

Diplomarbeit

**Der Langzeitverlauf bei PatientInnen nach geschlossener
Kommissurotomie der Mitralklappe**

eingereicht von

Vanessa Wolfschluckner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Herzchirurgie

unter der Anleitung von

Univ. -Ass.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Ingeborg Keeling

Zweitbetreuer: Ao. Univ. -Prof. Dr. med. univ. Igor Knez

Graz, am 10. Jänner 2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde unerlaubte Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 10. Jänner 2017

Vanessa Wolfschluckner eh.

Danksagung

Die Verfassung dieser Diplomarbeit war eine völlig neue Erfahrung und durchaus eine Herausforderung für mich. Durch meine Betreuerin Univ. -Ass.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Ingeborg Keeling fühlte ich mich aber zu keiner Zeit hilflos. Ich möchte mich für diese Unterstützung und Ihre Geduld herzlich bedanken. Ein weiteres Dankeschön möchte ich auch an meinen Zweitbetreuer Herrn Ao. Univ. -Prof. Dr. med. univ. Igor Knez, für seine fachliche Kompetenz, und Herrn Sen.-Scientist Dipl.-Ing. Dr.techn. Markus Puchinger, für die Hilfe bei jeglichen statistischen Fragen, richten.

Ich danke meinen Eltern, Rudi und Ingrid, ohne deren Großzügigkeit ich mein Studium nicht antreten und abschließen hätte können. Sie helfen mir wo es geht und sind für mich eine große Stütze in allen Lebenslagen. Ein weiterer Dank gilt meinen beiden Schwestern, Sabrina und Carmen. Diese hatten für jede Frage ein offenes Ohr und halfen mir, wenn meine Computerkenntnisse wieder einmal nicht ausreichend waren. Auch mein Freund Gregor stand mir immer mit Rat und Tat zur Seite und fungierte zeitweise als mein persönlicher Motivationstrainer.

Zu guter Letzt möchte ich all meinen Freunden und Freundinnen ein großes Dankeschön aussprechen. Wir verbrachten gemeinsam viele Stunden in der Bibliothek und schafften es immer wieder aufs Neue uns gegenseitig anzutreiben und dabei auch noch Spaß zu haben.

Ohne all jene Menschen wäre es mir heute nicht möglich, diese Zeilen zu verfassen - danke!

Zusammenfassung

EINLEITUNG: Zur chirurgischen Behandlung einer Mitralklappenstenose (MS) wurde bis in die 1990er Jahre die transventrikuläre Valvulotomie oder Kommissurotomie mittels Tubbs-Dilatator regelmäßig angewandt. Im Laufe der Zeit entwickelten sich neue Verfahren. Doch eine Variante jener Methode könnte aufgrund ihrer minimalen Invasivität, der fehlenden Strahlenbelastung und des entfallenden Risikos einer nachfolgend notwendigen oralen Antikoagulation noch heute eine Anwendung finden. In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Langzeitergebnisse nach einer geschlossenen Valvulotomie bzw. Kommissurotomie der Mitralklappe (MK) untersucht. Zusätzlich wurde die Lebensqualität der betroffenen PatientInnen ermittelt.

METHODEN: Eingeschlossen wurden alle Patienten und Patientinnen, deren MS ab dem Jahre 1965 am LKH Graz durch eine geschlossene Mitravalvulotomie (Tubbs Operation) behandelt wurde. Es wurden in weiterer Folge postoperativ aufgetretene Ereignisse, wie Thromboembolien oder die Notwendigkeit einer erneuten Operation, eruiert und deren Häufigkeit mit Ergebnissen in der Literatur verglichen. Anhand vorhandener Medocs-Daten und ausgesandter Fragebögen zur Beurteilung der Lebensqualität wurde der postoperative Langzeitverlauf von 77 PatientInnen ausgewertet.

ERGEBNISSE: Es zeigte sich ein gutes Langzeitüberleben, mit einer Gesamtüberlebensrate von 84,4% nach 30 Jahren. Die Restenose-Rate lag nach 5 Jahren bei 8,47%, nach 10 Jahren bei 17,71%. Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum von 35 Jahren 66,23% der PatientInnen aufgrund einer höhergradigen MK-Restenose erneut operiert. Eine postoperative Mitralklappeninsuffizienz (MINS) wurde bei 47% festgestellt, die jedoch nur in 1% Grad 3 erreichte. Die Implantation eines Herzschrittmachers (SM) war bei 25% der PatientInnen notwendig. Kardiovaskuläre Erkrankungen und thrombotische bzw. thromboembolische Ereignisse wurden bei 42,85% der Betroffenen beobachtet. Mit 29,87% war diesbezüglich eine koronare Herzkrankheit (KHK) die häufigste Erkrankung, gefolgt von einem Insult mit 22,07%. Die Auswertung der Fragebögen mit 4,7 von maximalen 7 zu erreichenden Punkten bezüglich der Lebensqualität und

2,97 von maximal 5 Punkten bezüglich der Lebenszufriedenheit zeigten durchschnittliche Ergebnisse im Langzeitverlauf.

CONCLUSIO: Im Rahmen dieser Studie konnten gute Ergebnisse bezüglich des Langzeitüberlebens nach erfolgter Tubbs-Operation der MK festgestellt werden, dennoch unterliegt jene Methode den heute praktizierten Verfahren. Die klappenerhaltende Technik war in der Lage eine sonst unter Umständen nötige MKE-Operation um Jahre zu verzögern. Diese Nachuntersuchung erschien uns, besonders unter dem Aspekt der rasanten Entwicklung minimal-invasiver, chirurgischer Techniken in der Herzchirurgie, von speziellem Interesse zu sein.

Abstract

BACKGROUND: During the last decade of the 20th century, the most common surgical method to treat mitral stenosis was closed transventricular valvulotomy or commissurotomy. Although new techniques were developed, a single method, namely commissurotomy, could be still used today, due to minimal invasivity, lack of radiation exposure, and since subsequent oral anticoagulation may be omitted in most patients. The following retrospective study analysed the long-term results after closed mitral valvulotomy or mitral commissurotomy. Additionally, the effect of the operation on the patients' quality of life was analysed.

METHODS: We included all patients which underwent a closed mitral valvulotomy (Tubbs operation) since 1965 at the Medical University Hospital in Graz. Available patients' files and returned questionnaires for quality of life were analysed for long-term results of 77 patients. Furthermore, the incidence of postoperative adverse events, such as thromboembolism or the necessity of further operation, were reviewed and compared to respective results in the literature.

RESULTS: The long-term survival of our patients was good. Overall survival was 84,4% after 30 years. Furthermore, the restenosis rate was 8,47% after 5 years of follow-up and 17,71% after 10 years. During 35-years of follow-up 66,23% of our patients needed a single reoperation, due to significant restenosis. The postoperative rate of mitral regurgitation was 47%, however, MINS Grad 3 occurred in only 1%. Pacemaker implantation was necessary in 25%. Cardiovascular diseases and other thrombotic and thromboembolic events, occurred in 42,85%. In these patients coronary artery disease was found in 29,87%, followed by ischaemic stroke in 22,07%. The analysis of the questionnaires for quality of life and for life satisfaction showed 4,7 out of a maximum number of 7 points and 2,97 out of a maximum number of 5 points and therefore average results for both questionnaires.

CONCLUSION: This retrospective study showed good results concerning the long-term survival of patients after closed mitral commissurotomy. This valve-sparing technique postponed mitral valve replacement for years or even decades. However, this technique is inferior compared to recent methods. The results of this study seem of specific interest under the aspect of a racing development of minimally-invasive techniques in cardiac surgery.

1. EINLEITUNG	1
1.1. Mitralklappenstenose	2
1.1.1. Epidemiologie und Prävalenz	3
1.1.2. Ätiologie und Pathogenese.....	4
1.1.2.1. Mitralklappenstenose nach akutem rheumatischen Fieber	4
1.1.2.2. Kongenitale Mitralklappenstenose	5
1.1.2.3. Andere Ursachen	5
1.1.3. Morphologie.....	6
1.1.4. Pathophysiologie	6
1.1.5. Symptomatik.....	7
1.1.5.1. Dyspnoe	8
1.1.5.2. Hämoptyse	9
1.1.5.3. Vorhofflimmern	9
1.1.5.4. Thromboembolien	10
1.1.5.5. Rechtsherzversagen	10
1.1.6. Diagnostik.....	10
1.1.6.1. Körperliche Untersuchung.....	10
1.1.6.2. Kardiale Auskultation.....	11
1.1.6.3. Echokardiogramm	11
1.1.6.4. Thorax-Röntgen	11
1.1.6.5. Echokardiographie	12

1.1.6.6. Stress-Echokardiographie	13
1.1.6.7. Herzkatheter-Untersuchung	13
1.1.7. Therapiekonzepte.....	15
1.1.7.1. Kardiologische Überwachung.....	15
1.1.7.2. Medikamentöse Therapieansätze	15
1.1.7.2.1. Prävention eines thrombotischen/thromboembolischen Ereignisses	16
1.1.7.2.2. Symptomminderung	16
1.1.7.2.3. Sekundärprävention von rheumatischem Fieber	17
1.1.7.3. Möglichkeiten der chirurgischen Behandlung.....	17
1.1.7.3.1. Operationstechniken im Überblick	29
1.1.7.3.2. Zweiteingriffe nach Mitralklappenkommissurotomie	30
2. ZIELSETZUNG	31
3. FRAGESTELLUNG	32
4. MATERIAL UND METHODEN.....	32
4.1. Studiendesign und Durchführung	32
4.2. Dokumentation	33
4.3. Patientenkollektiv	34
4.3.1. Ein- und Ausschlusskriterien	35
4.4. Datenauswertung	35
5. ERGEBNISSE	36
5.1. Langzeitüberleben.....	36
5.2. Restenose-Rate	37
5.3. Postoperative Mitralklappeninsuffizienz	39

5.4. SM-Implantation	40
5.5. Kardiovaskuläre Folgeerkrankungen bzw. thrombotische und thromboembolische Ereignisse	41
5.6. Einteilung nach der NYHA-Klassifikation.....	44
5.7. Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität.....	45
6. DISKUSSION	47
6.1. Einleitung	47
6.2. Interpretation der Ergebnisse	47
6.3. Limitationen	50
6.4. Conclusio	52
7. REFERENZEN	53
8. FRAGEBÖGEN	59
8.1. WHO-Fragebogen zur Lebensqualität ("Wellbeing Five")	59
8.2. Fragebogen zur Lebenszufriedenheit.....	60

Glossar und Abkürzungen

AHA/ACC	American Heart Association/American College of Cardiology
AINS	Aortenklappeninsuffizienz
AK	Aortenklappe
bzw.	beziehungsweise
CMC	Geschlossene MK-Kommissurotomie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Echokardiogramm
ESC/EACTS	European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery
g	Gramm
HK	Herzklappe
ICR	Interkostalraum
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
MINS	Mitralklappeninsuffizienz
MK	Mitralklappe
MKE	Mitralklappenersatz
MÖT	Mitralöffnungston
MS	Mitralklappenstenose
MVA	Mitralklappenöffnungsfläche (mitral valve area)
O ₂	Sauerstoff
p.a.	posterior-anterior

PAE	Pulmonale arterielle Embolie
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PH	Pulmonaler Hypertonus
P.m.	Punktum maximum
PMBC/PMBV	Perkutane MK-Ballon-Kommissurotomie/Perkutane MK-Ballon-Valvulotomie
PRIND	Prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
OMC	Offene MK-Kommissurotomie
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TRINS	Trikuspidalklappeninsuffizienz
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie
VHF	Vorhofflimmern
zAVK	Zentrale arterielle Verschlusskrankheit

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1</i> Dilatator nach Tubbs	18
<i>Abbildung 2</i> Starr-Edwards-Klappe	18
<i>Abbildung 3</i> Indikationen für Interventionen bei rheumatischer MS	20
<i>Abbildung 4</i> Vorgehensweise bei kritischer MS	21
<i>Abbildung 5</i> Behandlungsstrategien bei asymptomatischen PatientInnen mit MS ...	24
<i>Abbildung 6</i> Zusammenfassung der Behandlungsmethoden bei MS	28
<i>Abbildung 7</i> Transventrikuläre Kommissurotomie einer Mitralstenose mit dem Tubbs-Dilatator	29
<i>Abbildung 8</i> Björk-Shiley-Klappe	30
<i>Abbildung 9</i> Patientenkollektiv	34
<i>Abbildung 10</i> Kaplan-Meier Kurve zum Langzeitüberleben	36
<i>Abbildung 11</i> Restenose-Rate im Langzeitverlauf	37
<i>Abbildung 12</i> Alter zum Zeitpunkt der Re-Operation	38
<i>Abbildung 13</i> Häufigkeit einer postoperativen MINS	39
<i>Abbildung 14</i> Häufigkeit einer postoperativen SM-Implantation	40
<i>Abbildung 15</i> Häufigkeit von kardiovaskulären Erkrankungen bzw. thrombotischen/thromboembolischen Ereignissen	42
<i>Abbildung 16</i> NYHA-Stadium zum Zeitpunkt des letzten Follow-up	44
<i>Abbildung 17</i> Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität	45

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1</i> Echo Score (Wilkins Score)	6
<i>Tabelle 2</i> Klassifikation der Schwere der MS	13
<i>Tabelle 3</i> Stadien der MS	14
<i>Tabelle 4</i> SM-Indikationen	41
<i>Tabelle 5</i> Auswertung der Fragebögen unter Berücksichtigung des Alters	45

1. EINLEITUNG

Rund 7.000 Liter Blut pumpt unser Herz täglich zu allen lebenswichtigen Organen und versorgt diese dabei mit allen erforderlichen Nährstoffen und ausreichend Sauerstoff (O₂). In Ruhe schlägt ein durchschnittlich 300g schweres Herz rund 60 bis 80 Mal in der Minute. Das ergibt in Summe 100.000 Schläge pro Tag. Unser Herz vollbringt also tagtäglich eine enorme Leistung. Dem zufolge kommt es im Laufe eines Lebens häufig zu Erkrankungen des Herzens oder seiner Bestandteile, die oftmals große Auswirkungen auf den menschlichen Körper haben.

