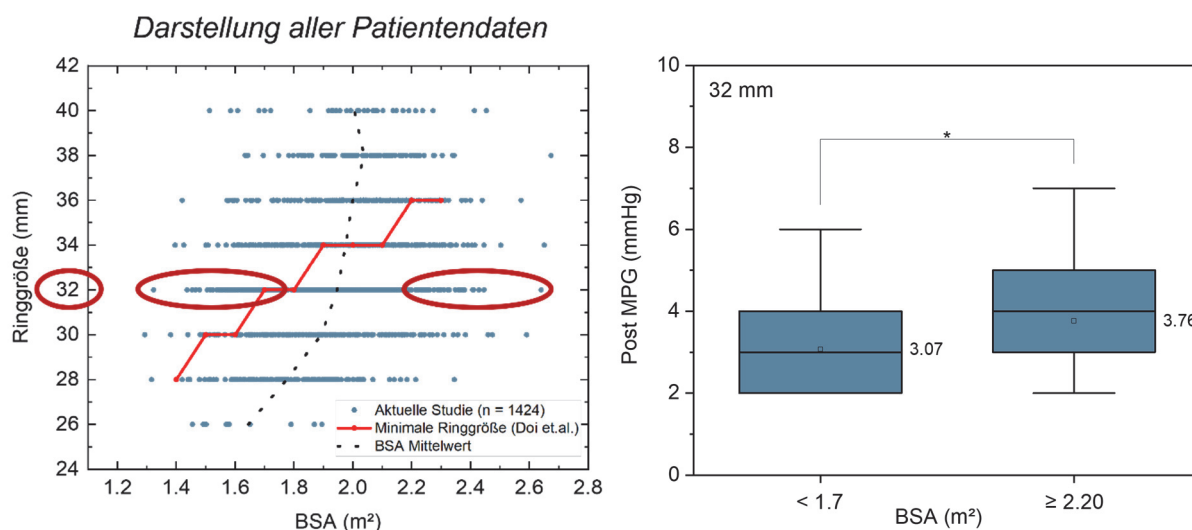


Abbildung 30: Statistischer Vergleich der beiden Subgruppen BSA $< 1,7 \text{ m}^2$ und BSA $\geq 2,2 \text{ m}^2$ aus der Patientengruppe, die im Rahmen der Mitralklappenrekonstruktion einen Anuloplastiering mit 32 mm Durchmesser eingesetzt bekamen ($n = 339$). Der post MPG-Wert bei höherer BSA ist signifikant erhöht, da der 32 mm Ring zu klein gewählt wurde ($p < 0.05$ (*))

In Abbildung 30 wird deutlich, dass der 32 mm Ring für die hohen BSA Werte tatsächlich zu klein gewählt wurde und der post MPG-Wert dadurch signifikant erhöht war. Hier zeigen sich Mittelwerte von 3,07 mmHg zu 3,76 mmHg auf einem Signifikanzniveau von $p < 0.05$ (*).

Führt man nun die gleiche Untersuchung für die Gruppe der Studienteilnehmer durch, die im Rahmen der Mitralklappenrekonstruktion einen Ring mit 34 mm Durchmesser eingesetzt bekamen und vergleicht die beiden Subgruppen $BSA < 1,8 \text{ m}^2$ ($n = 51$) und $BSA \geq 2,2 \text{ m}^2$ ($n = 35$) miteinander, so kann kein signifikanter Unterschied im post MPG-Wert nachgewiesen werden (siehe Abbildung 31). Die Mittelwerte sind mit 3,13 mmHg und 3,17 mmHg auch nahezu identisch.

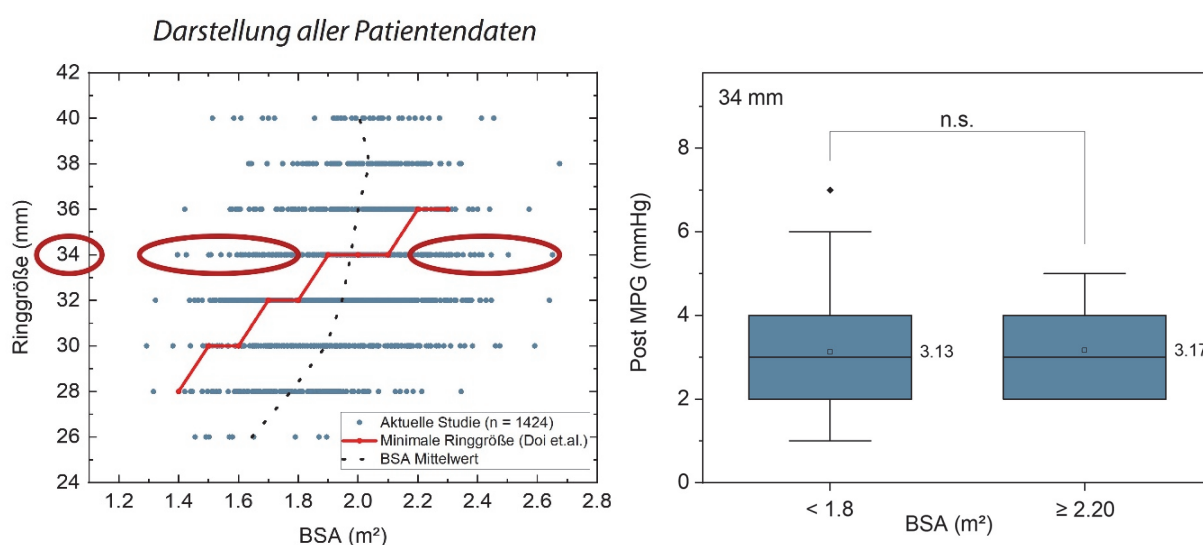


Abbildung 31: Statistischer Vergleich der beiden Subgruppen $BSA < 1,8 \text{ m}^2$ und $BSA \geq 2,2 \text{ m}^2$ aus der Patientengruppe, die im Rahmen der Mitralklappenrekonstruktion einen Anuloplastierung mit 34 mm Durchmesser eingesetzt bekamen ($n = 266$). Es konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Der Ring mit 34 mm Durchmesser für BSA Werte über $2,2 \text{ m}^2$ liegt dabei jedoch nur knapp unter der von Doi et. al. geforderten Mindestringgröße von 36 mm. Dementsprechend sollten sich signifikante Unterschiede in den post MPG-Werten insbesondere bei den Studienteilnehmern zeigen, die einen deutlich kleineren Ring eingesetzt bekamen und die mögliche Fehlanpassung dadurch deutlich größer sein kann.

Abbildung 32 zeigt das Ergebnis für die Gruppe der Studienteilnehmer, die einen kleineren Ring mit 30 mm Durchmesser eingesetzt bekamen. Im Rahmen der statistischen Analyse wurden die beiden Subgruppen $BSA < 1,6 \text{ m}^2$ ($n = 14$) und $BSA \geq 2,1 \text{ m}^2$ ($n = 29$) miteinander verglichen wobei tatsächlich wieder ein signifikanter Unterschied im post MPG-Wert nachgewiesen werden kann. Hier zeigen sich Mittelwerte von 3,14 mmHg zu 4,04 mmHg auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ (*). Auch hier wurde also der 30 mm Ring für die Patienten mit hohem BSA zu klein ausgewählt, so dass sich das Risiko einer Stenose erhöht.

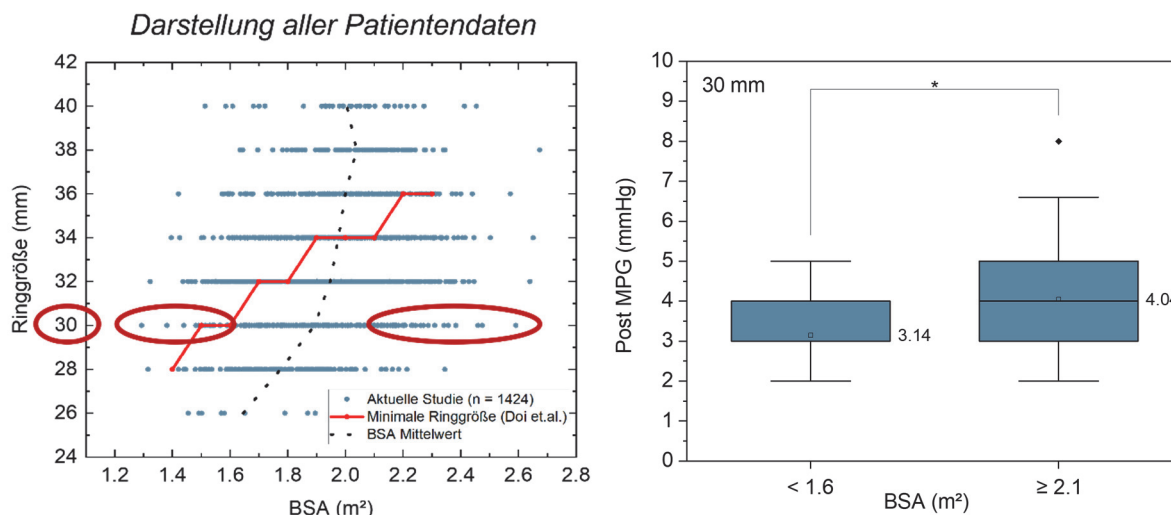


Abbildung 32: Statistischer Vergleich der beiden Subgruppen $BSA < 1,6 \text{ m}^2$ und $BSA \geq 2,1 \text{ m}^2$ aus der Patientengruppe, die im Rahmen der Mitralklappenrekonstruktion einen Anuloplastiering mit 30 mm Durchmesser eingesetzt bekamen ($n = 159$). Der post MPG-Wert bei höherer BSA ist signifikant erhöht, da der 30 mm Ring zu klein gewählt wurde ($p < 0,05$ (*))

Noch deutlicher wird die mögliche Fehlanpassung für den kleinsten Ring mit 28 mm Durchmesser. Vergleicht man für diese Ringgröße die beiden Subgruppen mit $BSA < 1,5 \text{ m}^2$ ($n = 5$) und $BSA \geq 2,0 \text{ m}^2$ ($n = 11$) miteinander, so ergibt sich ein hoch signifikanter Unterschied im post MPG-Wert. Die beiden Subgruppen unterscheiden sich auf dem höchsten Signifikanzniveau von $p < 0,001$ (***) mit den Mittelwerten für den post MPG von 2,48 mmHg und 4,68 mmHg sehr deutlich. Der 28 mm Ring ist für Personen mit einem BSA Wert über $2,0 \text{ m}^2$ daher deutlich zu klein ausgewählt worden. Dies wird anhand der grafischen Darstellung in Abbildung 33 nochmals verdeutlicht.