Das menschliche Herz gliedert sich in vier Höhlen, dabei unterscheiden wir den rechten Teil mit seinem rechten Atrium (Vorhof) und seinem rechten Ventrikel (Kammer) vom linken Teil, mit dem linken Atrium und dem linken Ventrikel. Diese Herzhöhlen werden durch einzelne Klappen voneinander getrennt.

Das ins rechte Atrium einströmende Blut aus der V. cava inferior und V. cava superior fließt im Zuge der Diastole in den rechten Ventrikel und wird von dort durch die Kontraktion der Kammer (Systole) über die Pulmonalarterien in den Lungenkreislauf gepumpt. Hier wird das O₂-arme Blut mit Sauerstoff gesättigt und gelangt im nächsten Schritt über die Vv. pulmonales in den linken Vorhof. Aufgabe des linken Ventrikels ist es nun, das O₂-reiche Blut im Rahmen der Systole über die Aorta in den großen Kreislauf zu transportieren.

Diese Abfolge von Diastole und Systole und der damit verbundene Blutfluss kann nur mit Hilfe der vier Herzklappen (HK) ordnungsgemäß erfolgen.

Die Entwicklung der HK findet in der Fetalzeit, beginnend mit der 6. Embryonalwoche statt. Dabei entstehen die vom Endokard, der innersten der drei Schichten der Herzwand, überzogenen bindegewebigen Klappen.

Die Mitralklappe (MK) ist eine jener vier Klappen unseres Herzens. Sie trennt das linke Atrium vom linken Ventrikel und ermöglicht durch regelmäßiges Öffnen und Schließen einen kontinuierlichen Blutstrom. Sie zählt wie die Trikuspidalklappe des rechten Herzens zu den Segelklappen. Außerdem ist die MK an einem Anulus fibrosus, der das Vorhof- und Kammermyokard, das heißt die glatte Muskulatur des Herzens, voneinander trennt, aufgehängt. Sie wird aufgrund ihrer zwei zarten Segel auch als Bikuspidalklappe bezeichnet. Das Cuspis anterior entspringt ventral-medial am linken Anulus fibrosus und das Cuspis posterior entspringt dorsal-lateral am

linken Anulus fibrosus. Beide Segel werden durch Sehnenfäden (Chordae tendineae), die an den beiden Papillarmuskeln, dem Musculus papillaris anterior und posterior, im linken Ventrikel entspringen, befestigt.

Im Sinne eines Ventilmechanismus ermöglicht die Klappe einen regelmäßigen Blutfluss zwischen den Herzkammern. Die MK lenkt das Blut aus dem linken Atrium in die Einflussbahn des linken Ventrikels. Sie öffnet sich während der Diastole und ermöglicht somit die Füllung des Ventrikels mit O₂-reichem Blut. Überschreitet der Druck im Ventrikel jenen im Vorhof, kommt es zum Schluss der MK. Mit dem Schluss der Atrioventrikularklappen beginnt die Anspannungsphase und damit die Ventrikelsystole. Durch den Schluss-Mechanismus der Klappe wird der Rückfluss von Blut aus dem Ventrikel in das Atrium während der Systole verhindert. Infolge des Schlusses der MK kommt es zu einem starken Druckanstieg im linken Ventrikel. Übersteigt jener Ventrikeldruck den Druck in der Aorta, öffnet die Aortenklappe und die Austreibungsphase beginnt. Diese Phase endet, wenn der Ventrikeldruck jenen Druck in der Aorta wieder unterschreitet. Durch den Schluss der Aortenklappe (AK) sinkt der Ventrikeldruck stark ab und unterschreitet den Vorhofdruck, was die wiederholte Öffnung der MK zur Folge hat. Die Füllungsphase beginnt erneut.

1.1. Mitralklappenstenose

Bei einer Mitralklappenstenose (MS) kommt es infolge von entzündlichen und degenerativen Klappenveränderungen, in Form von Verdickung der Segel und Einschränkung der Beweglichkeit des Klappenapparates, zu einer Verengung der Klappenöffnungsfläche. Die normale Öffnungsfläche einer MK beträgt zwischen 4 bis 6 cm².

Liegt eine Klappenöffnungsfläche von 2 cm² vor, spricht man von einer leichten oder milden MS. In diesem Fall kommt es zu einem leicht erhöhten diastolischen Druckgradienten über der Klappe. Bei einer Öffnungsfläche von ≤ 1 cm² spricht man von einer kritischen oder schweren MS. Es zeigt sich ein deutlich erhöhter Druckgradient, um die nötige Füllung des linken Ventrikels zu gewährleisten. Aufgrund dieser mechanischen Obstruktion kommt es zu einem erhöhten Druck. Dieser tritt vorerst nur im Bereich des linken Vorhofes auf. Bei Zunahme und Andauern der Stenose kommt es zusätzlich zu einer Druckbelastung des

Lungenkreislaufes und in Folge des rechten Herzens. Dabei bleibt der linke Ventrikel von den Auswirkungen völlig unbeeinträchtigt. Oftmals liegt auch ein kombiniertes Mitralklappenversagen vor, wobei sowohl eine MS als auch eine Insuffizienz der Klappe zu beobachten sind (1).

1.1.1. Epidemiologie und Prävalenz

Ein großer Teil der Fälle von MS wird von rheumatischen Herzerkrankungen verursacht. Dabei können unterschiedliche Ausprägungen beobachtet werden. Unter rheumatischen Herzerkrankungen versteht man das Auftreten von Perikarditis, Myokarditis oder Endokarditis im Rahmen eines akuten rheumatischen Fiebers. Dabei kann es nachfolgend, oder auch im Verlauf von mehreren Episoden eines akuten rheumatischen Fiebers, zu chronischen Klappenveränderungen kommen.

Dieses Krankheitsbild ist vor allem in sogenannten Entwicklungsländern verantwortlich für die häufigste Form der erworbenen Herzerkrankung bei Kindern und jungen Erwachsenen. Dabei spielt der sozioökonomische Status eine nicht unwesentliche Rolle. Eine Studie in Kinshasa zeigte die deutlich erhöhte Prävalenz von rheumatischen Herzerkrankungen in Schulen in Slums (22,2/1000) gegenüber der Prävalenz in städtischen Schulen (4/1000) (2).

In westlichen Industrieländern hingegen ist ein deutlicher Rückgang der Prävalenz von rheumatischen Herzerkrankungen zu beobachten. Durch den Gebrauch von Penicillin bei Streptokokkeninfektionen, die als Erreger von rheumatischen Herzerkrankungen gelten, konnte das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen als Folge stark verringert werden.

In einer groß angelegten Studie aus dem Jahre 2008 wurde die Inzidenz unterschiedlicher Länder weltweit ermittelt. Dabei wurde in Amerika und Westeuropa eine Inzidenz-Rate von $\leq 10/100.000$ pro Jahr ermittelt. Die Inzidenz-Rate in Osteuropa, dem mittleren Osten, Asien und Australasien war mit $> 10/100.000$ pro Jahr höher (3).

1.1.2. Ätiologie und Pathogenese

Die häufigste Ursache einer MS ist eine vorangegangene rheumatische Herzerkrankung (4). Eine Studie an der Mayo Clinic in den USA untersuchte diese Tatsache und erzielte sehr aussagekräftige Ergebnisse. Unter den rund 452 Patienten und Patientinnen mit MS konnte in 99% eine entzündliche Genese nachgewiesen werden, die allem Anschein nach rheumatischer Natur war (5).

Durch die sinkende Inzidenz des rheumatischen Fiebers in westlichen Industrieländern konnte die Zahl von MS, hervorgerufen durch rheumatische Herzerkrankungen, deutlich verringert werden (6). Doch aufgrund der Tatsache, dass die Mehrheit der Bevölkerung unserer Erde in Entwicklungsländern, wo die Prävalenz dieser Erkrankung zum jetzigen Zeitpunkt noch hoch ist, lebt, stellt dieses Krankheitsbild auch heute noch eine wichtige kardiovaskuläre Erkrankung dar.

Auch in der Progression der Erkrankung konnten geographische Unterschiede festgestellt werden. Während in Nordamerika ein langsames Fortschreiten der Erkrankung mit langen Latenzzeiten üblich ist, kann man in Entwicklungsländern oftmals schon im jungen Erwachsenenalter die ersten Symptome erkennen, da die MS viel schneller voranschreitet (7). Diese schnellere Progression ist wahrscheinlich auf den ineffizienten Gebrauch von Antibiotika und die steigende Virulenz der Streptokokken in jenen Gegenden zurückzuführen (1).

1.1.2.1. Mitralklappenstenose nach akutem rheumatischem Fieber

Akutes rheumatisches Fieber wird durch eine Infektion mit Gruppe A Streptokokken verursacht. Nach einer anfänglichen Pharyngitis kommt es nach einer Besserung der Beschwerden und einer Beschwerdefreiheit über mehrere Wochen zum erneuten Auftreten von Krankheitsgefühl. Im Anschluss zeigen sich erste Symptome eines rheumatischen Fiebers (8). Diese können sowohl als Arthritis, Karditis oder auch als Enzephalitis, im Sinne einer Chorea Sydenham, imponieren. Aufgrund von Entzündungsprozessen im Bereich der Herzens kommt es oftmals auch zu Veränderungen des Klappenapparates. Dabei wird vermutet, dass die Entzündung im Bereich des Klappenapparates durch eine Kreuzreaktion von Streptokokken-Antigenen mit dem Klappengewebe ausgelöst wird (9,10). Es kommt zu einer Verdickung der Klappensegel und des Weiteren sind echokardiographische

Vegetationen an den Segeln der Klappe zu erkennen. Außerdem ist ein Prolaps, vor allem des anterioren Mitralklappensegels, häufig zu beobachten. Oftmals zeigt sich als erste morphologische Veränderung eine Insuffizienz der Klappe.

1.1.2.2. Kongenitale Mitralklappenstenose

Vor allem in westlichen Industrieländern ist eine weitere Ursache der MS zu beachten – die kongenitale Mitralklappenstenose. Dabei zeigen sich sehr variable Klappenveränderungen, wie etwa eine Hypoplasie der MK sowie eine Hypoplasie oder Fusion der Papillarmuskeln. Auch die Chordae tendineae können von den Veränderungen betroffen sein und zur Ausbildung einer kongenitalen MS führen (11).

1.1.2.3. Andere Ursachen

Darüber hinaus kann es durch zunehmende Kalzifikation im Bereich des Mitralanulus in Folge einer fortgeschrittenen Nierenerkrankung zu einer MS kommen (12). Diese Theorie ist jedoch bis heute umstritten und nicht eindeutig bewiesen. Auch das Vorhandensein eines Vorhof-Myxoms kann durch eine auf diese Weise bedingte Obstruktion der Klappe wie eine Stenose jener imponieren.

Eine weitere Ursache wäre die Anlagerung von Thromben im Bereich von künstlich mechanischen oder auch biologischen Mitralklappen. Diese können ebenfalls eine Stenose der MK imitieren (13).

1.1.3. Morphologie

Die Schwere der MS kann im Zuge der Echokardiographie mit Hilfe des Wilkins Echo Score's klassifiziert werden. (**Tabelle 1**) Dieser beinhaltet vier Kriterien: die Mobilität der Klappensegel, die Verdickung des subvalvulären als auch des valvulären Apparates und das Vorliegen einer Kalzifikation. Daraus ergibt sich, nach Addition der Punktezahl aus allen vier Kriterien, ein Score von 0 bis maximal 16 Punkten.

Grade	Mobility	Subvalvular Thickening	Valvular Thickening	Calcification
1	Highly mobile valve with only leaflet tips restricted.	Minimal thickening just below the mitral leaflets.	Leaflets nearly normal in thickness (4-5 mm).	Single area of increased echo brightness.
2	Leaflet mid and basal portions normally mobile.	Thickening of chordal structures extending up to one third of chordal length.	Mid leaflets normal, considerable thickening of margins (5-8 mm).	Scattered areas of brightness confined to leaflet margins.
3	Valve continues to move forward in diastole, mainly from base.	Thickening extending to the distal third of chords.	Thickening extending through the entire leaflet (5-8 mm).	Brightness extending into midportion of the leaflets.
4	No or minimal forward movement of the leaflets in diastole	Extensive thickening and shortening of all chordal structures extending down to papillary muscles.	Considerable thickening of all leaflet tissue (>8-10 mm).	Extensive brightness throughout much of the leaflet tissue.

Reproduced from Wilkins G, Weyman A, Abascal A et al.

Tabelle 1: Echo Score (Wilkins Score) (14)

Es wurde bereits mehrfach beobachtet, dass eine perkutane MK-Ballon-Kommissurotomie (PMBC) bei Patienten und Patientinnen mit einem Echo-Score von > 8 ein schlechteres Outcome zur Folge hatte (14,15).

1.1.4. Pathophysiologie

Im Laufe einer rheumatischen Herzerkrankung kommt es zu zahlreichen Veränderungen im Bereich des gesamten Klappenapparates. Am Beginn zeigen sich kleine knotige Auflagerungen an den Segeln der Klappe, wodurch es zu einer abnormen Morphologie und Funktion kommt. Im weiteren Verlauf tritt eine Fusion der Klappenkommissuren, eine Verdickung, Verkürzung und Verschmelzung der Chordae tendineae auf. Zusätzlich kann es altersabhängig auch zu Verkalkungen

und Fibrosierungen der Klappe kommen, die die Mobilität der Klappensegel weiter einschränken (4). Diese degenerativen Veränderungen werden durch den abnormen Blutfluss im Bereich der morphologisch veränderten Klappe begünstigt.

Aufgrund all dieser Umwandlungen entwickelt sich ein hämodynamisch wirksamer Druckgradient zwischen dem linken Atrium und dem linken Ventrikel. Dieser erhöhte Druck in der Diastole führt vor allem zu einer Belastung des linken Atriums. In Fällen von schweren MS kann es durch die Fortleitung des erhöhten Druckes zu einer Schädigung des Lungenkreislaufes, mit der Folge eines pulmonal arteriellen Hypertonus kommen. Letztlich kann dadurch auch das rechte Herz geschädigt werden. Dabei kann es zu einer Hypertrophie des rechten Ventrikels und der Ausbildung einer Trikuspidalklappeninsuffizienz (TRINS) kommen. In weiterer Folge kann diese Tatsache auch im rechten Herzen zu einem erhöhten Druck im Atrium führen, was das Auftreten einer Rechtsherzinsuffizienz begünstigt.

1.1.5. Symptomatik

Die Symptomatik bei MS variiert, abhängig vom Stenosegrad, stark. Es ergeben sich unterschiedliche Symptome, welche auf die Druckbelastung des linken Atriums, des Lungenkreislaufes und auf den erhöhten Widerstand im Lungenkreislauf zurückzuführen sind. Zusätzlich kann bei stärkerer Ausprägung ein verminderter kardialer Auswurf ebenfalls zu Symptomen führen.

Diese Symptome treten vor allem anfangs in Situationen körperlicher Belastung auf. Dabei ist eine gesteigerte Herzleistung von Nöten, die zu einem erhöhten Auswurf und einer Tachykardie mit verminderter diastolischer Füllungszeit führt. Dadurch kommt es zu einem gesteigerten Blutfluss im Bereich der MK und in Folge zu einem noch höheren Druckgradienten über der Klappe.

All diese Mechanismen können bei Anstrengung oder Stress zu den ersten Anzeichen einer MS führen. Dabei stehen meist die Symptome Dyspnoe und Hämoptysen im Vordergrund.

In einer Studie an der Heinrich-Heine Universität in Düsseldorf, die im Jahre 1991 durchgeführt wurde, untersuchte man den zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der ersten Symptome der MS und dem durchgemachten rheumatischen

Fieber an 159 Studienteilnehmern und –teilnehmerinnen. Die Ergebnisse zeigten eine durchschnittliche Latenzzeit von 16,3 +/- 5,2 Jahren zwischen der stattgefundenen rheumatischen Erkrankung und den ersten Symptomen der Klappenstenose. Im weiteren Verlauf zeigte sich, dass rund 8% der Betroffenen auch nach 25 Jahren, nach der initialen Erkrankung an rheumatischem Fieber, noch keine Symptome einer MS aufwiesen. 9% wurden nach der NYHA-Klassifikation dem Stadium II zugeteilt, 33% dem Stadium III und die restlichen 50% mussten sich bis zu diesem Zeitpunkt entweder schon einer Operation unterziehen oder zeigten Symptome eines NYHA-Stadium IV. Die Studie zeigte unter anderem, dass die Progression von einer milden zu einer schweren MS durchschnittlich 9,2 +/- 4,3 Jahre in Anspruch nahm (4).

Wie schon zuvor beschrieben, lässt sich die MS in unterschiedliche Schweregrade einteilen. Man spricht von einer leichten MS bei einer echokardiographisch bestimmten Klappenöffnungsfläche von $> 1,5 \text{ cm}^2$ und von einer schweren MS bei einer Öffnungsfläche von $\leq 1 \text{ cm}^2$ (16).

Eine Studie aus Boston in Massachusetts zeigte, dass bei einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 39 Monaten eine Abnahme der Mitralklappenöffnungsfläche (MVA) von $0,09 \pm 0,21 \text{ cm}^2$ pro Jahr zu beobachten war. Dabei wurde festgestellt, dass ein Echo-Score von ≥ 8 sowie ein hoher anfänglicher Druckgradient über der Klappe eine schnellere Progression begünstigen (15).

1.1.5.1. Dyspnoe

Das weitaus häufigste und oftmals auch das einzige zu beobachtende Symptom bei MS ist die Dyspnoe. Diese ist bedingt durch den Rückstau des Blutes aus dem linken Atrium in den Lungenkreislauf, der durch den steigenden Druck im Bereich des linken Vorhofes zustande kommt. Dadurch kommt es zu einer verminderten Vitalkapazität der Lunge infolge der Überlastung des Gefäßsystems. Bei ausgeprägter MS kann es zusätzlich zur Ausbildung eines interstitiellen Lungenödems kommen. Eine weitere Ursache der Dyspnoe kann in der Tatsache, dass bei steigender Belastung auch die Herzleistung und somit der kardiale Auswurf gesteigert werden muss, liegen. Durch den erschwerten Blutfluss vom linken Atrium in den linken Ventrikel kann das Herz die nötige Mehrarbeit nicht leisten, was in einer

Dyspnoe resultiert. Anfänglich tritt dieses Symptom also nur unter jenen Bedingungen auf, die einen gesteigerten Blutfluss über der Mitralklappe erforderlich machen. Dazu zählen jede Form der körperlichen Belastung, Stress, Fieber oder auch eine Schwangerschaft. Im Laufe der Erkrankung kann diese Belastungsdyspnoe aber in eine Ruhedyspnoe übergehen.

1.1.5.2. Hämoptyse

Ein weiteres Symptom der MS ist die Hämoptyse. Das Aushusten von blutigem Sekret resultierend aus dem erhöhten Druck in den Gefäßen der Lunge. Man kann auch hier unterschiedliche Ausprägungen erkennen. Oftmals wird dieses Symptom durch wiederholtes Husten bei bestehender Dyspnoe hervorgerufen. Darüber hinaus kann das Vorhandensein eines interstitiellen Lungenödems zu Hämoptysen führen, wobei sich ein schaumiges, oft leicht rosarotes, Sputum, im Gegensatz zum rot gefärbten Auswurf bei Abwesenheit eines Lungenödems, zeigt.

1.1.5.3. Vorhofflimmern

Zusätzlich zu den beiden oben genannten Symptomen ist ein weiteres oft zu beobachten: das Vorhofflimmern (VHF). Eine Studie, die den Zusammenhang von Herzklappenerkrankungen und dem Auftreten von VHF, untersuchte, zeigte, dass das Vorhandensein von VHF mit zunehmendem Alter, der Schwere der Erkrankung und dem Auftreten von zusätzlichen Klappenerkrankungen zunahm. Bei rund 29% von den 250 Patienten und Patientinnen mit einer isolierten MS konnte ein Vorhofflimmern nachgewiesen werden. Der Anteil von Patienten und Patientinnen mit VHF stieg in der Gruppe von 144 Personen mit der Kombination von MS, Mitralklappeninsuffizienz (MINS) und TRINS auf 70%. Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines VHF sind der Durchmesser des linken Atriums und das steigende Alter der Probanden (17).

Als Folge des VHF kann es zu einer Verringerung des kardialen Auswurfes kommen. Diese Tatsache wiederum resultiert in einer verringerten körperlichen Belastbarkeit, einem Absinken des Blutdruckes und einer Überlastung der Lunge, was bis zum Auftreten einer Herzinsuffizienz führen kann.

1.1.5.4. Thromboembolien

Oftmals ist ein stattgefundenes thromboembolisches Ereignis das erste Anzeichen für eine MS. Dabei ist die häufigste Lokalisation das Gehirn.

Eine Studie aus Thailand, ein Land mit hoher Inzidenz der MS, als Folge einer rheumatischen Herzkrankheit, zeigte, dass das Vorhandensein von VHF den größten Risikofaktor für das Auftreten eines thromboembolischen Geschehens darstellt. Weitere Einflussgrößen sind ein verringerter kardialer Auswurf und die Größe des linken Atriums (18).

Eine andere prospektive Studie nannte folgende drei Hauptrisikofaktoren:

- das Vorhandensein eines Thrombus im linken Atrium
- der Grad der MS, gemessen an der MVA
- das Vorhandensein einer Aortenklappeninsuffizienz (AINS)

Zusätzlich wurde noch das Alter der jeweiligen Probanden als positiver Risikofaktor genannt. Im Zuge dieser Studie wurde außerdem festgestellt, dass eine frühe Behandlung der MS durch eine perkutane Ballonkommissurotomie einen protektiven Effekt hat (19).

1.1.5.5. Rechtsherzversagen

Aufgrund der steigenden Belastung des Lungenkreislaufes infolge einer MS kann es zu einer Belastung des rechten Herzens kommen. Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz sind Ödeme, die anfangs vor allem in den unteren Extremitäten auftreten. Des Weiteren kommt es je nach Ausprägung zu einer unterschiedlich starken Hepatomegalie und einer Erhöhung des Jugularvenendruckes.

1.1.6. Diagnostik

1.1.6.1. Körperliche Untersuchung

Bei langjährigem Verlauf sind auch äußerlich Zeichen der MS erkennbar. Durch den verringerten kardialen Auswurf kommt es kutan zu einer Vasokonstriktion der Gefäße. Dies zeigt sich am deutlichsten im Bereich der Wangen und wird als Facies mitralis bezeichnet. Hierbei erscheinen die Backen rötlich-pink gefleckt.

Ein weiteres Zeichen bei fortgeschrittener MS ist durch den oben genannten PH und die Rechtsherzbelastung zu erklären. Dabei kann bei der Untersuchung des Jugularvenenpulses eine prominente a-Welle beobachtet werden. Diese resultiert aus dem erhöhten rechtsatrialen Druck.

Ein weiterer Befund, der zur Diagnose einer MS passen würde, sind sogenannte Trommelschlägelfinger und Uhrglasnägel. Dabei handelt es sich um rundliche Auftreibungen der Fingerspitzen und Nägel. Diese resultieren meist aus einer lange bestehenden Hypoxämie. Differentialdiagnostisch muss an Erkrankungen der Lunge oder auch an chronisch gastroenterologische Erkrankungen gedacht werden (20).

1.1.6.2. Kardiale Auskultation

Das Leitsymptom einer MS ist ein niederfrequentes Diastolikum mit Decrescendo-Charakter mit P.m. 4. und 5. ICR links. Dies ist oftmals vor allem im Bereich der Herzspitze deutlich zu hören.

Zusätzlich ist der erste Herzton oft paukend und am Beginn der Diastole kann man einen Mitralöffnungston (MÖT) mit P.m. meist an der Herzspitze wahrnehmen.

1.1.6.3. Echokardiogramm

Im EKG zeigt sich aufgrund der Belastung des linken Atriums ein P-mitrale. Hierbei handelt es sich um eine gekerbte P-Welle. Bei fortgeschrittener MS zeigt sich zusätzlich eine rechtsventrikuläre Hypertrophie und häufig ein VHF.

1.1.6.4. Thorax-Röntgen

Im Rahmen einer p.a.-Aufnahme des Thorax kann man bei stärkerer Ausprägung einer MS mehrere Anzeichen für die Erkrankung erkennen. Das Herz zeigt eine rechtsventrikuläre Kontur mit abgerundeter Herzspitze. Zusätzlich wirkt die Herztaille verstrichen, was durch die Vergrößerung des linken Atriums erklärbar ist. Bei genauerer Betrachtung lassen sich oftmals prominente Pulmonalarterien und eine vermehrte pulmonalvenöse Gefäßzeichnung durch die erhebliche Mehrbelastung des Lungenkreislaufes feststellen.