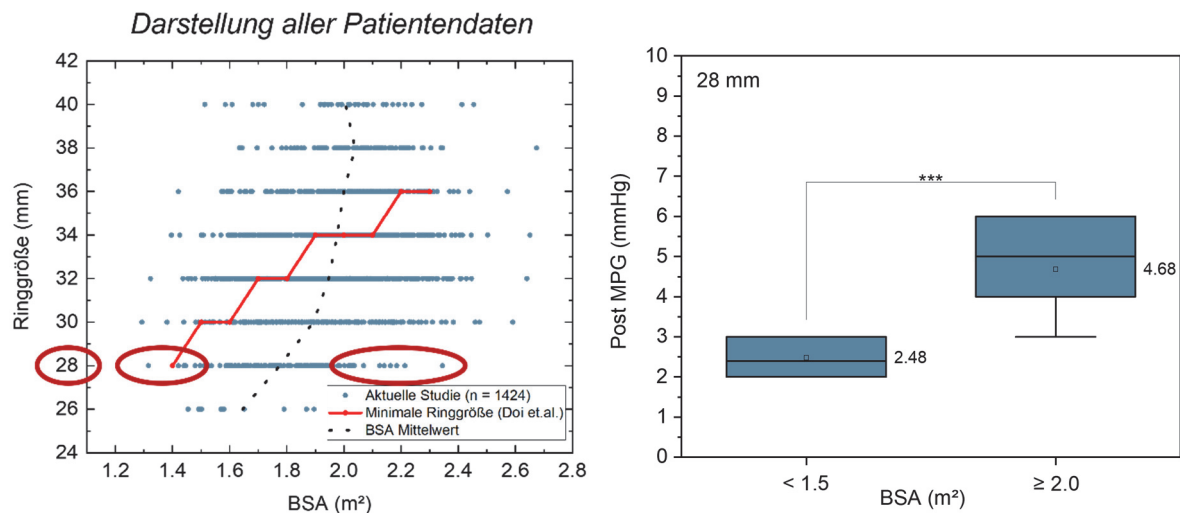


Abbildung 33: Statistischer Vergleich der beiden Subgruppen BSA < 1,5 m² und BSA ≥ 2,0 m² aus der Patientengruppe, die im Rahmen der Mitralklappenrekonstruktion einen Anuloplastiering mit 28 mm Durchmesser eingesetzt bekamen (n = 28). Der post MPG-Wert bei höherer BSA ist signifikant erhöht, da der 28 mm Ring deutlich zu klein gewählt wurde (p < 0.001 (***)

Die bisher dargestellten Ergebnisse wurden für jeweils eine feste Ringgröße ausgewertet, wobei der post-MPG Wert für Studienteilnehmer mit kleinen und großen BSA Werten miteinander verglichen wurden. Es bleibt nachzuweisen, dass ein signifikanter Zusammenhang auch für einen vorgegebenen Body-Surface-Area-Wert besteht, für den dann ein Ring entweder zu klein oder zu groß eingesetzt worden ist.

Für einen Patienten mit einer BSA von 1,90 m² wäre laut Doi et. al. die notwendige Mindest-Ringgröße 34 mm im Durchmesser, um erhöhte Post-MPG Werte zu vermeiden. Abbildung 34 stellt diesen Grenzwert nochmals grafisch dar, wobei alle Patientendaten der aktuellen Studie implementiert sind. Der rot markierte Bereich zeigt alle Patienten mit einem BSA von 1,9 m², wovon augenscheinlich eine Vielzahl der aktuellen Studienteilnehmer einen Ring eingesetzt bekamen, der oberhalb bzw. unterhalb der von Doi et. al. definierten Mindestgröße war.

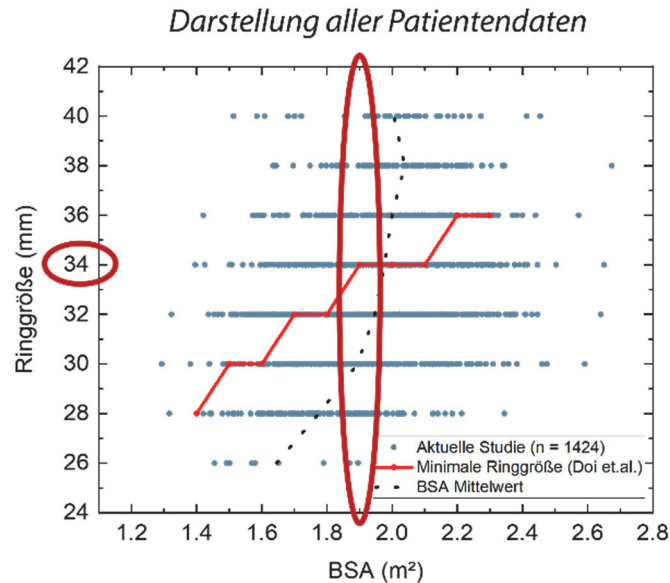


Abbildung 34: Grafische Darstellung der „minimalen Ringgröße“ in Abhängigkeit der Patienten-BSA von Doi et. al. (Doi et al., 2015) im Vergleich zu allen aktuellen Studienteilnehmern. In rot markiert ist der Bereich für eine Patienten BSA von etwa 1,9 m².

Diese Darstellung erlaubt eine erneute Untersuchung der von Doi et. al. postulierten minimalen Ringgröße. Dazu wurden die Patienten der aktuellen Studie mit einem BSA-Wert von etwa 1,9 m² (im Intervall zwischen 1,85 m² und 1,94 m²) selektiert und in zwei Gruppen geteilt. Die eine Gruppe erfüllt den Grenzwert mit einer eingesetzten Ringgröße von mindestens 34 mm Durchmesser, die andere Gruppe liegt mit weniger als 34 mm eingesetztem Ringdurchmesser unterhalb des Grenzwertes. Diese beiden Gruppen wurden dann bezüglich der post MPG-Wertes miteinander verglichen. Das Ergebnis der statistischen Analyse ist in Abbildung 35 dargestellt.

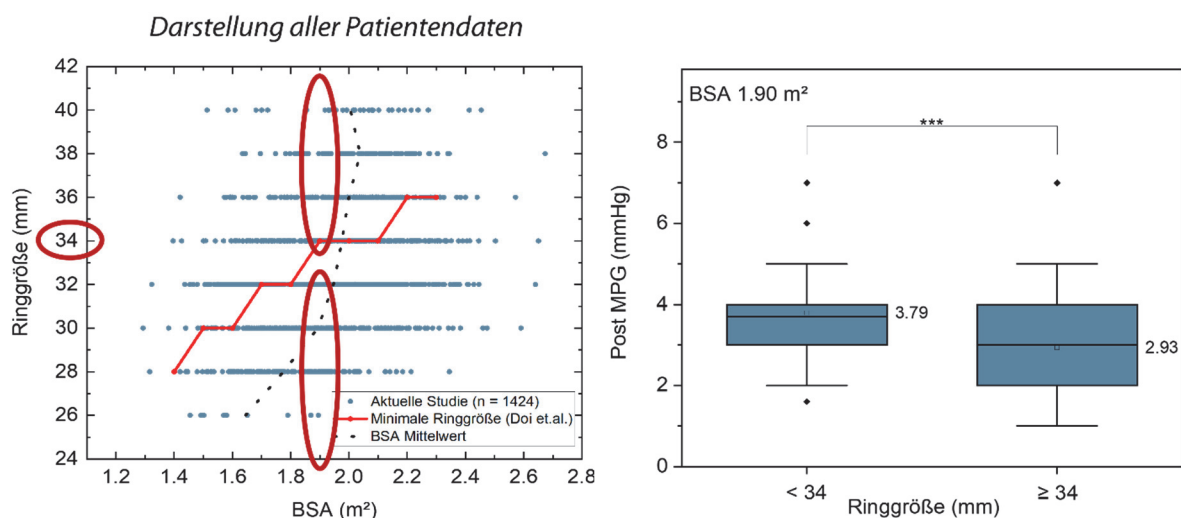


Abbildung 35: Statistischer Vergleich der beiden Subgruppen, die im Rahmen der Mitralklappenrekonstruktion bei einer BSA von 1.90 m² (Intervall 1.85 – 1.94 m²) einen Anuloplastiering < 34 mm ($n = 103$) bzw. ≥ 34 mm ($n = 87$) eingesetzt bekamen. Der post MPG-Wert bei der kleineren Ringgröße ist mit $p < 0.001$ (***) signifikant erhöht.

Die kleineren Ringe (< 34 mm) führen tatsächlich zu einem mit $p < 0.001$ (***) signifikant höheren post MPG-Wert von 3,79 mmHg im Vergleich zu den größeren Ringen (≥ 34 mm) mit einem post MPG-Wert von 2,93 mmHg. Bei der zu klein eingesetzten Ringgröße haben die Studienteilnehmer daher etwa 30 Prozent höhere post-MPG Werte.

Zusammenfassend ist daher festzuhalten, dass eine Fehlanpassung des Anuloplastierendes bei der Mitralklappenrekonstruktion in Form einer „zu kleinen Ringgröße“ entsprechend der von Doi et. al. definierten Grenzwerte (Doi et al., 2015) tatsächlich zu einem signifikant erhöhten postoperativen Mean Pressure Gradient Wert führt.

3.6 Mindestringgröße in Abhängigkeit der Body Surface Area

Im Rahmen der aktuellen Arbeit sollte es auf Grundlage der umfangreich vorhandenen Patientendaten möglich sein, unabhängig von den von Doi et. al. definierten Grenzwerten (Doi et al., 2015) eine eigenständige Empfehlung für eine von der BSA des Patienten abhängige Mindestringgröße für die Mitralklappenrekonstruktion zu definieren. Zur Herleitung eines solchen Grenzwertes wurden basierend auf den bisherigen Ergebnissen der Arbeit die vorhandenen Daten auf folgende Art und Weise ausgewertet und analysiert.

Über den gesamten Bereich der vorhandenen BSA Werte wurden die Patienten der aktuellen Studie in Gruppen mit einer BSA-Intervallbreite von $0,1 \text{ m}^2$ aufgeteilt. Für jede Gruppe (mit einem definierten BSA-Wert A_{center} in der Mitte des Intervalls) wurde dann der mittlere post MPG-Wert $P_{Referenz}$ berechnet. Dieser Wert $P_{Referenz}$ ist die Referenzgröße für das Intervall A_{center} und Grundlage für die weitere Auswertung.

Es wurde dann eine Subgruppe für die Patienten des Intervalls A_{center} erstellt, für die mit aufsteigender eingesetzter Ringgröße jeweils der mittlere post MPG-Wert $P_{Subgruppe}$ berechnet wurde. Da zu klein eingesetzte Ringe, wie bereits in den vorigen Abschnitten gezeigt, zu einem erhöhten post MPG-Wert führen, ist bei sehr kleinen Ringgrößen in der Subgruppe konsequenterweise $P_{Subgruppe}$ zunächst deutlich größer als $P_{Referenz}$.

Ausgehend von der kleinsten eingesetzten Ringgröße wurden dann immer mehr Patienten mit größeren eingesetzten Ringen der Subgruppe hinzugefügt, so lange der post MPG-Mittelwert der kleinen Ringgrößen ($P_{Subgruppe}$) weiterhin mindestens 10 % über dem mittleren post MPG-Wert aller Ringgrößen ($P_{Referenz}$) blieb (und sich optimalerweise weiterhin ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten der Subgruppe und den restlichen Patienten der Ausgangsgruppe ergab). Die auf diese Art bestimmten Ringgrößen, die vollständig in der Subgruppe vorhanden sind, entsprechen dann den Ringgrößen, die für das BSA Intervall A_{center} formal „zu klein“ sind. Die nächst größere Ringgröße definiert dann die Mindestgröße des Ringes d_{min} für das entsprechende BSA Intervall.

Abbildung 36 und Abbildung 37 fassen die Resultate entsprechend der oben geschilderten Bestimmung der Mindestringgröße d_{min} für BSA-Werte der Patienten von 1,5 m² bis 2,4 m² anschaulich zusammen.

Für jedes Intervall ließ sich im Rahmen der aktuellen Studie eine minimale Ringgröße d_{min} definieren, mit der sich der post MPG-Wert nach Mitralklappenrekonstruktion um mindestens 10 % reduzieren lässt. Dabei ergaben sich aufgrund der hohen Patientendichte insbesondere im zentralen Bereich mit BSA-Werten zwischen 1,80 m² und 2,10 m² signifikante Unterschiede zwischen „zu kleinen“ Ringen und der minimal einzusetzenden, also empfohlenen Ringgröße d_{min} .

Die Grenzwerte für die auf diese Weise bestimmte minimal einzusetzende Ringgröße sind in Abhängigkeit der BSA-Werte in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Minimal einzusetzende Ringgröße d_{min} bei der Mitralklappenrekonstruktion in Abhängigkeit der Patienten-BSA zur Vermeidung einer Mitralklappenstenose.