1.1.6.5. Echokardiographie

Bei dem Verdacht auf das Vorliegen einer Klappenveränderung ist neben der gründlichen Anamnese und dem klinischen Status, um das Vorliegen von Risikofaktoren für eine rheumatische Herzerkrankung zu erfassen und etwaige Zeichen der MS zu erkennen, die transthorakale Echokardiographie der bevorzugte Lösungsweg, um die Diagnose einer MS zu stellen.

Eine normale Echokardiographie der MK zeigt eine regelrechte, prompte und zweiphasige Bewegung. Im Rahmen einer MS kommt es dabei zu Abweichungen, da sich die Klappe nur partiell öffnet. Oftmals ist die eingeschränkte Beweglichkeit des posterioren Segels der MK das erste Zeichen einer MS.

Im Zuge einer Echokardiographie können noch weitere Zeichen einer MS identifiziert werden:

- Eine Verdickung der Mitralsegel, welche die Beweglichkeit jener einschränkt.
- Die MVA kann gemessen werden, wobei man mehrere mögliche Verfahren unterscheidet. Es ist möglich die Fläche mithilfe einer zwei- oder dreidimensionalen Methode zu messen (21). Des Weiteren gibt es noch die Möglichkeit der Doppler-Echokardiographie
- Mit Hilfe Echokardiographie kann man darüber hinaus die Größe des linken Atriums und jene des linken und rechten Ventrikels bestimmen. Zusätzlich lässt sich die systolische Funktion des linken und rechten Ventrikels einschätzen.
- Im Zuge der Doppler-Echokardiographie ist es möglich, den hämodynamischen Effekt der MS genauer zu bestimmen. Dabei wird der Druckgradient über der Klappe bestimmt.

Mit Hilfe der Doppler-Echokardiographie ist es möglich, den Druckgradienten über verengten Klappen zu berechnen. Dabei kommt die Bernoulli-Gleichung zum Einsatz.

$$\Delta P \text{ (mmHg)} = 4(V)^2$$

Der Druckgradient (ΔP) wird durch die maximale Flussgeschwindigkeit (V in m/s), die mittels kontinuierlichem Doppler (CW-Doppler) gemessen wird, bestimmt.

Mit Hilfe all jener Untersuchungen kann die Schwere der MS bestimmt werden.

Tabelle 2 veranschaulicht jene Einteilung.

	Mild	Moderate	Severe
Specific findings			
Valve area (cm²)	>1.5	1.0-1.5	<1.0
Supportive findings			
Mean gradient (mmHg)^a	<5	5-10	>10
Pulmonary artery pressure (mmHg)	<30	30-50	>50
<ul style="list-style-type: none"> ^aAt heart rates between 60 and 80 bpm and in sinus rhythm. 			

Tabelle 2: Klassifikation der Schwere der MS (16)

1.1.6.6. Stress-Echokardiographie

Bei der Stress-Echokardiographie wird das Herz im Rahmen von körperlicher Belastung stärker gefordert. Dies kann einerseits durch eine Fahrrad-Ergometrie erfolgen und andererseits durch eine Dobutamin-Injektion. Mit Hilfe dieser Ultraschalluntersuchung kann die Kontraktilität des Herzens genauer beurteilt werden. Sind unter der Belastung Wandbewegungsstörungen des Herzmuskels zu erkennen, spricht dies in erster Linie für eine myokardiale Ischämie. Jene abnormen Wandbewegungen können unter Belastung frühzeitig auftreten. Dadurch ermöglicht die Stress-Echokardiographie einen raschen Nachweis von eventuell vorliegenden Durchblutungsstörungen des Herzmuskels. Auch der Schweregrad einer Herzklappenerkrankung kann unter Belastung zunehmen. Der Stresstest kann in jenen Fällen Aufschluss über den Fortschritt der Erkrankung geben. Dieser Test wird vor allem dann angefordert, wenn eine starke Diskrepanz zwischen den Befunden der Echokardiographie und der klinischen Symptomatik vorliegt (22).

1.1.6.7. Herzkatheter-Untersuchung

Eine zusätzliche Methode zur Verifizierung einer MS ist die Durchführung einer Herzkatheter-Untersuchung. Diese ist nur selten von Nöten, da in den meisten Fällen bereits mit Hilfe der Echokardiographie die notwendigen Informationen für die

Diagnosestellung gesammelt werden können. Meist kommt es erst im Verlauf der Planung einer durchzuführenden MK-Operation zu einer Herzkatheter-Untersuchung. Zusätzlich hilft jene Methode, eine Indikation für eine kombinierte Bypass-Operation zu stellen. Im diesem Fall ist es von Nöten, vorab eine Koronarangiographie und eine Ventrikulographie durchzuführen. Die Ventrikulographie dient dabei vor allem dazu, den Durchmesser und die Wandbeschaffenheit der Kammer beurteilen zu können, zusätzlich können die Füllungs- und Kontraktionseigenschaften und die Ejektionsfraktion (EF) beurteilt werden.

Mit Hilfe dieser unterschiedlichen diagnostischen Verfahren lässt sich das Vorliegen einer MS eindeutig feststellen. Zusätzlich dienen jene Methoden auch der genaueren Einteilung der MS in die diversen Schweregrade. Anhand dieser kann man im Folgenden die hämodynamischen Auswirkungen der Stenose besser abschätzen.

Die folgende **Tabelle 3** zeigt die verschiedenen Stadien einer MS.

Stages of mitral stenosis

Stage	Definition	Valve anatomy	Valve hemodynamics	Hemodynamic consequences	Symptoms
A	At risk of MS	<ul style="list-style-type: none"> Mild valve doming during diastole 	Normal transmitral flow velocity	None	None
B	Progressive MS	<ul style="list-style-type: none"> Rheumatic valve changes with commissural fusion and diastolic doming of the mitral valve leaflets Planimetered MVA >1.5 cm² 	<ul style="list-style-type: none"> Increased transmitral flow velocities MVA >1.5 cm² Diastolic pressure half-time <150 ms 	<ul style="list-style-type: none"> Mild-to-moderate LA enlargement Normal pulmonary pressure at rest 	None
C	Asymptomatic, severe MS	<ul style="list-style-type: none"> Rheumatic valve changes with commissural fusion and diastolic doming of the mitral valve leaflets Planimetered MVA ≤1.5 cm² (MVA ≤1 cm² with very severe MS) 	<ul style="list-style-type: none"> MVA ≤1.5 cm² (MVA ≤1 cm² with very severe MS) Diastolic pressure half-time ≥150 ms (Diastolic pressure half-time ≥220 ms with very severe MS) 	<ul style="list-style-type: none"> Severe LA enlargement Elevated PASP >30 mmHg 	None
D	Symptomatic severe MS	<ul style="list-style-type: none"> Rheumatic valve changes with commissural fusion and diastolic doming of the mitral valve leaflets Planimetered MVA ≤1.5 cm² 	<ul style="list-style-type: none"> MVA ≤1.5 cm² (MVA ≤1 cm² with very severe MS) Diastolic pressure half-time ≥150 ms (Diastolic pressure half-time ≥220 ms with very severe MS) 	<ul style="list-style-type: none"> Severe LA enlargement Elevated PASP >30 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> Decreased exercise tolerance Exertional dyspnea

The transmitral mean pressure gradient should be obtained to further determine the hemodynamic effect of the MS and is usually >5 to 10 mmHg in severe MS; however, due to the variability of the mean pressure gradient with heart rate and forward flow, it has not been included in the criteria for severity.

LA: left atrial; LV: left ventricular; MS: mitral stenosis; MVA: mitral valve area; PASP: pulmonary artery systolic pressure.

Tabelle 3: Stadien der MS (22)

1.1.7. Therapiekonzepte

Im Falle einer diagnostizierten MS entscheiden die vorliegenden Symptome und die Ausprägung der Stenose über den weiteren Behandlungsverlauf.

1.1.7.1. Kardiologische Überwachung

Grundsätzlich muss jede bestehende MS kontinuierlich überwacht werden. Im Falle einer asymptomatischen Erkrankung werden dem Patienten/der Patientin jährliche kardiologische Kontrollen empfohlen. Dabei sollten sowohl eine gründliche Anamnese, um etwaige Änderungen der körperlichen Leistungsfähigkeit oder einsetzende Beschwerden früh zu erkennen, als auch eine sorgfältige körperliche Untersuchung erfolgen.

Im Guideline der American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) finden sich Richtlinien für die Durchführung der Echokardiographie in Fällen einer MS. Es wird empfohlen, alle drei bis fünf Jahre eine Echokardiographie-Kontrolle durchzuführen, wenn die MVA $> 1,5 \text{ cm}^2$ misst, alle ein bis zwei Jahre bei einer MVA von $1,0$ bis $1,5 \text{ cm}^2$ und jährlich im Falle einer MVA von $> 1,0 \text{ cm}^2$ (22).

Auch die Guidelines der ESC/EACTS European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery empfehlen eine ähnliche Vorgehensweise. Asymptomatische Patienten und Patientinnen mit einer signifikanten MS sollten jährlich kontrolliert werden. Dieses Zeitintervall ist vor allem abhängig von der Klinik und den Befunden der Echokardiographie. Längere Intervalle von zwei bis drei Jahren werden jenen Betroffenen empfohlen, bei denen die MS nicht so stark ausgeprägt ist (23).

1.1.7.2. Medikamentöse Therapieansätze

Falls eine chirurgische Intervention nicht indiziert erscheint, stehen verschiedene medikamentöse Therapieansätze, um etwaige Komplikationen zu verhindern und die Beschwerden der Patienten und Patientinnen zu lindern, zur Verfügung. Eine medikamentöse Therapie der MS ist demnach nur eingeschränkt möglich und vermag es nicht, die bestehende Obstruktion, die die Ursache der Symptomatik darstellt, zu beheben.

Medikamentöse Therapieansätze beschränken sich vor allem auf die folgenden Punkte.

1.1.7.2.1. Prävention eines thrombotischen/thromboembolischen Ereignisses

In den Richtlinien der AHA/ACC als auch den Guidelines der ESC/EACTS wird eine Antikoagulation in Form eines Vitamin K-Antagonisten empfohlen, wenn neben einer MS mindestens ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren bestehen:

- das Vorliegen eines VHF
- ein bestehender Thrombus im linken Atrium
- ein bereits stattgefundenes thromboembolisches Ereignis

Dabei wird der INR auf den Wert von 2,5 festgelegt (22,23).

In einer Studie über die antithrombotische und thrombolytische Therapie bei Klappenerkrankungen aus dem Jahre 2012 wird als weiterer Risikofaktor der vergrößerte Durchmesser des linken Atriums auf > 55 mm genannt (24).

1.1.7.2.2. Symptominderung

Da eines der häufigsten Symptome der MS die Dyspnoe darstellt, ist es ein vorrangiges Ziel der medikamentösen Therapie jene Beschwerden zu lindern. Als Erstes wird dem Patienten/der Patientin nahegelegt die tägliche Salzzufuhr zu minimieren. Im nächsten Schritt werden bei einer vorhandenen Lungenstauung Schleifendiuretika eingesetzt. Dadurch erzielt man eine Kontrolle des Flüssigkeitshaushaltes und die Symptome der Lungenstauung können gemindert werden (25,26). Eine Steigerung der Diuretika-Therapie kann im Verlauf der Erkrankung notwendig werden, um dem Rechtsherzversagen mit seinen Folgen der Leberstauung und der peripheren Ödeme, entgegenzuwirken.

Bei zusätzlich auftretenden Herzrhythmusstörungen, wie dem bereits oben erwähnten VHF, können frequenzregulierende Medikamente (z.B. β -Blocker, Kalziumantagonisten) notwendig sein. Eine Studie aus dem Jahr 1985 zeigte, dass nach einer zweiwöchigen Therapie mit Atenolol (β -Blocker) die durchschnittliche Herzfrequenz, während einer erbrachten sportlichen Leistung und auch zu Ruhezeiten, signifikant verringert werden konnte. Darüber hinaus konnte die zeitliche Leistungsfähigkeit deutlich gesteigert werden. In jener Placebo-kontrollierten Studie konnte sowohl eine objektive als auch eine subjektive Verbesserung der körperlichen

Symptomatik mit Hilfe von Atenolol nachgewiesen werden. Dieser positive Effekt ist vor allem auf die Reduktion der Herzfrequenz im Zuge körperlicher Anstrengung zurückzuführen, denn dadurch wird die diastolische Füllungszeit verlängert, was zugleich das linke Atrium entlastet (27).

Eine kontroverse Meinung liefert eine Studie vom Brooke Army Medical Center in Texas aus dem Jahre 1995. Diese untersuchte ebenfalls den Effekt von β -Blockern bei Patienten und Patientinnen mit MS im Zuge körperlicher Leistung und in Ruhe. Dabei zeigte sich, dass sich die Einnahme von β -Blockern nicht positiv auf die Zeit der erbrachten sportlichen Leistung auswirkte. Ebenso unbeeinflusst blieben der maximale O_2 -Verbrauch und die anaerobe Schwelle. Obwohl sich die Herzfrequenz um 20% reduzierte und die diastolische Füllungszeit um 40% gesteigert hatte, zeigte sich nur ein geringer Nutzen durch die Behandlung mit β -Blockern im Vergleich zu jener mit Placebos (28). Der Einsatz von β -Blockern muss demnach wohl überlegt sein und der therapeutische Nutzen individuell abgewogen werden.

1.1.7.2.3. Sekundärprävention von rheumatischem Fieber

Zusätzlich sollte bei einem bereits durchgemachten rheumatischem Fieber eine Sekundärprävention in Form von einer Antibiotika-Prophylaxe erfolgen. In Fällen einer durch Streptokokken Gruppe A ausgelösten Pharyngitis wird eine frühzeitige antibiotische Behandlung mit Penicillin dringend empfohlen. Im Falle einer Penicillin-Allergie wird zu einem Sulfadiazin-, einem Azalid- oder auch einem Makrolid-Antibiotikum geraten (29).

1.1.7.3. Möglichkeiten der chirurgischen Behandlung

Ob und zu welchem Zeitpunkt eine chirurgische Behandlung einer MS notwendig ist, hängt von diversen Faktoren ab. Bei der Entscheidung sollten, damals wie heute, immer die aktuellen Symptome des Patienten/der Patientin, ebenso wie die Beschaffenheit der Klappe und die allgemeine körperliche Verfassung, berücksichtigt werden.

Die ersten erfolgreichen Mitralstenosenoperationen wurden durch den Amerikaner Elliot Cutler im Jahre 1923 und den Engländer Henry Souttar 1925 geprägt. Cutler wählte dabei den transventrikulär-instrumentellen Weg, wohingegen Souttar transaurikulär-digital vorging.

Beide Verfahren waren demnach klappenerhaltend und geschlossen. Nach einer längeren Stagnation der Entwicklung auf diesem Gebiet konnten weitere Fortschritte nach dem zweiten Weltkrieg durch die Arbeiten von Bailey (1949), Harken (1951) und Brock (1951) erzielt werden. Nachdem mehrfach versucht wurde, ein geeignetes dilatierendes Instrument auf dem Gebiet der Mitralstenosenoperation zu etablieren, gelang es nach Dubost (1953) und Logan und Tuner (1959) erst Tubbs im Jahre 1962 eine Verbesserung des Dilatationsinstrumentes zu erzielen und dessen erfolgreichen Gebrauch zu verbreiten. **Abbildung 1** zeigt den Tubbs-Dilatator (31).

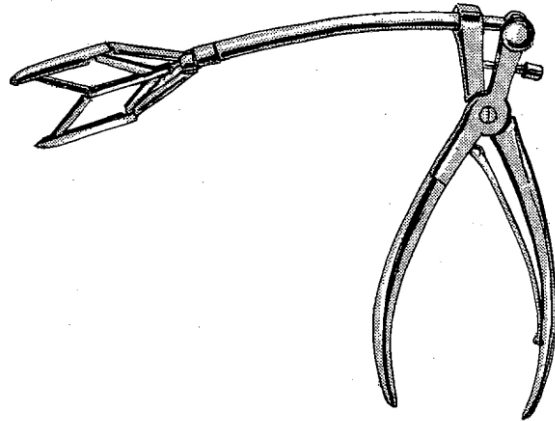


Abbildung 1: Dilatator nach Tubbs (31)
(mit freundlicher Genehmigung von Springer-Verlag, Heidelberg, Deutschland)

Die ersten offenen Eingriffe mit extrakorporaler Zirkulation zur Behandlung einer Mitralstenose wurden 1958 durch Lillehei und dessen Mitarbeiter durchgeführt. Im Folgenden wurde die MS je nach Vorlieben entweder offen oder geschlossen operiert. Bei dem Vorliegen von komplizierenden Faktoren wie einer Klappenverkalkung, einer positiven Anamnese für periphere Embolien oder auch einem Insuffizienzanteil des Mitralvitiums wurde bereits damals von mehreren Gruppen ein primär offenes Verfahren angestrebt (30).

Die Implantation von einer künstlichen Herzklappe aus alloplastischem Material wurden erstmals durch

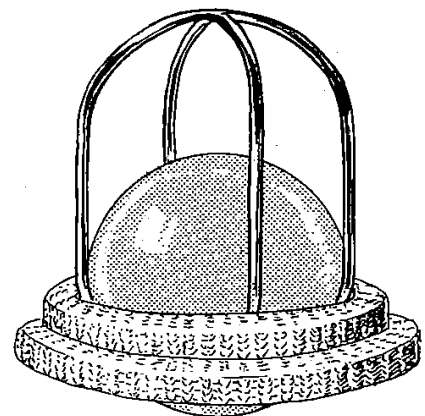


Abbildung 2: Starr-Edwards-Klappe (32)
(mit freundlicher Genehmigung von Springer-Verlag, Heidelberg, Deutschland)

Harken (1960) in Aortenposition durchgeführt. Bereits 1961 wurde durch Starr (Starr u. Edwards) die erste brauchbare Kunstklappe auch in Mitralklappenposition eingesetzt. Es handelt sich dabei um die häufig implantierte Starr-Edwards-Klappe mit Kugelventil, wie in **Abbildung 2** dargestellt (32).

Jenes Modell, welches in seiner Technik stark jenem von Harken ähnelte, wurde im Folgenden weiterentwickelt und verbessert. Ein Jahr später wurde in Südafrika durch Barnard und dessen Mitarbeiter an einer neuen Technik gearbeitet. Dabei etablierte er eine flache Linse als Schließkörper, welche sich, dem Blutstrom angepasst, durch eine Kippbewegung öffnet und schließt. Dadurch konnten erste Ansätze eines zentralen Durchflusses durch die künstliche Klappe erreicht werden. Die Weiterentwicklung dieses flachen Schließkörpers führte zur Konstruktion der Linsenklappe (Cross 1963, Harken 1968, Starr 1969) (30). Bezüglich des Materials eignete sich harter Kunststoff, vorzugsweise Pyrolit. Aufgrund des niedrigeren Thromboserisikos wurde ein zentraler Flow durch kippende, scharnierlose Bewegung des Schließkörpers angestrebt (30).

Bereits im Jahre 1956 wurde durch Murray der erste Versuch unternommen, eine allogenetische Aortenklappe in heterotoper Lage einzusetzen. Dabei wurde die Aortenklappe in Mitralposition fixiert. Aufgrund der schwierigen Beschaffung und der fehlenden Langzeitergebnisse wurde zeitgleich versucht, autologes Gewebe zur Herstellung künstlicher Herzklappen, zu nutzen. Dabei wurde anfänglich bevorzugt Fascia lata verwendet. Senning (1967) verzeichnete die ersten Erfolge in Aortenposition, woraufhin Ionescu, Ross und Wooler Fascia lata-Klappen in Mitralposition implantierten (1970). Da auch dieses Material nicht in ausreichend großen Mengen zur Verfügung stand wurde an der Entwicklung von xenogenetischen Transplantaten gearbeitet (Ionescu 1967) (30).

In der heutigen Zeit kann durch standardisierte Verfahren und viele technische Möglichkeiten eine Operationsindikation leichter gestellt werden, als noch vor 60 Jahren, in den Anfängen der Klappenoperationen. Damals wie heute, müssen nichtkardiologische Begleiterkrankungen, wie eine Nieren- oder Leberfunktionseinschränkung berücksichtigt werden. Aufgrund deutlich verbesserter medikamentöser und mechanischer kardialer Unterstützungsmöglichkeiten ist das intra- und perioperative Risiko auch in dieser Patientengruppe in den vergangenen 60 Jahren stark gesunken. Generell gilt, sich bei Klappenersatzoperationen an dem biologischen Alter der betroffenen Patienten/Patientinnen zu orientieren, um das ideale chirurgische und möglichst minimal-invasive Prozedere für individuelle PatientInnen zu wählen.

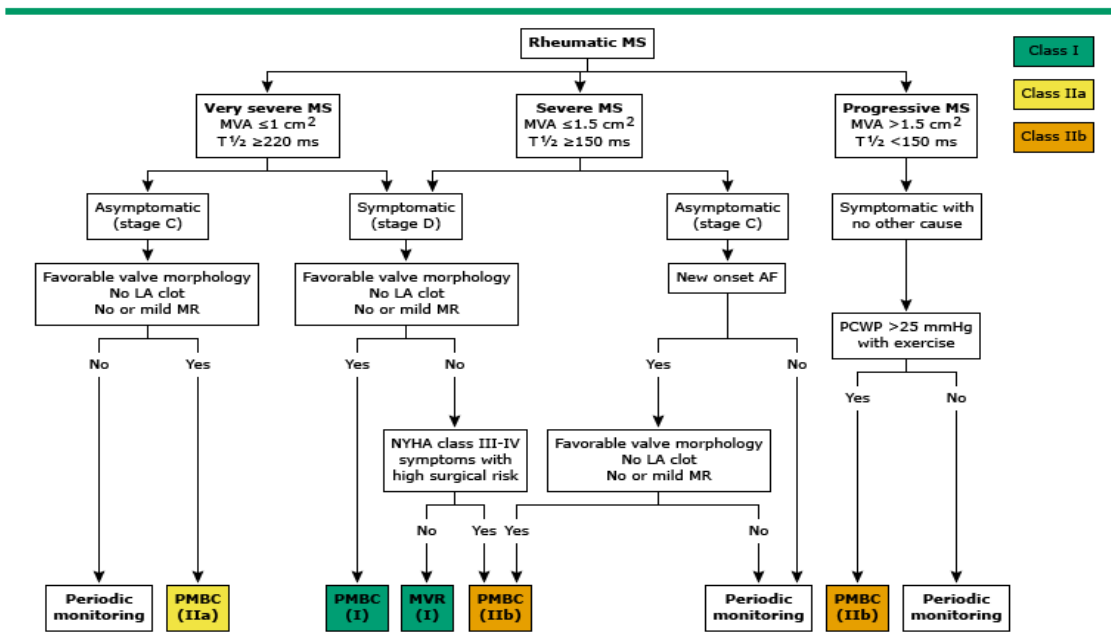
Primär wird bei der Indikationsstellung der Schweregrad der MS berücksichtigt. Vor allem bei jungen Patienten/Patientinnen und Kindern wurde nur nach Ausschöpfung der konservativen Therapie und dem Vorliegen einer schweren Symptomatik operiert (30).

Heutige Indikationen für eine Intervention sind:

- eine kritische MS mit einer MVA von $\leq 1,5 \text{ cm}^2$
- eine symptomatische MS (23)

Die folgende **Abbildung 3** bietet ein Behandlungsschema für das Management einer kritischen MS aus dem AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease.

Indications for intervention for rheumatic MS



For the strength of recommendations: Class I means the procedure/treatment should be performed/administered. Class IIa means it is reasonable to perform the procedure/administer treatment. Class IIb means the procedure/treatment may be considered. Class III means that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful.

For the level of evidence: Level A means multiple populations evaluated; data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses. Level B means limited populations evaluated; data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies. Level C means very limited populations evaluated; only consensus opinion of experts, case studies, or standard of care.

AF: atrial fibrillation; LA: left atrial; MR: mitral regurgitation; MS: mitral stenosis; MVA: mitral valve area; MVR: mitral valve surgery (repair or replacement); NYHA: New York Heart Association; PCWP: pulmonary capillary wedge pressure; PMBC: percutaneous mitral balloon commissurotomy; T½: pressure half-time.

Abbildung 3: Indikationen für Interventionen bei rheumatischer MS (22)

Eine weiteres sehr hilfreiches Behandlungsschema liefert die European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS) mit

ihren Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012), wie hier in **Abbildung 4** zu sehen ist.