BSA (m ²)	Ringgröße d_{min} (mm)
1,5	28
1,6	30
1,7	30
1,8	32
1,9	34
2,0	34
2,1	34
2,2	34
2,3	36
2,4	36

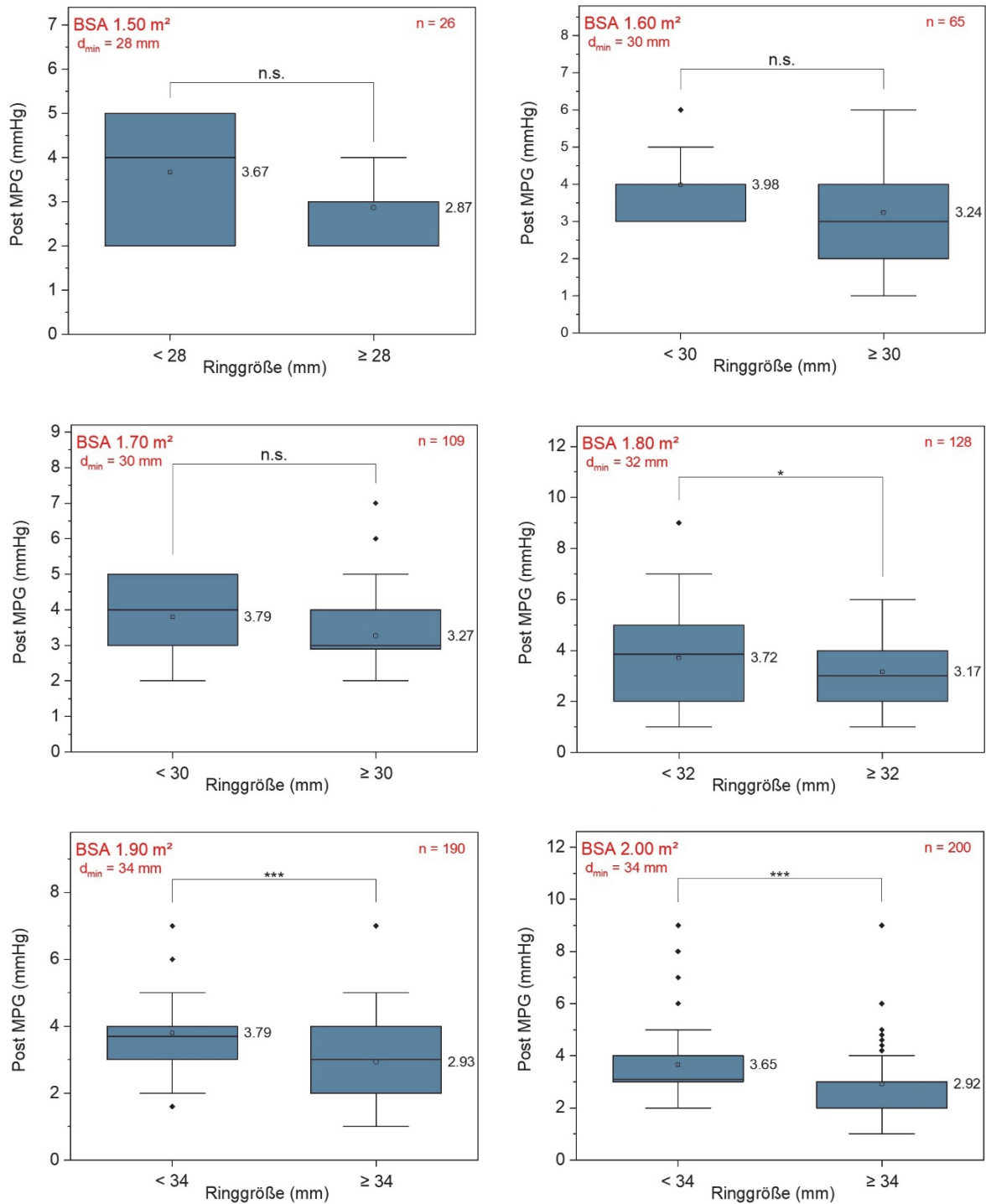


Abbildung 36: Bestimmung der Mindestringgröße d_{min} des im Rahmen der Mitralklappenrekonstruktion einzusetzenden Anuloplastieringes für BSA Werte zwischen 1,5 m^2 und 2,0 m^2 . Die Einhaltung des Grenzwertes führt zu einer Reduzierung des post MPG-Wertes um mindestens 10 Prozent und somit zu einem geringeren Risiko einer Mitralklappenstenose. $p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**), $p < 0.001$ (***)

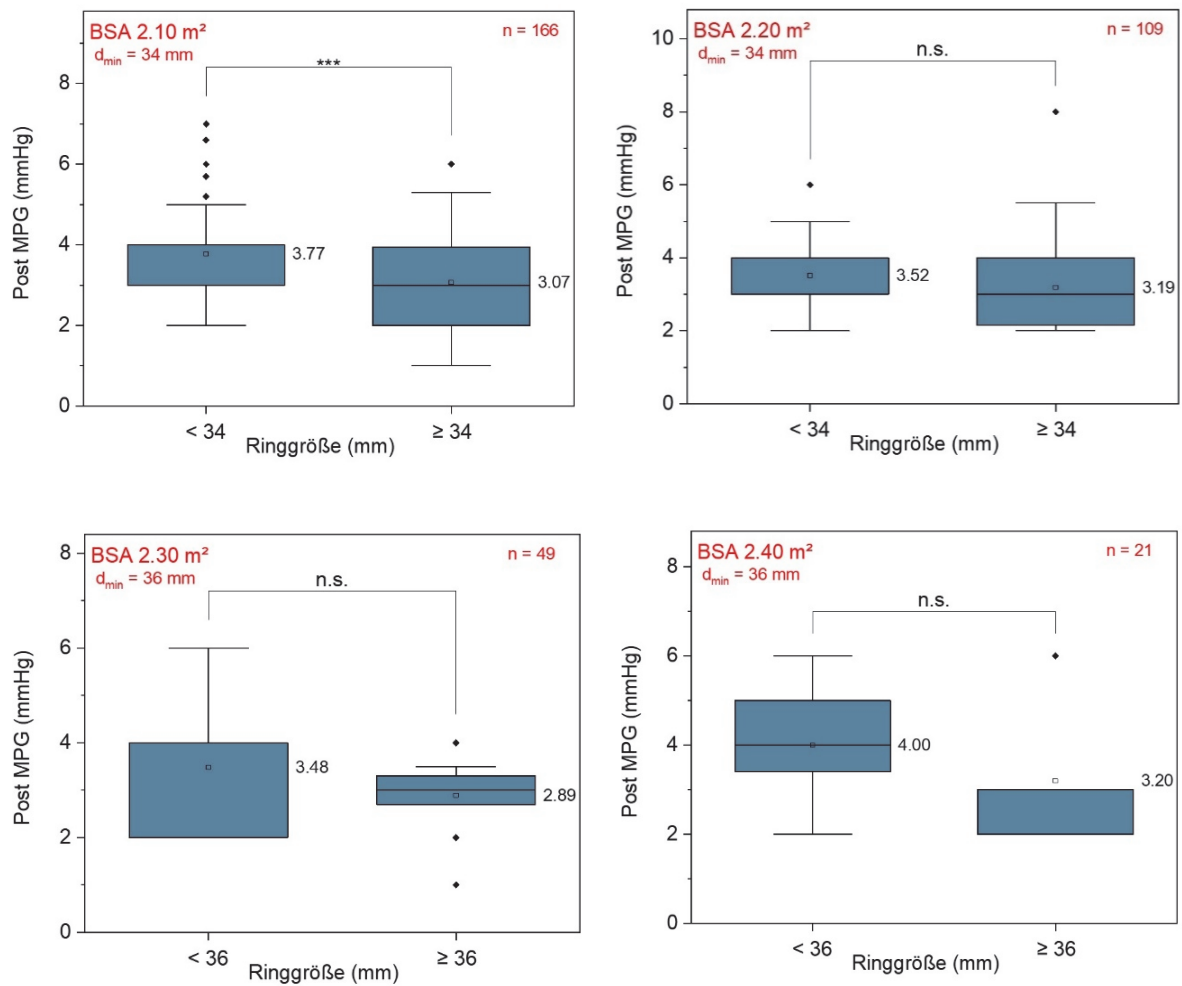


Abbildung 37: Bestimmung der Mindestringgröße d_{min} des im Rahmen der Mitralklappenrekonstruktion einzusetzenden Anuloplastieringes für BSA Werte zwischen 2,1 m² und 2,4 m². Die Einhaltung des Grenzwertes führt zu einer Reduzierung des post MPG-Wertes um mindestens 10 Prozent und somit zu einem geringeren Risiko einer Mitralklappenstenose. $p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**), $p < 0.001$ (***)

Die grafische Darstellung in Abbildung 38 fasst die im Rahmen dieser Studie bestimmte Mindestringgröße d_{min} in Abhängigkeit der Body Surface Area des Patienten nochmals zusammen. Zusätzlich sind die nachgewiesenen Signifikanzen in der Abbildung markiert. Im zentralen Bereich führt die Einhaltung der einzusetzenden Mindestringgröße zu einem signifikant geringeren post MPG-Wert nach erfolgter Mitralklappenrekonstruktion.

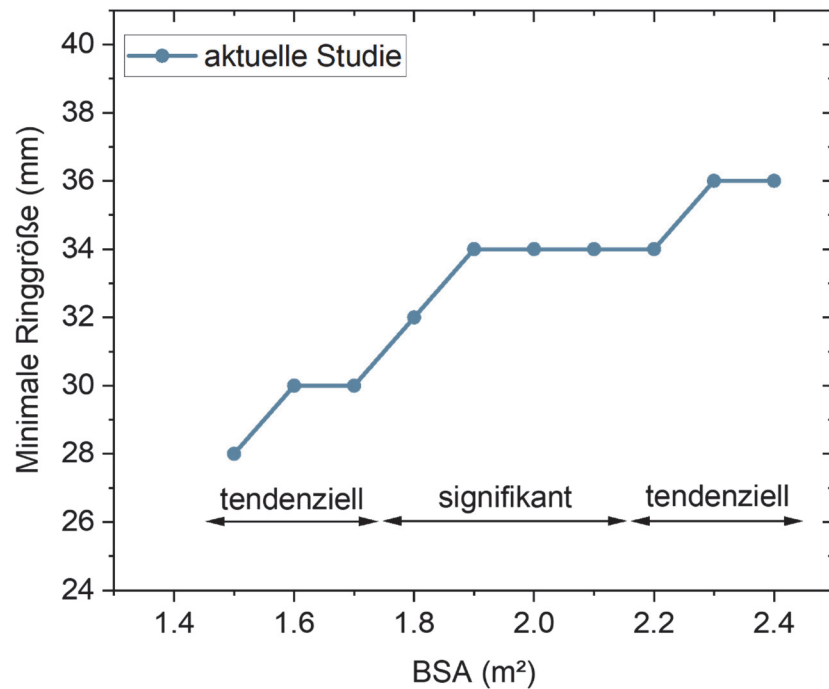


Abbildung 38: Grafische Übersicht der im Rahmen dieser Studie bestimmten minimalen Ringgröße in Abhängigkeit des BSA-Wertes. Der zentrale Bereich zwischen 1,80 m² und 2,10 m² führte bei Einhaltung des Grenzwertes zu einer signifikanten Reduzierung des post MPG-Wertes um mehr als 10 Prozent.

4. Diskussion

4.1 Demographische Daten

Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Mitralklappenrekonstruktion zwischen den Jahren 2009 und 2016 war entsprechend Tabelle 2 $60,7 \pm 12,5$ Jahre, die durchschnittlichen Werte für Körpergröße, -gewicht und BMI waren $175 \pm 9,9$ cm, $79,1 \pm 15,0$ kg und $25,7 \pm 4,0$ kg/m². Diese Werte sind im Rahmen der statistischen Schwankungen in Übereinstimmung mit den allgemeinen Daten des Statistischen Bundesamtes zu „Körpermaße der Bevölkerung“ aus dem Jahre 2017 (Bundesamt, 2017). Dort werden für die Altersgruppe 60 - 65 Jahre durchschnittliche Werte von 171 cm für die Körpergröße, 79,2 kg für das Körpergewicht und 27,0 kg/m² für den BMI angegeben (Bundesamt, 2017). Die Patientendaten können daher als zufällige Stichprobe aus der allgemeinen Bevölkerung angesehen werden.