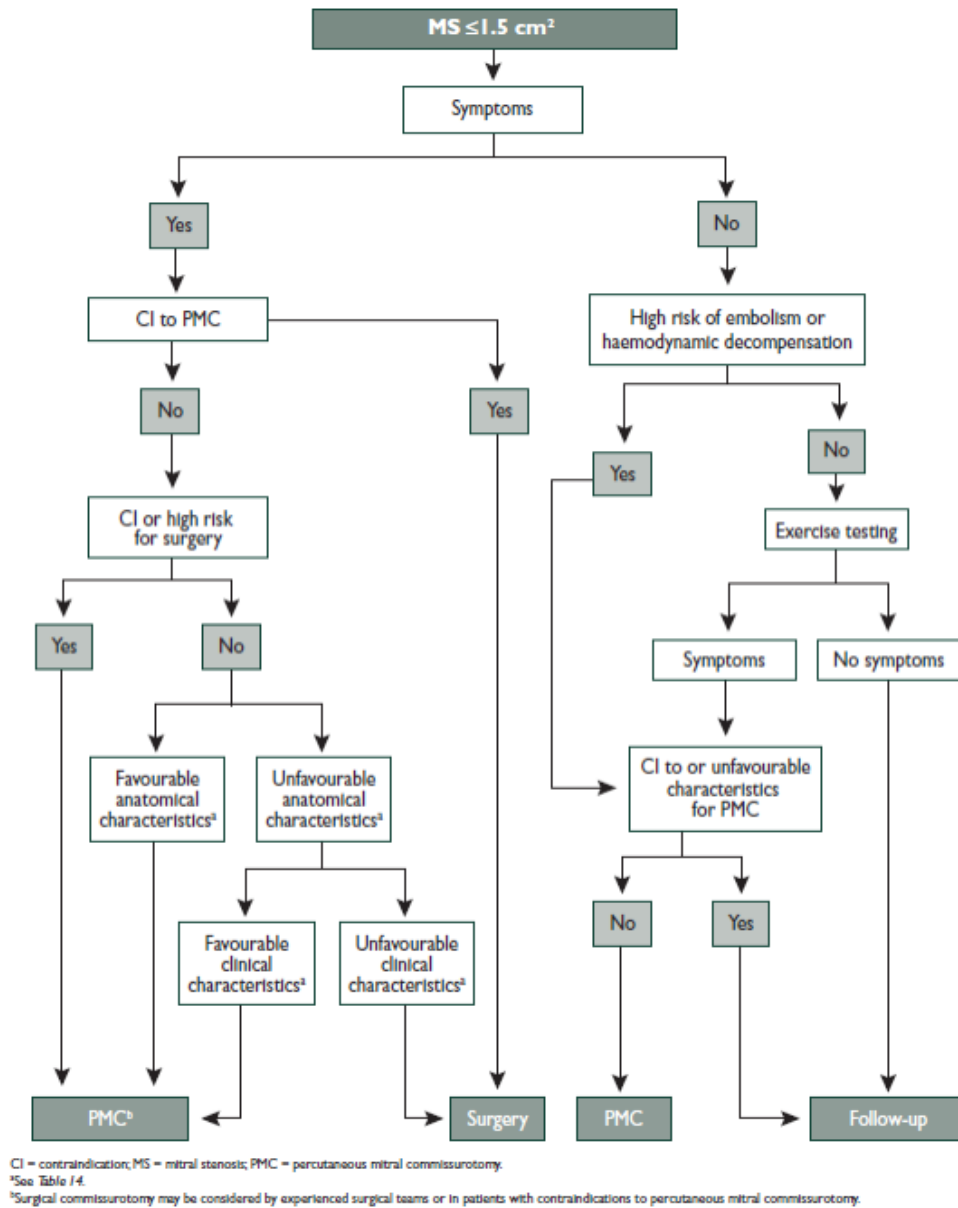


Abbildung 4: Vorgehensweise bei kritischer MS (23)

Beiden gemein ist die Tatsache, dass bei asymptomatischen Patienten und Patientinnen das, wenn auch risikoarme, Verfahren der perkutanen MK-Ballon-Kommissurotomie (PMBC) nicht vertretbar erscheint, denn auch dieses Verfahren erhöht das Risiko für ein thromboembolisches Ereignis und kann zu einer kardialen Dekompensation führen. Bei high-risk-Patienten und –Patientinnen hingegen ist die PMBC der Operation überlegen, ebenso wie bei jenen mit Kontraindikationen für eine Operation.

Eine Kontraindikation der PMBC ist das Vorhandensein eines Thrombus im linken Atrium (23).

Man kann sich bei der Wahl des Behandlungsverfahrens auch an den Ursachen der Erkrankung orientieren. Im Falle einer kongenitalen MS ist in den meisten Fällen eine Operation die geeignetste Variante, da meist eine komplexe Fehlbildung vorliegt, die die Möglichkeiten einer PMBC überschreitet. Im Rahmen einer Studie wurden 31 Säuglinge mit kongenitaler MS behandelt. Bei 18 der jungen Patienten und Patientinnen, mit einem durchschnittlichen Alter von 8,7 +/- 5,7 Monaten zum Operationszeitpunkt, fiel die Wahl der Therapie auf die Ballondilatation der MK, die restlichen 13, im Alter von 10,9 +/- 5,9 Monaten, unterzogen sich einer MK-Operation. Die Ergebnisse ergaben, unabhängig von der Behandlungsmethode, eine 2-Jahres-Mortalität von rund 40%. Es zeigte sich ein verminderter Druckgradient über der Klappe nach erfolgter Ballondilatation, dennoch konnte in nur 40% der Fälle eine andauernde Besserung des Zustandes festgestellt werden. In Fällen von typischen kongenitalen MS, wie der hypoplastischen MK mit symmetrischen Papillarmuskeln, konnte die Symptomatik mit Hilfe der Ballondilatation in vielen Fällen verbessert werden. Liegt jedoch eine komplexere Fehlbildung, wie ein supralvalvulärer Mitralring, vor, ist eine Operation der Ballondilatation überlegen (11).

Im Falle eines stark verkalkten Mitralanulus wiederum wird zu einer Operation geraten, da eine PMBC bei jener Erkrankung keine effektive Behandlungsmethode darstellt. Liegt eine ausgeprägte Verkalkung der Klappenbestandteile vor, hat dies ein erhöhtes Operationsrisiko zur Folge. Eine Studie an der Johann-Wolfgang-Goethe Universität in Frankfurt untersuchte das mittlere Überleben von 81 PatientInnen nach einer erfolgten Operation. Dabei zeigte sich eine 30-Tages-Mortalität von 8,7% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 79%. Das mittlere Alter der Betroffenen lag bei dieser Studie bei 64 +/- 13 Jahren (33).

Da die häufigste Form der MS aber rheumatisch bedingt ist, werde ich mich im folgenden Abschnitt vor allem damit beschäftigen.

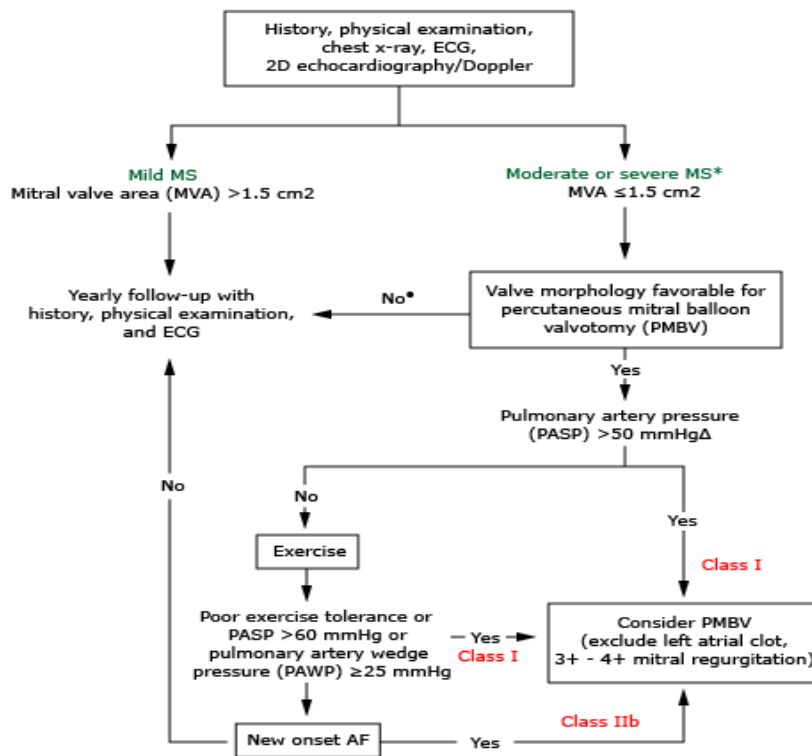
Eine PMBC ist vor allem bei jenen Patienten und Patientinnen mit langjährigem Krankheitsverlauf und weitgehend intakter Struktur der Klappensegel angezeigt. Dabei stellt das Vorliegen eines Lungenödems oder auch eines kardiogenen Schocks keine Kontraindikation dar, wie eine Studie an 1076 Patienten und

Patientinnen bestätigt. Dabei unterzogen sich rund 558 PatientInnen mit einem Durchschnittsalter von 40 +/- 13 Jahren mit kardiogenem Schock, Herzstillstand bzw. dem Vorliegen eines Lungenödems notfallsmäßig einer PMBC, mit exzellenten Überlebensraten. Die restlichen 518 PatientInnen der Studie unterzogen sich mit ebenso guten Ergebnissen einem elektiven Eingriff (34). In den ACC/AHA Guidelines wird jene Methode dann empfohlen, wenn die Beschaffenheit der Klappe kalkfrei ist und kein Thrombus im linken Vorhof besteht (22,35).

Im Falle einer asymptomatischen MS wird in den ACC/AHA Guidelines von 2006 empfohlen, eine PMBV anzustreben, wenn eine kritische MS vorliegt ($MVA \leq 1,5\text{cm}^2$) und zusätzlich der Verdacht eines PH besteht. Ähnliche Aussagen über die Behandlungsstrategien bei asymptomatischer MS liefert auch die European Society of Cardiology (ESC) in den Guidelines aus dem Jahr 2007 (36).

Das folgende Schema in **Abbildung 5** verdeutlicht die Vorgehensweise anhand der ACC/AHA Guidelines:

ACC/AHA guideline summary: Management strategy for asymptomatic patients with mitral stenosis (MS) Δ



* The committee recognizes that there may be variability in the measurement of MVA and that the mean transmitral gradients, PAWP, and PASP should also be taken into consideration.

- There is controversy as to whether asymptomatic patients with severe MS (MVA <1.0 cm²) and severe pulmonary arterial hypertension (PASP >60 to 80 mmHg) should undergo mitral valve replacement or percutaneous mitral balloon valvotomy (PMBV) to prevent right ventricular failure.

Δ PASP >50 is an indication for PMBV if there is no other cause for pulmonary hypertension present.

Abbildung 5: Behandlungsstrategie bei asymptomatischen PatientInnen mit MS (36)

Die folgende Studie, die am Western General Hospital in Edinburgh durchgeführt wurde, untersuchte die palliative Anwendung der PMBV an 80 Patienten und Patientinnen im Alter von 70 Jahren und darüber. Da in jener Altersgruppe die Risiken einer Operation oftmals deutlich erhöht sind bzw. eine Operation aufgrund diverser Komorbiditäten gar nicht in Frage kommt, ist oft die PMBV die einzige Option. Dabei kann es durchaus vorkommen, dass die Voraussetzungen für eine PMBV nicht optimal sind, wie im Falle einer deutlichen Deformität der Klappe, die,

wie oben besprochen, besser im Zuge einer Operation behoben werden kann. Die Studie zeigte, dass die PMBV eine durchaus sichere und sinnvolle Vorgehensweise bei älteren Risikopatienten und -innen in palliativem Setting darstellt (37). In Fällen wie diesen können unterschiedliche Faktoren die Entscheidung für eine PMBV erhärten:

- der palliative Hintergrund
- die Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch die MS
- medizinisch-technische Einschränkungen der Möglichkeiten
- die Wünsche des Patienten/der Patientin

Die ACC/AHA Guidelines 2014 empfiehlt unter folgenden Umständen eine operative Therapie der MS:

- bei Patienten und Patientinnen mit komplexen anatomischen Klappenveränderungen, wie einer subvalvulären Fibrose oder einer starken Verkalkung der Klappe
- beim Vorliegen eines Thrombus im linken Vorhof
- beim Vorliegen einer zusätzlichen schweren MINS
- bei gleichzeitigem Vorliegen einer operationsbedürftigen TRINS

In Fällen wie diesen wird eine chirurgische Sarnierung der MK angestrebt. Dazu zählt sowohl die offene Kommissurotomie als auch die Anuloplastik (22). Ein Mitralklappenersatz ist in jedem Fall nur dann anzustreben, wenn alle anderen Möglichkeiten ausgeschöpft sind.

Eine weitere Methode zur Behandlung der MS stellt die geschlossene Kommissurotomie (CMC) dar. Diese Vorgehensweise, bei der man im Zuge einer Thorakotomie am schlagenden Herzen ohne direkte Sicht einen Dilatator einführt, um die MK zu dehnen, wurde vor allem in den Anfängen der Chirurgie oftmals durchgeführt (38).

Dabei ist der Erfolg der Behandlung besonders von der Beschaffenheit der Klappe abhängig. Ein idealer Patient oder eine ideale Patientin weist folgende Kriterien auf:

- bewegliche Klappensegel
- maximal eine geringfügige Verkalkung der Klappe
- eine minimale Beteiligung des subvalvulären Apparates

Eine absolute Kontraindikation einer geschlossenen Kommissurotomie stellt das Vorliegen eines linksatrialen Thrombus und auch das einer starken MINS dar.