4.2 Alter und Geschlechtsverteilung

Im Rahmen dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass sich das Patientenalter zum Zeitpunkt der Mitralklappenrekonstruktion signifikant zwischen Männern und Frauen unterscheidet. In Abschnitt 3.1 wurde gezeigt, dass Männer zum Operationszeitpunkt mit $59,1 \pm 11,9$ Jahren im Mittel 5 Jahre jünger als Frauen mit $64,1 \pm 13,0$ Jahren.

Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede werden seit mehreren Jahren diskutiert (Eifert, 2019). In einem Artikel zu Perspektiven der Herzchirurgie von Frau Prof. Dr. Claudia Schmidtke aus dem Jahr 2016 werden frauenspezifische Aspekte in der Herzchirurgie erörtert (Schmidtke, 2016). Ganz allgemein ist festzustellen, dass die Operations- und Komplikationsrisiken bei den Eingriffen zwar insgesamt gering sind, jedoch sind tatsächlich die Risiken für Frauen häufig größer als für Männer (Alam et al., 2013). Frauen haben eine höhere Hospitalletalität, ihre Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthalte sind länger, sie sind postoperativ länger intubiert und erhalten mehr Blutprodukte (Schmidtke, 2016). In Bezug auf Herzklappenerkrankungen geben Registrierdaten bereits erste Hinweise darauf, dass die Erkrankungen bei Frauen häufig unterdiagnostiziert und entsprechend untertherapiert sind, so dass Frauen im Vergleich zu Männern später an der Herzklappe operiert werden (Nkomo et al., 2006).

Das nun im Rahmen dieser Studie erhaltene Ergebnis, dass Frauen signifikant später eine Mitralklappenrekonstruktion erhalten als Männer, deutet tatsächlich auf eine geschlechterspezifisch verzögerte Diagnostik und Therapie hin. Dieses Ergebnis bestätigt eine Metastudie von Seeburger et. al., in der bereits eine retrospektive Studie zur Mitralklappenchirurgie durchgeführt wurde (Seeburger et al., 2013). Im Zeitraum von 1999 bis 2011 wurden 3761 Patienten bezüglich geschlechterspezifischen Unterschieden nach einer Mitralklappenrekonstruktion untersucht. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass Frauen mit einem Alter von $64,5 \pm 13,0$ Jahren zum Operationszeitpunkt im Schnitt 5,7 Jahre älter waren als die Männer mit durchschnittlich $58,8 \pm 12,5$ Jahren (Seeburger et al., 2013). Bemerkenswert ist dabei auch die Tatsache, dass vermutlich bedingt durch das höhere Alter zum Operationszeitpunkt, das Operationsrisiko für Frauen höher ist. Der EuroSCORE wurde in der damaligen Studie für Frauen mit $7,7 \pm 8,2$ % bestimmt, wohingegen er bei Männern nur $5,1 \pm 7,7$ % betrug (Seeburger et al., 2013).

In der Herzchirurgie besteht meines Erachtens daher die Herausforderung, insbesondere Frauen auf diese Problematik aufmerksam zu machen und in ihnen das Bewusstsein zu wecken, solche Erkrankungen früher zu diagnostizieren und therapieren zu lassen. Dies kann beispielsweise durch öffentlichkeitswirksame Informationsveranstaltungen gelingen, wie sie bereits im Rahmen des Herzzentrums am Campus Lübeck durchgeführt werden.

4.3 Operationsdauer

Die Studiendaten liefern für die Mitralklappenrekonstruktion eine durchschnittliche Gesamtoperationsdauer von etwa $3 \frac{1}{2}$ Stunden bzw. 205,5 Minuten (Abschnitt 3.2). Tendenziell hängen Operationsdauer und Kosten für das Gesundheitssystem zusammen. Typischerweise kann eine längere Operationsdauer höhere Kosten bedeuten, während eine kürzere Operationsdauer dazu beitragen kann, die Kosten für das Gesundheitssystem zu senken. Die Kosten einer Minute im OP betragen im Schnitt etwa 40 bis 50 Euro (Fleischer, 2012).

Da die einzusetzende Ringgröße intraoperativ bestimmt werden muss (auch mithilfe des von Carpentier zur Verfügung gestellten Sizers), ist dies ein nicht zu vernachlässigender Zeitfaktor. Würde man entsprechend der Hypothesen der vorliegenden Arbeit die optimale Ringgröße bereits präoperativ berechnen können, könnte dies Zeit und dadurch Kosten für das Gesundheitssystem einsparen.

4.4 Zusammenhang eingesetzte Ringgröße und Body-Surface-Area

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der bei der Mitralklappenrekonstruktion eingesetzten Ringgröße und der Body-Surface-Area des Patienten (siehe Abschnitt 3.3). Je größer die eingesetzte Ringgröße war, desto höher war auch der BSA-Wert des Patienten.

Mit dieser Abhängigkeit hat sich die Arbeitsgruppe von Dr. Naonori Kawamoto vom Department of Cardiovascular Surgery des National Cerebral and Cardiovascular Centers in Osaka, Japan bereits vor mehreren Jahren beschäftigt. Kawamoto et. al. untersuchten in einer Studie von 2016 die Auswirkung der Ringgröße bei der Mitralklappenanuloplastie auf die postoperative Hämodynamik und den klinischen Verlauf (Kawamoto et al., 2016). In dieser Studie wurden insgesamt $n = 227$ Patienten mit symptomatischer schwerer Mitralsuffizienz (MI) retrospektiv untersucht, die sich zwischen 2003 und 2012 einer Mitralklappenrekonstruktion bei degenerativer MI mit einem Edwards-Ring oder -Band (Größe: 26 – 32 mm) unterzogen.

Eine zentrale Aussage der oben zitierten Publikation ist: „*Patienten mit kleinerem BSA bekamen einen signifikant kleineren Ring eingesetzt*“, was in der Publikation anhand untenstehend reproduzierter Abbildung 39 veranschaulicht wurde (Figure 1 in (Kawamoto et al., 2016)). Tatsächlich ließ sich in der Studie mit einem Signifikanzniveau von $p < 0.05$ zeigen, dass die eingesetzte Ringgröße vom BSA des Patienten abhing. Je größer der Ring war, umso höher war auch hier der BSA Wert.

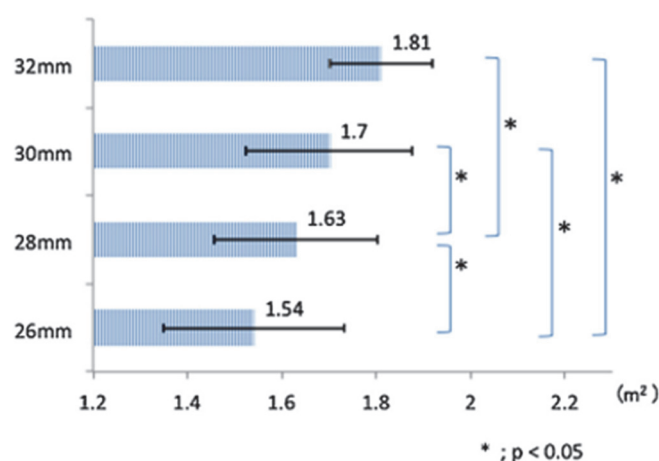


Abbildung 39: Body Surface Area (BSA) in Abhängigkeit der bei der Mitralklappenanuloplastie eingesetzten Ringgröße (Kawamoto et al., 2016). Es wurden Ringgrößen zwischen 26 mm und 32 mm Durchmesser eingesetzt. Abbildung aus (Kawamoto et al., 2016). Mit freundlicher Genehmigung von Copyright Clearance Center, Inc. Copyright © 2016 Elsevier Science & Technology Journals.

Beim Vergleich der Studie von Kawamoto et. al. und der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie wird zunächst klar, dass mit $n = 1424$ nun über 6x mehr Patienten in die Statistik eingehen können, zusätzlich variieren die Ringgrößen über einen viel größeren Bereich von 26 – 40 mm (statt 26 – 32 mm).

Tatsächlich ergeben sich in der aktuellen Studie Signifikanzen mit einem Signifikanzniveau von bis zu $p < 0.001$ (***) , also deutlich signifikanter als bei Kawamoto et. al. mit $p < 0.05$ (*). Durch die höhere Patientenzahl in der aktuellen Studie sind die Daten daher aussagekräftiger als bei Kawamoto et. al., wie der direkte Vergleich der beiden zueinander normierten Darstellungen in Abbildung 40 deutlich zeigt.

Im Bereich der Ringgrößen von 26 mm-32 mm bestätigt daher die aktuelle Studie nicht nur das Ergebnis von Kawamoto et. al., es konnte sogar mit einer noch höheren Signifikanz nachgewiesen werden, dass die bei der Mitralklappenrekonstruktion eingesetzte Ringgröße von der Body-Surface-Area des Patienten abhängt. Je größer der eingesetzte Ring war, umso größer war auch die BSA des Patienten.

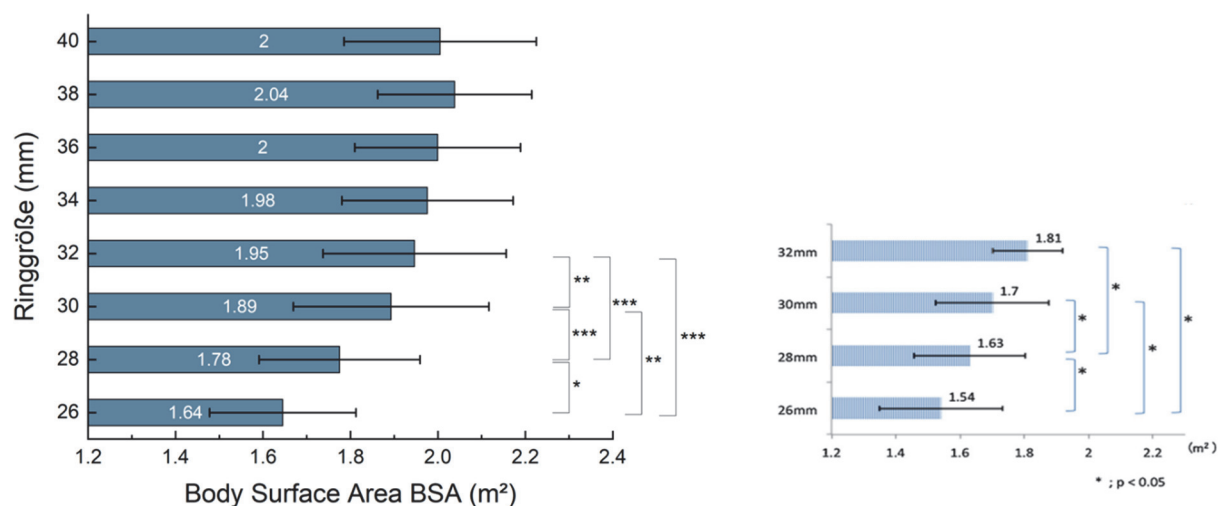


Abbildung 40: Vergleich der aktuellen Studie und der Studie von Kawamoto et. al. (Kawamoto et al., 2016). Die beiden Abbildungen wurden in der Größe so angepasst, dass die Ringgrößen direkt miteinander verglichen werden können. Dargestellt ist jeweils die bei der Mitralklappenrekonstruktion eingesetzte Ringgrößen und der zugehörige BSA Wert des Patienten, sowie die Signifikanzen zwischen den einzelnen Gruppen ($p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**), $p < 0.001$ (***)). Rechter Teil der Abbildung aus (Kawamoto et al., 2016). Mit freundlicher Genehmigung von Copyright Clearance Center, Inc. Copyright © 2016 Elsevier Science & Technology Journals.