In einer groß angelegten Studie in Indien untersuchte man die Daten von rund 3.724 Patienten und Patientinnen, deren vorliegende MS in einem Zeitraum von 1956 bis 1980 mit Hilfe der CMC behandelt wurde. Der/die jüngste Proband/Probandin dieser Studie war zum Operationszeitpunkt 6 Jahre alt, der/die älteste 69. Rund 41,5% befanden sich in NYHA-Stadium IV. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse: die in-hospital-Mortalität lag bei 1,5% über die letzten 5 Jahre. Bei nur 11 Patienten und Patientinnen (0,3%) war ein Klappenersatz, aufgrund einer schweren MINS, in der postoperativen Phase notwendig. Frühe postoperative Embolien konnten bei 0,4% der Patienten und Patientinnen mit Vorhofflimmern und präoperativer Antikoagulation festgestellt werden und bei 0,95% jener mit Sinusrhythmus und dem Verzicht der Antikoagulation. Späte Embolien traten mit einer jährlichen Rate von 0,3 bis 1,6 pro 1.000 Patienten und Patientinnen innerhalb der nächsten 20 Jahre auf. Bei 1,3 bis 2,2 pro 1.000 Probanden und Probandinnen pro Jahr kam es im selben Bemessungszeitraum zu einer erneuten rheumatischen Herzerkrankung. Das Auftreten einer Restenose variierte von 4,2 bis 11,4 pro 1.000 Patienten und Patientinnen pro Jahr in einem Zeitraum von 5 bis 15 Jahren nach der Operation. Eine erneute Intervention wurde in 130 Fällen notwendig und zeigte eine Mortalität von 6,7%. Alles in allem zeigten sich bei rund 86% auch noch nach 15 Jahren exzellente Verbesserungen der Symptomatik. Das Langzeitüberleben war mit 95%, 93,1%, 89,5% und 84,2% nach 6,12,18 und 24 Jahren ebenso sehr gut (39).

Abschließend möchte ich eine Studie vorstellen, die jene drei genannten chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten miteinander vergleicht. Diese wurde am Fattouma Bourguiba University Hospital in Tunesien durchgeführt. 30 Patienten und Patientinnen unterzogen sich einer PMBV, weitere 30 wurden in Form einer

geschlossenen chirurgischen MK-Kommissurotomie (CMC) behandelt und die dritte Variante war die offene MK-Kommissurotomie (OMC), die ebenfalls an 30 Personen durchgeführt wurde. Die Ergebnisse lieferten folgende Daten: die MVA konnte in den Fällen der PMBV (von $0,9/-0,16$ auf $2,2+/-0,4$) und der OMC (von $0,9+/-0,2$ auf $2,2+/-0,4$) deutlich stärker vergrößert werden, als nach einer CMC (von $0,9+/-0,2$ auf $1,6+/-0,4$). Außerdem wurde festgestellt, dass nach einer CMC in rund 27% der Fälle eine Reststenose (MVA $<1,5 \text{ cm}^2$) erhalten blieb. Auch nach weiteren sieben Jahren war die Restenose-Rate nach PMBV oder OMC mit 6,6% im Vergleich zu 37% nach CMC deutlich niedriger. Eine weitere Intervention war bei der PMBV in nur 10% der Fälle erforderlich, nach einer OMC in 7% und nach der CMC in rund 50%. Die Forscher und Forscherinnen jener Studie kamen zu dem Schluss, dass bei vorliegender rheumatisch bedingter MS, die PMBC, aufgrund der geringen Kosten, des wegfallenden Risikos eines kardiopulmonalen Bypasses und einer offenen Thorakotomie, die Behandlungsmethode der Wahl sein sollte (40).

Mit Hilfe der nachfolgenden **Abbildung 6** wird noch einmal ein Überblick über die möglichen Behandlungsformen der MS geliefert.

Summary of recommendations for mitral stenosis intervention

Recommendations	Class of recommendation	Level of evidence
PMBC is recommended for symptomatic patients with severe MS (MVA ≤ 1.5 cm ² , stage D) and favorable valve morphology in the absence of contraindications	I	A
Mitral valve surgery is indicated in severely symptomatic patients (NYHA class III/IV) with severe MS (MVA ≤ 1.5 cm ² , stage D) who are not high risk for surgery and who are not candidates for or failed previous PMBC	I	B
Concomitant mitral valve surgery is indicated for patients with severe MS (MVA ≤ 1.5 cm ² , stage C or D) undergoing other cardiac surgery	I	C
PMBC is reasonable for asymptomatic patients with very severe MS (MVA ≤ 1.0 cm ² , stage C) and favorable valve morphology in the absence of contraindications	IIa	C
Mitral valve surgery is reasonable for severely symptomatic patients (NYHA class III/IV) with severe MS (MVA ≤ 1.5 cm ² , stage D), provided there are other operative indications	IIa	C
PMBC may be considered for asymptomatic patients with severe MS (MVA ≤ 1.5 cm ² , stage C) and favorable valve morphology who have new onset of AF in the absence of contraindications	IIb	C
PMBC may be considered for symptomatic patients with MVA > 1.5 cm ² if there is evidence of hemodynamically significant MS during exercise	IIb	C
PMBC may be considered for severely symptomatic patients (NYHA class III/IV) with severe MS (MVA ≤ 1.5 cm ² , stage D) who have suboptimal valve anatomy and are not candidates for surgery or at high risk for surgery	IIb	C
Concomitant mitral valve surgery may be considered for patients with moderate MS (MVA 1.6 to 2.0 cm ²) undergoing other cardiac surgery	IIb	C
Mitral valve surgery and excision of the left atrial appendage may be considered for patients with severe MS (MVA ≤ 1.5 cm ² , stages C and D) who have had recurrent embolic events while receiving adequate anticoagulation	IIb	C

For the strength of recommendations: Class I means the procedure/treatment should be performed/administered. Class IIa means it is reasonable to perform the procedure/administer treatment. Class IIb means the procedure/treatment may be considered. Class III means that the procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful.

For the level of evidence: Level A means multiple populations evaluated; data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses. Level B means limited populations evaluated; data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies. Level C means very limited populations evaluated; only consensus opinion of experts, case studies, or standard of care.

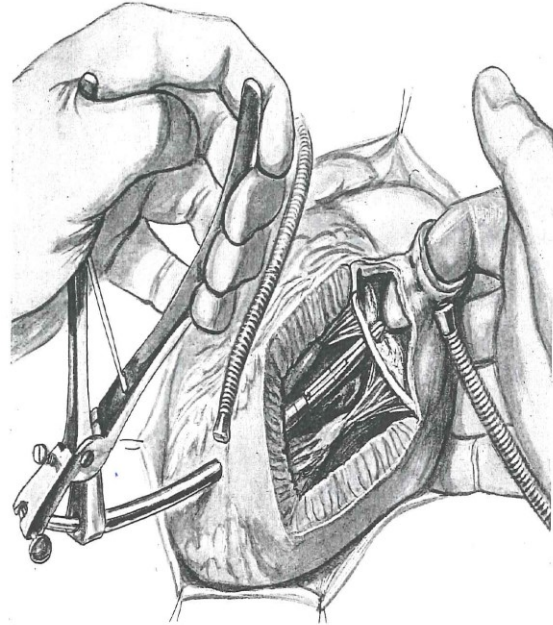
AF: atrial fibrillation; MS: mitral stenosis; MVA: mitral valve area; NYHA: New York Heart Association; PMBC: percutaneous mitral balloon commissurotomy.

Abbildung 6: Zusammenfassung der Behandlungsmethoden bei MS (22)

1.1.7.3.1. Operationstechniken im Überblick

Anfänglich dominierte die transatrial-digitale Kommissurensprengung, welche nach linksseitiger Thorakotomie und transaurikulärer Austouchierung vorgenommen wird.

Dabei konnten nur bei leicht zu lösenden Kommissuren gute Ergebnisse erzielt werden. Gelang eine entsprechende Dilatation nicht wurde in Folge ein instrumenteller Sprengungsversuch durchgeführt. Aufgrund der zunehmenden Verwendung von Antibiotika konnte die Krankheitsdauer in den folgenden Jahren verlängert werden, was zu einer vermehrten Kommissurenverwachsung führte und eine digitale Lösung erschwerte. Mit Hilfe der Entwicklung



eines Dilatators sollten diese Kommissuren leichter gelöst werden. Nach mehrfachen mangelhaften Geräten konnte sich der Dilatator von Tubbs (1962) durchsetzen. Dieser wird transventrikulär eingeführt und

die im rechten Winkel angeordneten Branchen über Schienung durch einen transatrial eingeführten Finger in die Mitralklappenebene vorgeschoben. Durch Händedruck öffnen sich die Branchen, welche an der Stelle der stärksten Verwachsungen platziert werden sollten. Eine schematische Darstellung jenes Verfahrens bietet **Abbildung 7**. Anhand dieser Methode konnte in rund 70 Prozent der Fälle eine ausreichende Öffnungsfläche erzielt werden (30).

Abbildung 7: Transventrikuläre Kommissurotomie einer Mitralstenose mit dem Tubbs-Dilatator (41) (mit freundlicher Genehmigung von Springer-Verlag, Heidelberg, Deutschland)

In jenen Fällen von nicht ausreichender Korrektur der MS kann weiterfolgend eine intraoperative Druckmessung erfolgen, um abzuwägen, ob eine offene Kommissurotomie oder gar einen Klappenersatz von Nöten ist. Die Möglichkeit eine transösophageale Echokardiographie (TEE) zur funktionellen Prothesenbeurteilung bestand erst Jahre später (30).

Im Bereich der künstlichen Herzklappen erzielte Starr (1961) durch die Entwicklung des Kugelventils den ersten großen Durchbruch. Die Starr-Klappe ist wohl eine der meist implantiertesten Klappen überhaupt.

Anfängliche Mängel und von vielen Betroffenen als störend empfundene laute Klickgeräusche konnten durch zahlreiche Weiterentwicklungen verbessert werden. Ein ebenfalls zu den Hubklappen zählendes Modell ist jenes von Cross-Jones. Diese Linsenklappe besteht mit

niedrigen Thromboembolieraten, einem günstigen Verhältnis von Öffnungs- und Implantationsfläche von 40 Prozent und einem niedrigen Druckgradienten. Unter den

Pendelklappen ist die wohl bekannteste und meist verwendete die 1969 eingeführte Björk-Shiley-Klappe, wie in **Abbildung 8**. Hierbei handelt es sich wie bei der ähnlich konfigurierten Lillehei-Kaster-Klappe um eine Kippscheibenklappe (30).

Auch auf dem Gebiet der xenogenetischen Transplantate wurden weitere Fortschritte durch Ionescu und dessen Mitarbeiter (1967) erzielt. Dabei wurden schon in den Anfängen vor allem Präparate von Rind und Schwein verwendet. Die größte Schwierigkeit lag in der geeigneten Konservierung der biologischen Klappen. Mit der Zeit konnten jedoch jene anfänglichen Hürden behoben werden. Heutzutage werden biologische Klappen durch Kryokonservierung haltbar gemacht und sind bei entsprechendem Patientengut eine weitere Therapieoption (30).

Ein weiterer Meilenstein in der Entwicklung der MK-Chirurgie war die Entwicklung von minimal-invasiven MK-Implantations- und Rekonstruktionstechnik, wie eine rechtsseitige „Mini-Thorakotomie“, sowie die Entwicklung einer weiteren minimal-invasiven Technik, der „Mitralclip“ zur Therapie einer Mitralklappeninsuffizienz (30).

1.1.7.3.2. Zweiteingriffe nach Mitralklappenkommissurotomie

Bereits im Jahre 1971 konnte durch Loogen und dessen Mitarbeiter bestätigt werden, dass bei bis zu 30 Prozent der Patienten und Patientinnen nach einer MK-Kommissurotomie bzw. MK-Sprengung innerhalb von 10 Jahren postoperativ ein zweiter Eingriff erforderlich war. Anfänglich handelte es sich dabei vor allem um

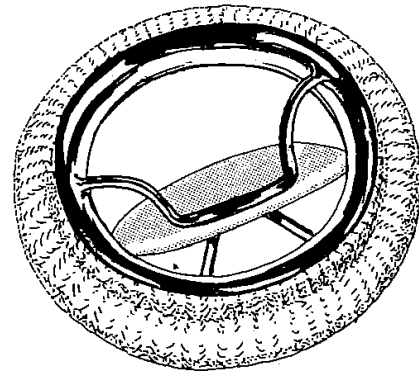


Abbildung 8: Björk-Shiley-Klappe (42)
(mit freundlicher Genehmigung von Springer-Verlag, Heidelberg, Deutschland)

falsche Stenoserezidive, bei nicht vollständiger erstmaliger digitalen MK-Kommissurotomie. Nachdem Dilatatorinstrumente wie der Tubbs-Dilatator eingeführt wurden, konnte ein Rückgang der Stenoserezidive verzeichnet werden. Bei der Durchführung einer erneuten instrumentellen Kommissurotomie bleibt die Technik unverändert. Es wird jedoch empfohlen, den Dilatator um 90° versetzt einzuführen, damit die Branchen gegen die Klappensegel öffnen (Ellis 1962) bzw. aufgrund der erhöhten Blutungsgefahr und der vorliegenden Adhäsionen eine offene Korrektur anzustreben (30).