4.5 Zusammenhang eingesetzte Ringgröße und postoperativer Mean Pressure Gradient

Der Zusammenhang der bei der Mitralklappenrekonstruktion eingesetzten Ringgröße mit dem postoperativen Mean Pressure Gradienten ist in Abschnitt 3.4 untersucht worden und es konnte eine signifikante Abhängigkeit gezeigt werden. Die kleineren Ringe führten zu höheren post-MPG Werten.

In der bereits vorgestellten Studie von Kawamoto et. al. (Kawamoto et al., 2016) wurde diesbezüglich insbesondere der Mismatch der Ringgröße zum Patienten diskutiert, der sogenannte Prothesen-Patienten-Mismatch (PPM). Dieses Phänomen beschrieb bereits auch Carpentier im Jahr 2010 (Carpentier, 2010). Insbesondere die Auswirkung des PPM nach Mitralklappenanuloplastie mit einem „zu kleinem“ Ring auf die postoperative Hämodynamik und den klinischen Verlauf wurden dabei diskutiert. Zur Charakterisierung der postoperativen Hämodynamik wurde in den zitierten Arbeiten ebenfalls der postoperative Mean-Pressure-Gradient (MPG) zu Grunde gelegt. Je höher der MPG-Wert ist, umso wahrscheinlicher ist eine Stenose und mögliche klinische Komplikationen. In diesem Zusammenhang lautet eine zentrale Aussage der Publikation von Kawamoto et. al.: *„Patienten, die einen größeren Ring eingesetzt bekamen, haben einen signifikant kleineren postoperativen MPG“*, was in Abbildung 41 zusammenfassend grafisch dargestellt ist (Kawamoto et al., 2016).

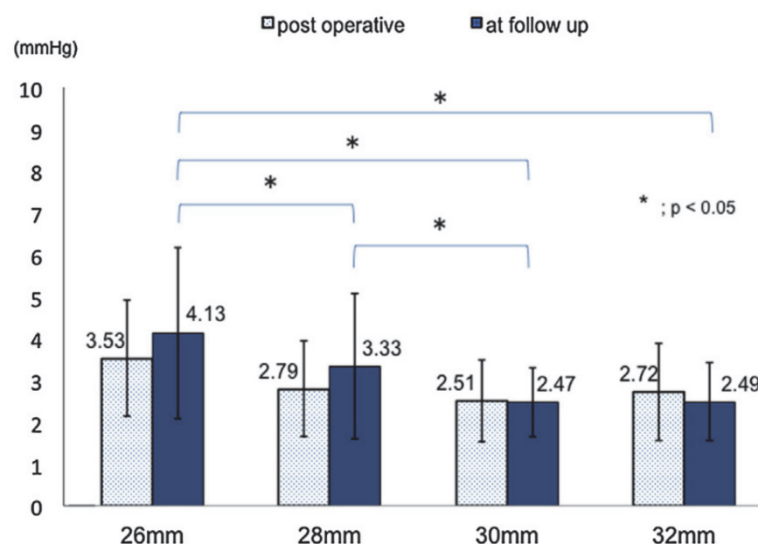


Abbildung 41: Abhängigkeit des postoperativen „Mean Pressure Gradienten“ (MPG) von der eingesetzten Ringgröße für Ringgrößen 26 - 32 mm.. Der MPG-Wert sinkt signifikant mit steigender Ringgröße, Signifikanzniveau $p < 0.05$. Abbildung aus (Kawamoto et al., 2016). Mit freundlicher Genehmigung von *Copyright Clearance Center, Inc.* Copyright © 2016 Elsevier Science & Technology Journals.

Keine der von Kawamoto et. al. angegebenen Signifikanzen konnten in der aktuellen Studie für die Ringgrößen zwischen 26 mm und 32 mm reproduziert werden. Der beobachtete Trend, dass der post MPG-Wert mit steigender Ringgröße geringer wird, wird erst im Vergleich zu den größeren Ringgrößen über 32 mm Durchmesser signifikant, die in der Studie von Kawamoto et. al. gar nicht untersucht wurden.

Die im Rahmen der aktuellen Studie nachgewiesenen signifikanten Unterschiede des post MPG-Wertes in Abhängigkeit der bei der Mitralklappenrekonstruktion jeweils eingesetzten Ringgrößen sind in Abbildung 42 nochmals anschaulich zusammengefasst. Ein Minus steht dabei für einen nicht signifikanten Unterschied, die Sternchen für die Signifikanzniveaus $p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**) und $p < 0.001$ (***).

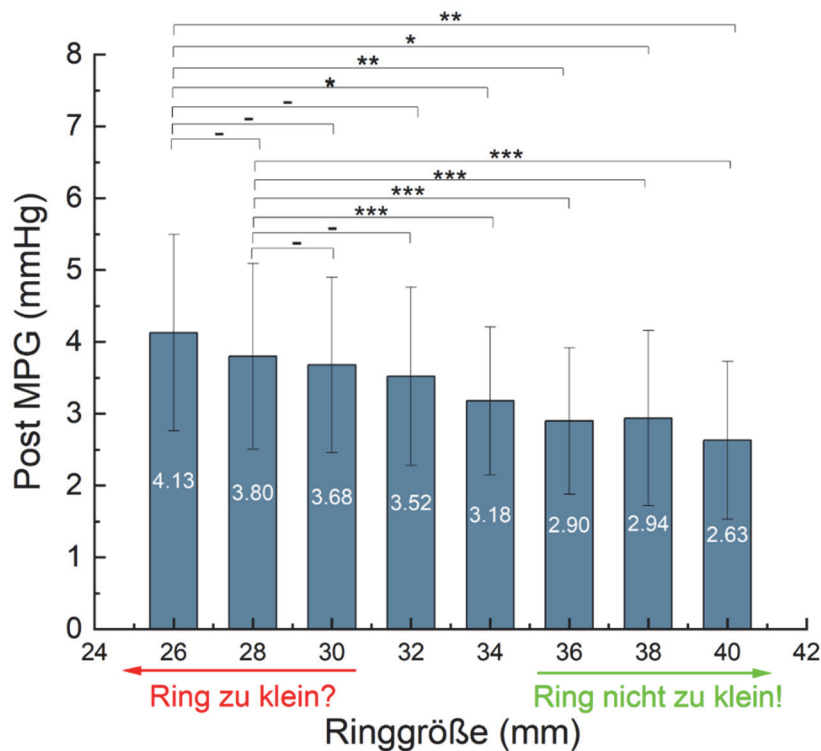


Abbildung 42: Übersichtsgrafik zur Darstellung der Abhängigkeit des Post MPG von der eingesetzten Ringgröße und den Signifikanzen $p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**), $p < 0.001$ (***).

Die oben dargestellte signifikante Abhängigkeit des post MPG-Wertes von der eingesetzten Ringgröße muss jedoch kritisch hinterfragt werden. Kann man nun aufgrund der Statistik und nachgewiesenen Signifikanz pauschal behaupten, dass „große“ Ringgrößen für einen besseren postoperativen Verlauf (reduzierter post MPG-Wert) besser geeignet sind als „kleine“ Ringgrößen?

Diese Frage ist sicherlich zu verneinen, denn Patienten mit einer kleinen Körpergröße und einem geringen Körpergewicht (also einer kleinen Body-Surface Area) können nicht einfach einen großen Ring bei der Rekonstruktion der Mitralklappe eingesetzt bekommen. Dabei

scheint ein möglicher Prothesen-Patienten-Mismatch jedoch besonders problematisch zu sein (und das zeigt sich an erhöhten post MPG-Werten), wenn zu kleine Ringe eingesetzt werden.

Bei obenstehender Grafik (Abbildung 42) ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Ringe mit 36 – 40 mm Durchmesser „zu klein“ waren, deutlich geringer als bei der Gruppe der kleinen Ringe mit 26 mm – 30 mm Durchmesser. Diese Bereiche sind in der Grafik mit einem roten bzw. grünen Pfeil markiert. Wenn daher der Mismatch einer zu kleinen Prothese im roten Bereich häufiger auftritt als im grünen Bereich, könnte dies den beobachteten erhöhten post MPG-Wert bei kleinen Ringgrößen erklären. Diese Überlegung wird im folgenden Abschnitt genauer diskutiert.

4.6 Fehlanpassung führt zu erhöhten postoperativen Mean Pressure Gradienten

Die Hypothese, dass im Rahmen der Mitralklappenrekonstruktion eine Fehlanpassung durch „zu klein“ eingesetzte Ringe zu einem schlechteren Outcome führen könnte, wurde bereits von Doi et. al. (Doi et al., 2015) im Jahr 2015 postuliert. In Abschnitt 3.5 wurde gezeigt, dass die deutliche Unterschreitung des von Doi et. al. über die Body Surface Area des Patienten definierten Grenzwertes tatsächlich zu einem signifikant erhöhten postoperativen Mean Pressure Gradient Wert führt.

Zu beachten ist dabei jedoch, dass der Mean Pressure Gradient in der Studie von Doi et. al. unter einem Stressecho bestimmt wurde. Zusätzlich war die zugrundeliegende Patientenzahl mit $n = 67$ Patienten gering, wobei sogar nur $n = 20$ Studienteilnehmer an dem Stressecho teilnahmen (Doi et al., 2015). Die Aussagekraft dieser Studie ist daher durch die niedrige Studienzahl deutlich limitiert.

Im Rahmen der aktuellen Studie konnte für Ringgrößen von 28 mm Durchmesser, 30 mm Durchmesser und 32 mm Durchmesser ein signifikanter Anstieg des postoperativen Mean-Pressure-Gradienten nachgewiesen werden, wenn die Ringgröße für den entsprechenden BSA Wert des Patienten unterschritten wurde. Ab einer Ringgröße von 34 mm Durchmesser konnte kein signifikanter Unterschied im post MPG-Wert mehr nachgewiesen werden. Ein möglicher Grund dafür ist die Tatsache, dass bei einem recht großen Ring mit 34 mm Durchmesser, der mögliche „Mismatch“, also die Fehlanpassung in Form der Abweichung zwischen minimal erforderlicher und tatsächlich eingesetzter Ringgröße, bereits recht klein wird. Insgesamt wird mit steigender Ringgröße die Gefahr einer Fehlanpassung durch einen zu klein eingesetzten Ring immer geringer.

Die prozentuale Erhöhung der post MPG-Werte für die jeweiligen Ringgrößen, die entsprechend des vorigen Abschnittes bei hohen BSA-Werten intraoperativ *zu klein* bestimmt

und eingesetzt wurden, sind in Abbildung 43 nochmals in einer Übersichtgrafik zusammengefasst. Die signifikante Druckerhöhung steigt mit kleiner werdenden Ringgröße von +22 Prozent bei 32 mm Ringdurchmesser auf +89 Prozent bei 28 mm Ringdurchmesser.

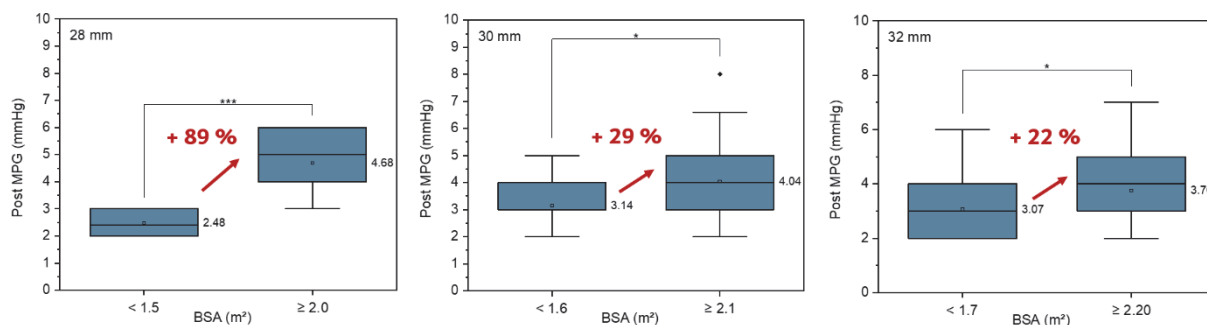


Abbildung 43: Übersicht des signifikanten Anstieges des post MPG-Wertes bei Einsetzen eines zu kleinen Ringes im Rahmen der Mitralklappenrekonstruktion. Ringgrößen im Bereich 28 – 32 mm, $p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**), $p < 0.001$ (***)

Ein kritischer Leser oder Gutachter könnte an dieser Stelle anmerken, dass insbesondere bei retrospektive Studien die Gefahr besteht, bei der Datenanalyse verschiedene Größen in Korrelation zu setzen, deren Abhängigkeiten gar nicht existieren. So könnte man der im Rahmen dieser Arbeit nachgewiesenen signifikanten Abhängigkeit des post MPG-Wertes von der eingesetzten Ringgröße (bei hohen BSA Werten ist der Ring zu klein gewählt worden, wodurch der post MPG-Wert erhöht ist) entgegenhalten: „Das hat mit der eingesetzten Ringgröße gar nichts zu tun, sondern eine hohe BSA führt unabhängig von der eingesetzten Ringgröße stets zu signifikant höheren post MPG-Werten“.

Um diesen möglichen Einwand bereits an dieser Stelle zu entkräften, wurde der post MPG-Wert für alle Studienteilnehmer ($n = 1082$) in Abhängigkeit des BSA Wertes in Abbildung 44 grafisch dargestellt und die statistische Abhängigkeit mit Origin analysiert.

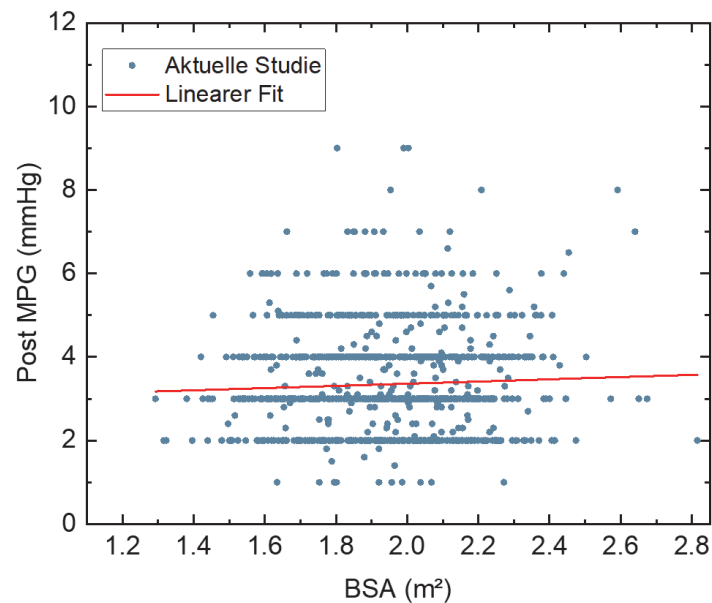


Abbildung 44: Grafische Darstellung des post MPG-Wertes in Abhängigkeit der BSA für alle Studienteilnehmer ($n = 1082$). Der leichte Anstieg des post MPG Wertes mit steigender BSA ist nicht signifikant und beträgt über den ganzen Wertebereich weniger als 10 Prozent.

Es ist zwar ein leichter Anstieg des post MPG-Wertes mit steigender BSA erkennbar, aber im gesamten Bereich von $1,3 \text{ m}^2$ bis $2,7 \text{ m}^2$ nur um etwa 10 %. Diese leichte Druckerhöhung bei höheren BSA-Werten ist laut ANOVA Berechnung auch nicht signifikant. Die in Abschnitt 3.5 präsentierte signifikante Druckerhöhung des post MPG-Wertes ist also tatsächlich auf die für den BSA-Wert des Patienten zu klein eingesetzte Ringgröße zurückzuführen.

Auch hier ist dann aber die kritische Frage berechtigt, ob der nachgewiesene Effekt nicht eventuell darauf beruht, dass generell kleine Ringgrößen final zu höheren post MPG-Werten führen, unabhängig von dem eigentlichen BSA Wert des Patienten.

Auch diese Frage kann jedoch verneint werden, indem man beispielsweise entsprechend der Ergebnisse in Abschnitt 3.5 die jeweiligen Gruppen der kleinen und großen Ringgröße für Patienten mit einem BSA Wert von $1,70 \text{ m}^2$ (Intervall zwischen $1,65 \text{ m}^2$ und $1,74 \text{ m}^2$) miteinander vergleicht.

Abbildung 45 zeigt den statistischen Vergleich für die beiden Gruppen mit einer eingesetzten Ringgröße $< 34 \text{ mm}$ ($n = 76$) und $\geq 34 \text{ mm}$ ($n = 33$). Die mittleren post MPG-Werte der beiden Gruppen unterscheiden sich in diesem Fall mit $3,38 \text{ mmHg}$ und $3,30 \text{ mmHg}$ kaum voneinander und es kann dementsprechend auch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

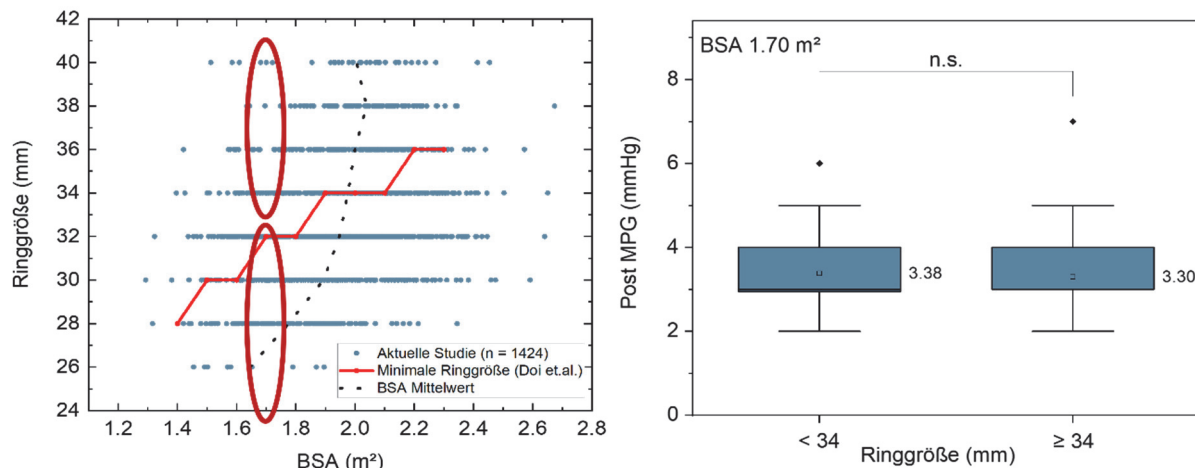


Abbildung 45: Statistischer Vergleich der beiden Subgruppen, die im Rahmen der Mitralklappenrekonstruktion bei einer BSA von 1.70 m^2 (Intervall $1.65 - 1.74 \text{ m}^2$) einen Anuloplastiering $< 34 \text{ mm}$ ($n = 76$) bzw. $\geq 34 \text{ mm}$ ($n = 33$) eingesetzt bekamen. Der post MPG-Wert der beiden Gruppen ist nahezu identisch.

Die in Abschnitt 3.5 nachgewiesenen signifikanten Unterschiede basieren also nicht auf den unterschiedlichen Ringgrößen, sondern auf den für den BSA des Patienten zu klein eingesetzten Ringgrößen. Die Fehlanpassung der Ringgröße bei der Mitralklappenrekonstruktion in Form zu klein gewählter Ringgrößen führt also zu signifikant erhöhten postoperativen Mean Pressure Gradienten.

Die bisherige Diskussion der Ergebnisse zum Einfluss der Ringgröße auf den post MPG-Wert bezieht sich bei der Definition der minimal notwendigen Ringgröße in Abhängigkeit des BSA-Wertes stets auf die Publikation von Doi et al. (Doi et al., 2015).

Im Rahmen der aktuellen Arbeit wird auf Grundlage der umfangreich vorhandenen Patientendaten nun eine eigenständige Empfehlung für eine von der BSA des Patienten abhängige Mindestringgröße definiert. Klinisch wünschenswert wäre es dabei, die minimal einzusetzende Ringgröße in Abhängigkeit des BSA-Wertes bereits präoperativ zu bestimmen. Dieser Punkt wird im folgenden Kapitel diskutiert.

4.7 Mindeststringgröße in Abhängigkeit der Body Surface Area

In Abschnitt 3.6 konnte eine bei der Mitralklappenrekonstruktion einzusetzende Mindeststringgröße d_{min} in Abhängigkeit der Body Surface Area des Patienten definiert werden, mit der sich der postoperative Mean Pressure Gradient um mindestens 10 % reduzieren lässt. Dabei ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen „zu kleinen“ Ringgrößen und der minimal einzusetzenden, also empfohlenen Ringgröße d_{min} .

Dieses Ergebnis besitzt eine klinische Relevanz. Die vor der Operation bereits bekannten Patientendaten Körpergewicht und Körpergröße ermöglichen zunächst die Berechnung der Body-Surface-Area. Die BSA des Patienten liefert dann mit den im Rahmen der aktuellen Studie hergeleiteten, minimal einzusetzenden Ringgröße d_{min} einen präoperativen Richtwert für den bei der Mitralklappenrekonstruktion einzusetzenden Anuloplastierung.

Abschließend können die im Rahmen dieser Studie bestimmten Grenzwerte für die minimal einzusetzenden Ringgrößen d_{min} noch mit den zuvor diskutierten Grenzwerten von Doi et. al. (Doi et al., 2015) verglichen werden. Der Vergleich der beiden Studien ist in Abbildung 46 zusammengefasst.

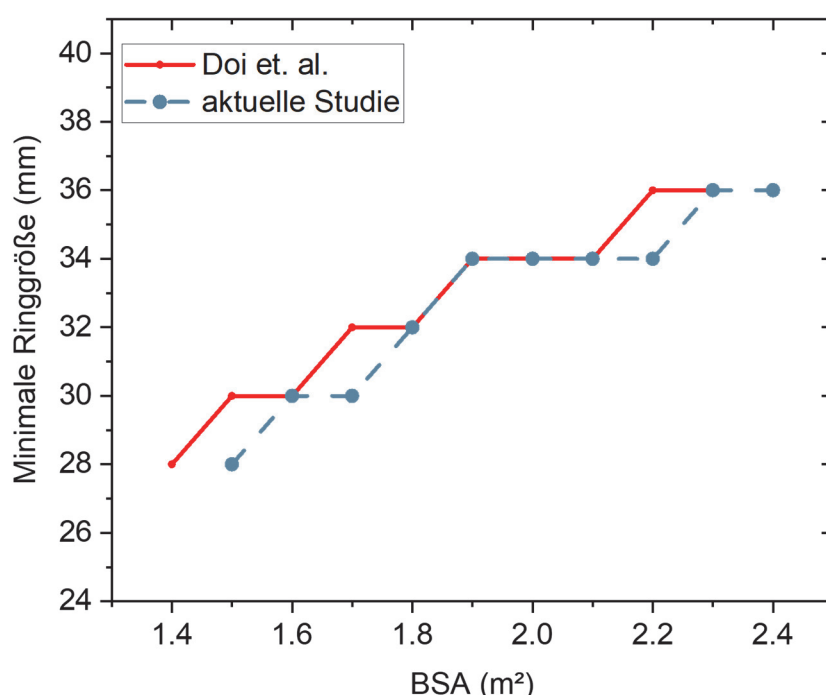


Abbildung 46: Vergleich der im Rahmen dieser Studie bestimmten minimalen Ringgröße in Abhängigkeit des BSA-Wertes mit den Daten von Doi et. al. (Doi et al., 2015).

Die grafische Darstellung in Abbildung 46 zeigt, dass die beiden Studien sehr ähnliche Grenzwerte für die bei der Mitralklappenrekonstruktion einzusetzende Mindeststringgröße definieren. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie beruhen dabei jedoch auf einer Patientenzahl von $n = 1082$ vs. $n = 67$ (bzw. 20) bei Doi et. al. (Doi et al., 2015) und besitzen

dadurch eine höhere Aussagekraft, insbesondere aufgrund der hohen Signifikanzniveaus im zentralen BSA-Bereich der aktuellen Studie. Betrachtet man die Grafik im Detail, so wurden im Rahmen der aktuellen Studie bei drei BSA Werten kleinere, minimal notwendige Ringgrößen definiert, sechs BSA Werte liefern für beide Studien identische Grenzwerte.

Im letzten Absatz dieses Abschnittes kann daher die in Abschnitt 1.9 präsentierte, der Arbeit zugrundeliegende Fragestellung, für die ersten beiden Punkte klar mit „JA“ beantwortet werden:

- I. Führen „zu klein eingesetzte“ Ringe zu einem schlechteren Outcome, d.h. höheren postoperativen MPG Werten und damit zu einer aus-geprägteren Mitralklappenstenose?
- II. Kann mit Hilfe der BSA definiert werden, ob ein Ring „zu klein eingesetzt“ wurde?

Über die Body-Surface-Area eines Patienten lässt sich eine Mindestringgröße definieren, die bei der Mitralklappenrekonstruktion eingesetzt werden sollte, um das Risiko einer Mitralklappenstenose zu reduzieren. Ringgrößen unterhalb dieses Grenzwertes sind tatsächlich „zu klein“ und führen zu erhöhten postoperativen MPG-Werten.

Es fehlt nur noch die Beantwortung der letzten Frage:

- III. Ist es möglich, eine „Formel“ für die Mindestringgröße in Abhängigkeit des BSA Wertes des Patienten zu entwickeln, die es Chirurg*innen zukünftig ermöglicht, die minimal notwendige Ringgröße vor der Operation zu bestimmen?

Diese Frage wird im abschließenden Kapitel beantwortet.

4.8 Formel für die Mindestringgröße in Abhängigkeit der Body Surface Area

Im Rahmen dieser Studie ist es gelungen, Grenzwerte für die Mindestringgröße des bei der Mitralklappenrekonstruktion einzusetzenden Anuloplastieringes zu definieren, die zu einem signifikant reduzierten, postoperativen MPG-Wert führen und somit das Risiko einer Mitralklappenstenose verringern.

Als Ergänzung zu den tabellarischen Grenzwerten ist eine Formel zur Bestimmung der Mindestringgröße wünschenswert, um diese auf beliebige Body Surface Area-Werte des Patienten anwenden zu können. Dafür wurden die im Rahmen dieser Studie bestimmten Grenzwerte mit Hilfe der Software TableCurve 2D in Origin gefittet.

Abbildung 47 stellt das Ergebnis grafisch dar.

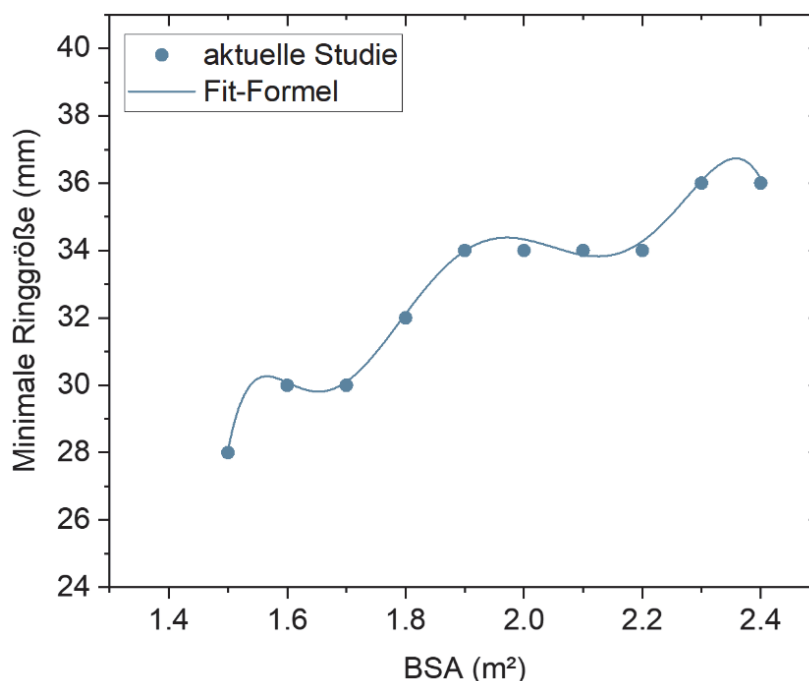


Abbildung 47: Nichtlinearer Fit der minimalen Ringgröße in Abhängigkeit der BSA (Fit mittels TableCurve 2D).

Tatsächlich ist es also im Rahmen dieser Studie final gelungen, eine Formel zu entwickeln, mit der eine Mindestringgröße des einzusetzenden Anuloplastieringes in Abhängigkeit der BSA berechnet werden kann.

Die Formel der in Abbildung 47 gezeichneten Funktion lautet:

$$\begin{aligned} \text{Minimale Ringgröße (mm)} = & -1224343,4 + 1052792,9 \cdot \text{BSA}[\text{m}^2] \\ & + \frac{501425,1995}{\text{BSA}[\text{m}^2]} - 457732,473 \cdot \text{BSA}[\text{m}^2]^2 \\ & + \frac{245085,2763}{\text{BSA}[\text{m}^2]^2} + 101258,5253 \cdot \text{BSA}[\text{m}^2]^3 \\ & - \frac{215587,779}{\text{BSA}[\text{m}^2]^3} - 9086,36391 \cdot \text{BSA}[\text{m}^2]^4 \end{aligned}$$

Diese Formel ermöglicht es, die minimal notwendige Ringgröße für beliebige BSA-Werte eines Patienten im Bereich von 1,5 m² bis 2,4 m² zu berechnen. Die Berechnung liefert dabei zunächst eine numerische Größe, für die nicht unbedingt ein genau passender Anuloplastierung vorhanden ist. In diesem Fall sollte dann auf die nächstgelegene verfügbare Ringgröße auf- oder abgerundet werden. Dies kompensiert dann auch die leichten Ondulationen der Funktion um die diskreten Grenzwerte in Abbildung 47.

Das Auf- oder Abrunden der Ringgröße stellt dabei kein Problem dar, bei der Angabe der Grenzwerte in Tabellenform müsste man den BSA-Wert des Patienten gegebenenfalls ebenfalls auf den nächstgelegenen BSA-Wert in der Tabelle auf- oder abrunden, um die minimal notwendige Ringgröße zu bestimmen.

Die im Rahmen dieser Dissertation entwickelte Formel ermöglicht zukünftig die Berechnung der minimal einzusetzenden Größe des Anuloplastierendes vor dem Beginn der Mitralklappenrekonstruktion und basiert ausschließlich auf der BSA des Patienten (berechnet aus Körpergröße und –gewicht). Dies wird Zeit während der Operation sparen und reduziert möglicherweise das Risiko einer Mitralklappenstenose.

5. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde sich mit der zur Behandlung einer Mitralklappeninsuffizienz notwendigen herzchirurgischen Rekonstruktion der Mitralklappe beschäftigt. Im Verlauf dieser Operation zur Herstellung der physiologischen Biomechanik der Klappe wird dem Patienten bei der Ringanuloplastie eine Ringprothese eingesetzt, die für das weitere Vorgehen eine ideale Koaptationsfläche schaffen soll. Die Größe des Anuloplastieringes wird von dem Herzchirurgen intraoperativ bestimmt, die Auswirkung einer möglichen Fehlanpassung ist Thema der vorliegenden Arbeit.

Es handelt sich dabei um eine retrospektive Studie, in der ein Datensatz mit über 1400 Patienten ausgewertet werden konnte, die im Zeitraum zwischen 2009 und 2016 eine Mitralklappenrekonstruktion erhielten. Die Studiendaten beinhalten neben allgemeine Daten wie Geschlecht, Alter, Körpergröße und Körpergewicht auch operationsspezifische Details wie die eingesetzte Ringgröße und den postoperativen Mean-Pressure-Gradienten (MPG). Der echokardiographisch bestimmte MPG-Wert kann dabei als Maß für den Erfolg der Operation interpretiert werden, ein hoher Wert ist mit einer unerwünschten Mitralklappenstenose korreliert.

Zunächst konnte bei der Auswertung der Studiendaten ein geschlechtsspezifischer Unterschied festgestellt werden. Frauen sind zum Zeitpunkt der Operation im Schnitt fünf Jahre älter als Männer, so dass hier von einer verspäteten Diagnose und Therapie ausgegangen werden kann, was das Operationsrisiko für Frauen erhöht. Hier sollten Informationsveranstaltungen auf die Problematik aufmerksam machen.

Im Rahmen der Studie konnte dann nachgewiesen werden, dass ein *zu klein* eingesetzter Anuloplastiering zu einem signifikant erhöhten postoperativen MPG-Wert führt. Die Body-Surface-Area (BSA) des Patienten dient dabei als Referenzgröße und kann aus der Körpergröße und dem Körpergewicht berechnet werden. In Abhängigkeit der BSA konnte so eine Mindeststringgröße definiert werden, mit der sich der postoperative MPG-Wert nach Mitralklappenrekonstruktion um mindestens zehn Prozent reduzieren lässt. Dafür wurde in dieser Arbeit sogar eine Formel entwickelt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit ermöglichen daher zukünftig eine präoperative Bestimmung der minimal einzusetzenden Größe des Anuloplastieringes bei der Mitralklappenrekonstruktion und reduzieren dadurch die Operationszeit und das Risiko einer Mitralklappenstenose.

6. Literaturverzeichnis

- Abott (2023) *Mechanical heart valves* [Online]. Verfügbar unter <https://www.structuralheart.abbott/products/mechanical-heart-valve/regent-valve-masters-series-mechanical-heart-valve> (Tag des Zugriffs: 17.03.2023).
- Alam, M., Bandeali, S. J., Kayani, W. T., Ahmad, W., Shahzad, S. A., Jneid, H., Birnbaum, Y., Kleiman, N. S., Coselli, J. S., Ballantyne, C. M., Lakkis, N. & Virani, S. S. (2013) Comparison by meta-analysis of mortality after isolated coronary artery bypass grafting in women versus men. *The American journal of cardiology*, Vol. 112, No. 3, S. 309–317.
- Blatchford, J. W. (1985) „Ludwig Rehn: The First Successful Cardiorrhaphy“, *The Annals of Thoracic Surgery*, May 1985, 39(5), S.492-495.
- Bode, T., Horn, T. & Schüning, A. (2022) *Wundmanagement - Wundversorgung in der täglichen Praxis*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.
- Bonis, M. de, Al-Attar, N., Antunes, M., Borger, M., Casselman, F., Falk, V., Folliguet, T., Jung, B., Lancellotti, P., Lentini, S., Maisano, F., Messika-Zeitoun, D., Muneretto, C., Pibarot, P., Pierard, L., Punjabi, P., Rosenhek, R., Suwalski, P., Vahanian, A., Wendler, O. & Prendergast, B. (2016) Surgical and interventional management of mitral valve regurgitation: a position statement from the European Society of Cardiology Working Groups on Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. *European heart journal*, Vol. 37, No. 2, S. 133–139.
- Bundesamt, S. (2017) *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung - 2017* [Online]. Verfügbar unter https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads/Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile (Tag des Zugriffs: 17.03.2023).
- Carpentier, A.F., Adams, D., Filsoufi, F. (2010) *Carpentier's Reconstructive Valve Surgery: From Valve Analysis to Valve Reconstruction*, Philadelphia. Elsevier Saunders.
- Caspar, W. (2020) *Medizinische Terminologie*. 3. Auflage, Stuttgart:Thieme.
- Chitty, K. M., Chan, B., Pulanco, C. L., Luu, S., Egunsola, O. & Buckley, N. A. (2017) Discontinuities and disruptions in drug dosage guidelines for the paediatric population. *British journal of clinical pharmacology*, S. 1029–1037.
- Cidrás, M. (2015) Body Mass Exponential Index: An Age-Independent Anthropometric Nutritional Assessment. *Open Access Library Journal*, Vol. 2, No. 9, S. 1–8.

- Cuartas, M. M. & Davierwala, P. M. (2019) Minimally invasive mitral valve repair. *Indian journal of thoracic and cardiovascular surgery*, S. 44–52.
- Cutler E. & Levine S. A. (1923) Cardiomy and Valvulotomy for Mitral Stenosis; Experimental Observations and Clinical Notes Concerning an Operated Case with Recovery. *The Boston Medical and Surgical Journal*, S. 1023–1027.
- Dal-Bianco, J. P. & Levine, R. A. (2013) „Anatomy of the mitral valve apparatus: role of 2D and 3D echocardiography“, *Cardiology clinics*. S. 151–164.
- Deferm, S., Bertrand, P. B., Verbrugge, F. H., Verhaert, D., Rega, F., Thomas, J. D. & Vandervoort, P. M. (2019) Atrial Functional Mitral Regurgitation: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, S. 2465–2476.
- DGIM (2023) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin *Mitralinsuffizienz* [Online]. Verfügbar unter https://www.springermedizin.de/emedpedia/dgim-innere-medizin/mitralinsuffizienz?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54676-1_197 (Tag des Zugriffs: 05.03.2023).
- DGTHG (2023) Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie *Die Geschichte der Herzchirurgie* [Online]. Verfügbar unter <https://www.dgthg.de/de/Geschichte> (Tag des Zugriffs: 05.03.2023).
- Doi, K., Yamano, T., Ohira, S., Yamazaki, S., Numata, S. & Yaku, H. (2015) Annuloplasty Ring Size Determines Exercise-Induced Mitral Stenosis Severity after Valve Repair. *The Journal of heart valve disease*, Vol. 24, No. 6, S. 744–751.
- Donal, E. & Panis, V. (2021) „Interaction between mitral valve apparatus and left ventricle. Functional mitral regurgitation: A brief state-of-the-art overview“, *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*, S. 991–997.
- Du Bois, D. & Du Bois, E.F. (1916) A Formula to Estimate the Approximate Surface Area if Height and Weight Be Known. *Archives of Internal Medicine*. Vol. 17, S. 863-871.
- Edwards (2023) [Online]. *Edwards annuloplasty system*. Verfügbar unter <https://www.edwards.com/healthcare-professionals/products-services/surgical-heart/mitral-valve-repair> (Tag des Zugriffs: 17.03.2023).
- Eifert, S. (2019) *Geschlechtsspezifische Unterschiede im Fach Herzchirurgie* [Online]. Verfügbar unter <https://www.aerzteblatt-sachsen.de/pdf/sax1908.pdf> (Tag des Zugriffs: 17.03.2023)
- El Sabbagh, A., Reddy, Y. N. V. & Nishimura, R. A. (2018) Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions. *JACC. Cardiovascular imaging*, 2018, S. 628–643.

- Fleischer, W. (2012) OP-Organisation: Erste Hilfe für das Herzstück. *Deutsches Ärzteblatt*. Vol. 109, No. 50. A-2555 / B-2095 / C-2047.
- Gehan, E. A. & George, S. L. (1970) Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer chemotherapy reports*, Vol. 54, No. 4, S. 225–235.
- Hagendorff, A., Fehske, W., Flachskampf, F. A., Helfen, A., Kreidel, F., Kruck, S., La Rosée, K., Tiemann, K., Voigt, J.-U., Bardeleben, R. S. von, Zahn, R. & Knebel, F. (2020) Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Der Kardiologe*. S. 396–431.
- Herzbericht (2021) *Deutscher-Herzbericht 2021* [Online]. Verfügbar unter <https://herzstiftung.de/system/files/2022-09/DHB21-Herzbericht-2021.pdf> (Tag des Zugriffs 17.03.2023).
- Hiemstra, Y. L., Tomsic, A., Gripari, P., van Wijngaarden, A. L., van der Pas, S. L., Palmen, M., Klautz, R. J. M., Pepi, M., Bax, J. J., Delgado, V. & Marsan, N. A. (2021) Evolution from mitral annular dysfunction to severe mitral regurgitation in Barlow's disease. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, S. 506–514.
- Hilgers, R.D., Heussen, N., Stanzel, S. (2019). Box-Whisker-Plot. In: Gressner, A.M., Arndt, T. (eds) *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg.
- lung, B. & Urena, M. (2021) Transcatheter mitral valve repair for primary and secondary mitral regurgitation: new insights from a nationwide registry. *European journal of heart failure*, S. 1377–1379.
- Kawamoto, N., Fujita, T., Hata, H., Shimahara, Y., Sato, S. & Kobayashi, J. (2016) Prosthesis-patient mismatch due to small ring annuloplasty in patients with degenerative mitral insufficiency. *Journal of cardiology*, Vol. 68, No. 2, S. 141–147.
- Krukemeyer, M.G. & Spiegel, H.U. (2005) *Chirurgische Forschung*. Stuttgart: Thieme-Verlag.
- Lavall, D., Hagendorff, A., Schirmer, S. H., Böhm, M., Borger, M. A. & Laufs, U. (2018) Mitral valve interventions in heart failure. *ESC heart failure*, S. 552–561.
- Libby, P., Bonow, R.O., Mann, D.L., Tomaselli, G.F., Bhatt, D. (2021) *Braunwald's Heart Disease, Single Volume: A textbook of cardiovascular medicine*, 12th edition. Elsevier - Health Sciences Division.
- Liu, P.-Y., Tsai, K.-Z., Lin, Y.-P., Lin, C.-S., Zeng, H.-C., Takimoto, E. & Lin, G.-M. (2021) „Prevalence and characteristics of mitral valve prolapse in military young adults in Taiwan of the CHIEF Heart Study“, *Scientific reports*, 2021, S. 2719.

- Madesis, A., Tsakiridis, K., Zarogoulidis, P., Katsikogiannis, N., Machairiotis, N., Kougioumtzi, I., Kesisis, G., Tsiouda, T., Belevessis, T., Koletas, A. & Zarogoulidis, K. (2014) „Review of mitral valve insufficiency: repair or replacement“, *Journal of thoracic disease*, S. 39-51.
- Mayerhofer, A. (2020) *Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Österreich* [Online]. Verfügbar unter <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Nicht-uebertragbare-Krankheiten/Herz-Kreislauf-Krankheiten.html> (Tag des Zugriffs: 17.03.2023).
- McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., Lam, C. S. P., Lyon, A. R., McMurray, J. J. V., Mebazaa, A., Mindham, R., Muneretto, C., Francesco Piepoli, M., Price, S., Rosano, G. M. C., Ruschitzka, F. & Kathrine Skibelund, A. (2021) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*, Vol. 42, No. 36, S. 3599–3726.
- Nickenig, G., Mohr, F. W., Kelm, M., Kuck, K.-H., Boekstegers, P., Hausleiter, J., Schillinger, W., Brachmann, J., Lange, R. & Reichenspurner, H. (2013) „Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz“, *Der Kardiologe*, 2013, S. 76–90.
- Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd, Guyton R.A., O’Gara P.T., Ruiz C.E., Skubas N.J., Sorajja P., Sundt T.M. 3rd, Thomas J.D. (2014) 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. Vol. 129, No. 23. S. 2440-92.
- Nkomo, V. T., Gardin, J. M., Skelton, T. N., Gottdiener, J. S., Scott, C. G. & Enriquez-Sarano, M. (2006) Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet (London, England)*, Vol. 368, No. 9540, S. 1005–1011.
- Pschyrembel W. (2023) *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. 269. Auflage. Berlin: De Gruyter.
- Sakamoto, A., Enomoto, Y., Watabe, H., Koyama, Y., Matsumoto, Y., Shimojo, N., Marushima, A., Kawano, S. & Inoue, Y. (2020) Acute mitral valve regurgitation causing severe alveolar hemorrhage. *Acute medicine & surgery*, 7(1), e504.
- Schmidtke, C. (2016) Herzchirurgie: Frauenspezifische Aspekte. *Deutsches Ärzteblatt*. Vol. 113, No. 12. S. 8-12.

-
- Seeburger, J., Eifert, S., Pfanmüller, B., Garbade, J., Vollroth, M., Misfeld, M., Borger, M. & Mohr, F. W. (2013) Gender differences in mitral valve surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, Vol. 61, No. 1, S. 42–46.
- Silaschi, M. & Treede, H. (2019) Moderne operative Therapie der Mitralklappeninsuffizienz, *CardioVasc*, Ausgabe 4/2019.
- Sündermann, S. H., Falk, V. & Jacobs, S. (2012) „Mitral valve reconstruction - timing, surgical techniques and results“, *Swiss medical weekly*, Vol. 142, w13715.
- Ulmer, H. E. (2020) „John H. Gibbon jr. (1903–1973)“, *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*, 2020, S. 327–328.
- Vahanian, A., Beyersdorf, F., Praz, F., Milojevic, M., Baldus, S., Bauersachs, J., Capodanno, D., Conradi, L., Bonis, M. de, Paulis, R. de, Delgado, V., Freemantle, N., Gilard, M., Haugaa, K. H., Jeppsson, A., Jüni, P., Pierard, L., Prendergast, B. D., Sádaba, J. R., Tribouilloy, C. & Wojakowski, W. (2022) 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal*. 43(7), S. 561-632.
- Vajapey, R. & Kwon, D. (2020) Guide to functional mitral regurgitation: a contemporary review. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, S. 781–792.
- Verbraecken J, Van de Heyning P, De Backer W, Van Gaal L. (2006) Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study. *Metabolism*. Vol. 55, No. 4, S. 515-524.

7. Danksagung

Allen voran möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Stephan Ensminger, Direktor der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, für das sehr interessante Thema, für das Bereitstellen der Studiendaten, für die hilfreichen Ratschläge und für die gesamte Betreuung meiner Dissertation herzlich danken. Ich bin stolz darauf, in seiner Klinik zur Fachärztin für Herzchirurgie ausgebildet zu werden. Danken möchte ich ebenfalls meinem Mentor PD Dr. med. Anas Aboud für die lehrreichen Gespräche und gemeinsamen Operationen sowie meinem Kobetreuer PD Dr. med. Martin Nitschke für die Unterstützung bei diesem Promotionsverfahren. Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. Jan Gummert, Ärztlicher Direktor des Herz- und Diabeteszentrum Bad Oeynhausen, für dessen Kooperation mit der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie in Lübeck.

Danken möchte ich aber auch Prof. Dr. med. Jürgen Westermann, Leiter des Institutes für Anatomie und Studiengangsleiter Humanmedizin der Universität Lübeck. Sein Glaube an meine Fähigkeiten und seine Unterstützung ermöglichten es mir überhaupt, meinen Lebens Traum zu erfüllen und nach der naturwissenschaftlichen Promotion nochmals Humanmedizin studieren zu dürfen. Er ist mir nicht nur ein starker und zuverlässiger Mentor, sondern inzwischen auch ein guter Freund geworden, der mir mit wertvollen Ratschlägen zur Seite steht.

Danken möchte ich auch meinen Kommilitoninnen Hanna und Rebekka, und meinen Mädels Rita, Dragana und Ilona, die mich auf so viele erdenkliche Weisen unterstützt, motiviert und inspiriert haben.

Des Weiteren möchte ich mich an dieser Stelle bei all meinen Kolleginnen und Kollegen in der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie bedanken, die mir mit konstruktiver Kritik jederzeit zur Seite standen und zukünftig stehen werden. Dank Euch lerne ich so unglaublich viel und schnell.

Ein ganz besonderer Dank gilt jedoch meiner Familie, meinem Ehemann und bestem Freund Dr. Norbert Linz, sowie unseren bezaubernden Töchtern Emily und Emilia, ohne die mein traumhaftes Leben und diese Arbeit nicht möglich gewesen wären. Danke für Euren unglaublichen Rückhalt. Ich liebe Euch von ganzem Herzen. „*Ohana*“ heißt Familie!