2. ZIELSETZUNG

Das chirurgische Verfahren der transventrikulären Valvulotomie oder Kommissurotomie der Mitralklappe mittels Tubbs-Dilatator war bis in die 90er Jahre des vorigen Jahrhunderts eine regelmäßig angewandte Methode. Aufgrund der geringen Invasivität könnte eine Variante davon auch heute eine Anwendung finden, beispielsweise bei multimorbiden, älteren Patienten und Patientinnen, mit hohem Operationsrisiko (39,43). Weiters wäre ein Einsatz bei schwangeren Patientinnen möglich, da es zu keiner Strahlenbelastung während des Eingriffes kommt (44). Zusätzlich entfällt das Risiko einer oralen Antikoagulation, wie bei einer offenen Mitralklappenoperation.

Aus diesem Grund ist es Ziel dieser retrospektiven Studie zu klären, welche Langzeitergebnisse nach einer geschlossenen Kommissurotomie bzw. Valvulotomie der MK erreicht werden können. Zusätzlich wird die Lebensqualität der betroffenen Patienten und Patientinnen Jahre nach dem Eingriff beurteilt. Des Weiteren wird die Häufigkeit von postoperativen Komplikationen, wie das Auftreten von thrombotischen oder thromboembolischen Ereignissen oder auch die Notwendigkeit einer Schrittmacher-Implantation nach erfolgter Operation untersucht. In weiterer Folge gibt es zu klären, ob und nach welcher Zeitspanne eine etwaige Folgeoperation von Nöten sein könnte.

3. FRAGESTELLUNG

1. Welche Langzeitergebnisse werden nach einer geschlossenen Kommissurotomie bzw. Valvulotomie der Mitralklappe erreicht?
2. Wie wirkt sich der Eingriff auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten und Patientinnen aus?
3. Wie häufig treten postoperativen Komplikationen auf? Welche postoperativen Ereignisse werden vermehrt verzeichnet?

4. MATERIAL UND METHODEN

4.1. Studiendesign und Durchführung

Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrische Studie. Mit Hilfe alter Aufzeichnungen wurden die Daten aller Patienten und Patientinnen, die sich in den Jahren seit 1965 am LKH Graz einer Tubbs Operation unterzogen haben, gesammelt und nachfolgend ausgewertet. Die Fallzahl beläuft sich auf 77 Patienten und Patientinnen, wobei es sich dabei um 67 Frauen und 10 Männer handelt.

Nach der ersten Durchsicht der herzchirurgischen OP-Buches, in dem alle Herzoperationen, die im Zeitraum von 1965 bis 1988 im LKH Graz durchgeführt wurden, aufgelistet sind, belief sich die Fallzahl auf 499 Patienten und PatientInnen mit operativer Sanierung einer MS. Anschließend mussten alle relevanten Parameter zur Auswertung aus gespeicherten Medocs-Akten und alten Krankengeschichten herausgefiltert werden. Dabei reduzierte sich meine Fallzahl auf die oben genannten 77 Patienten und Patientinnen, die eine Sanierung einer MS mittels Tubbs-OP erhielten. In den 422 anderen Fällen konnten nur unzureichende bis keinerlei verwertbare Informationen gefunden werden, was jene für den Einschluss in die Studie disqualifizierte.

Angaben über die OP-Technik konnten aus diesem Grund nicht durch OP-Berichte bestätigt werden. Möglicherweise erhielten weit mehr als 77 PatientInnen eine Tubbs-OP (bis über 400 PatientInnen). Die schlechte Datenlage stellt somit die wichtigste Limitation dieser Studie dar. Sämtliche Ergebnisse beziehen sich auf jene 77 Patienten und Patientinnen mit dokumentierten Langzeitdaten. Weder über das Einwohnermeldeamt, noch über das Sterberegister, konnten zusätzliche

Informationen bezüglich der PatientInnen gefunden werden, da das OP-Buch das Alter der PatientInnen zum Zeitpunkt der Operation, jedoch nicht das Geburtsdatum enthielt. Die Finanzierung einer Abfrage derart vieler PatientInnen wäre nur im Rahmen einer größeren Studie möglich.

Gleichzeitig wurden an die noch lebenden 62 Patienten und Patientinnen Einverständniserklärungen und zusätzliche Fragebögen zur Beurteilung der Lebensqualität ausgeschickt. Bei den Fragebögen handelt es sich um den „Fragebogen zur Lebenszufriedenheit“ und den „WHO Wellbeing Five“ Fragebogen zur Lebensqualität (45,46). Somit kam es zusätzlich zu einer prospektiven Datenerhebung. Die Rücklaufquote der ausgesandten Fragebögen betrug 16,1%. Somit konnten nur 10 der Fragebögen ausgewertet werden, da in allen übrigen Fällen ein Wechsel des Wohnsitzes, des Facharztes für Kardiologie und/oder des Hausarztes/der Hausärztin stattfand und weder über das Einwohnermeldeamt noch über den ursprünglichen Facharzt für Kardiologie bzw. den Hausarzt/die Hausärztin die aktuelle Anschrift erhebbbar war.

4.2. Dokumentation

Nach Anlegung einer Excel-Tabelle wurden die entsprechenden Daten eingetragen und nummerisch codiert um eine Auswertung zu erleichtern.

Es wurden zu Beginn allgemeine Daten, wie das Geschlecht, das Operationsdatum, das Alter zum Operationszeitpunkt und das Datum des letzten Follow-Up's bzw. das Sterbedatum erfasst. Weiters wurde die Schwere einer etwaigen Restenose in den Graden von 0 – 5 festgehalten, wobei 0 einer nicht vorhandenen Restenose entspricht und 5 eine notwendige Re-Operation darstellt. Die Ziffern 1 bis 4 beschreiben die Grade der MS von I bis IV. Da die Patienten und Patientinnen nach erfolgter Operation jährlich zur kardiologischen Kontrolle erscheinen mussten, konnten die entsprechenden Werte genauen Zeitpunkten zugeteilt werden und etwaige Veränderungen im Laufe der Jahre auf einer Zeitachse festgehalten werden. Zusätzlich wurden Daten über das Vorliegen einer postoperativen Re-MS bzw. MINS, die Notwendigkeit einer SM-Implantation und das aktuelle NYHA-Stadium gesammelt. Des Weiteren wurden postoperative kardiovaskuläre Erkrankungen bzw. thrombotische und/oder thromboembolische Ereignisse festgehalten und

numerisch codiert. Schließlich wurden die Ergebnisse der Fragebögen ausgewertet und ebenfalls in die Tabelle eingetragen.

4.3. Patientenkollektiv

Bei den Patienten und Patientinnen der Studie handelt es sich um 67 Frauen (87,01%) und 10 Männer (12,98%). (**Abbildung 9**) Die Altersspanne erstreckt sich von 24 bis 68 Jahren zum Zeitpunkt der Operation. Die Betroffenen wurden im Schnitt im Alter von 44 Jahren mittels Tubbs-Dilatator operiert.

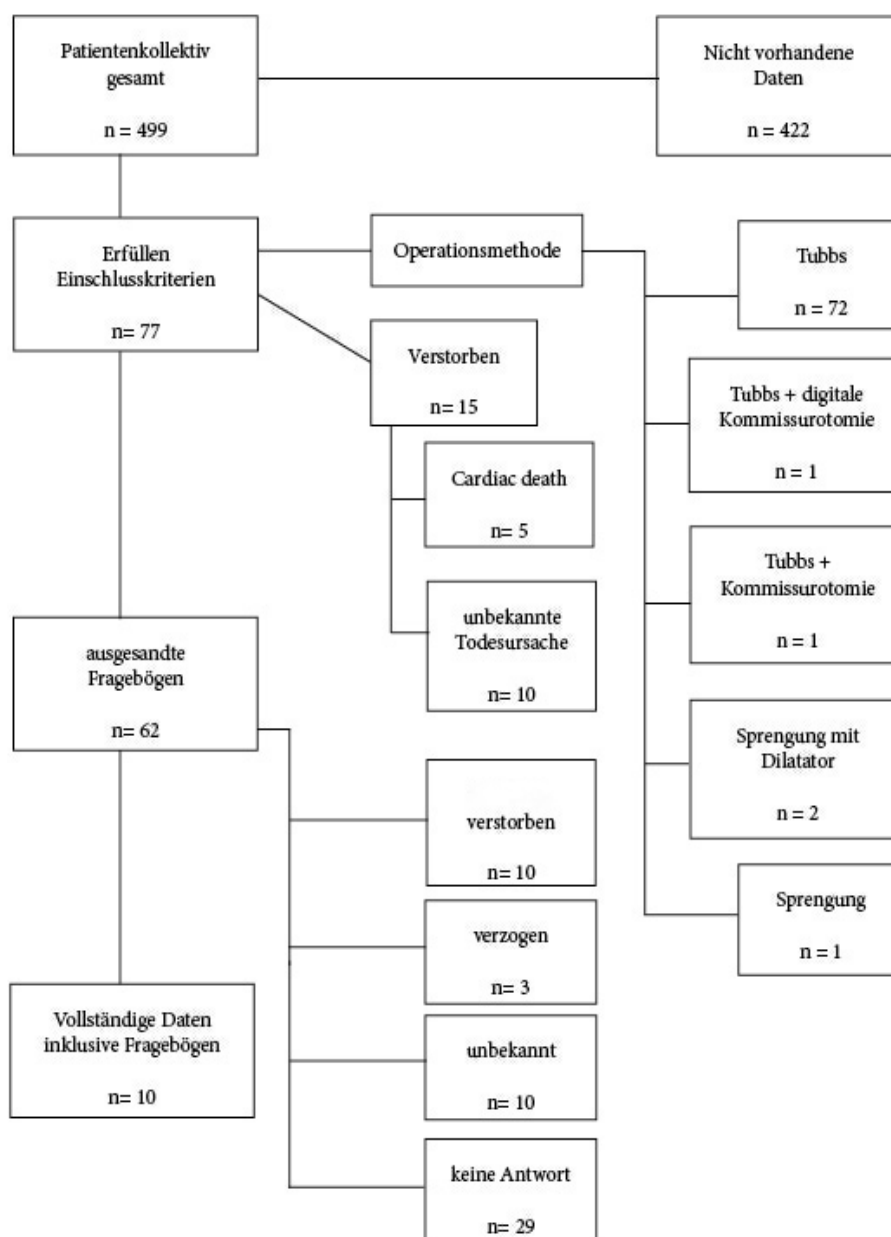


Abbildung 9: Patientenkollektiv

Bei den Betroffenen konnte als Indikation zur operativen Sanierung der MK eine MS auf der Basis einer rheumatischen Herzerkrankung festgestellt werden. Bei 2 PatientInnen (2,59%) lag ein kombiniertes Mitralvitium mit überwiegender MS vor. Die Zusatzdiagnose eines Vorhof-Thrombus, die zumindest äußerste Vorsicht bei intraoperativer Manipulation des Herzens im Rahmen einer Tubbs-Operation wegen des erhöhten Embolierisikos voraussetzte bzw. auch teilweise als Indikation für einen offenen chirurgischen Eingriff an der MK galt (30), wurde bei einem Patienten (1,29%) festgestellt. Bei keinem/r der 77 PatientInnen wurden eine zusätzliche Operation durchgeführt.

4.3.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden jene Patienten und Patientinnen nach Behandlung einer Mitralklappenstenose durch eine geschlossene Mitralvalvulotomie (Tubbs Operation) am LKH Graz ab dem Jahre 1965. Es wurde keine Altersgrenze und auch keine Geschlechtspräferenz festgelegt.

Im Rahmen der Aussendung der Fragebögen wurde zusätzlich eine Einverständniserklärung mit entsprechendem erklärendem Begleitschreiben verschickt.

Ausgeschlossen wurden jene PatientInnen bei denen keine oder unvollständige Daten vorhanden waren. Es wurden keine Nebenerkrankungen als Ausschlusskriterium gewählt.

4.4. Datenauswertung

In den nachfolgenden Diagrammen und Tabellen werden nun die Ergebnisse der Studie präsentiert. Die weitere Verarbeitung der Daten erfolgte mit Hilfe von Microsoft® Excel (Redmond, Washington, USA) und einem Programm zur Erstellung von Diagrammen namens GraphPad® Prism 6 Trial (San Diego, USA). Im Zuge einer deskriptiven und explorativen Datenanalyse konnten folgende Ergebnisse gewonnen werden.

5. ERGEBNISSE

5.1. Langzeitüberleben

Anhand der gesammelten Daten wurde zu allererst das Langzeitüberleben genauer untersucht. Wie in **Abbildung 10** ersichtlich, verstarben in den ersten 10 Jahren nach dem Eingriff keine Patienten und Patientinnen. Auch nach weiteren 10 Jahren lebten noch 97,4% der Betroffenen. Es verstarben demnach in den ersten 20 Jahren nach der erfolgten Operation nur zwei der 77 behandelten Personen. Nach einem Beobachtungszeitraum von 30 Jahren zeigte sich eine Langzeitüberlebensrate von 84,4%.

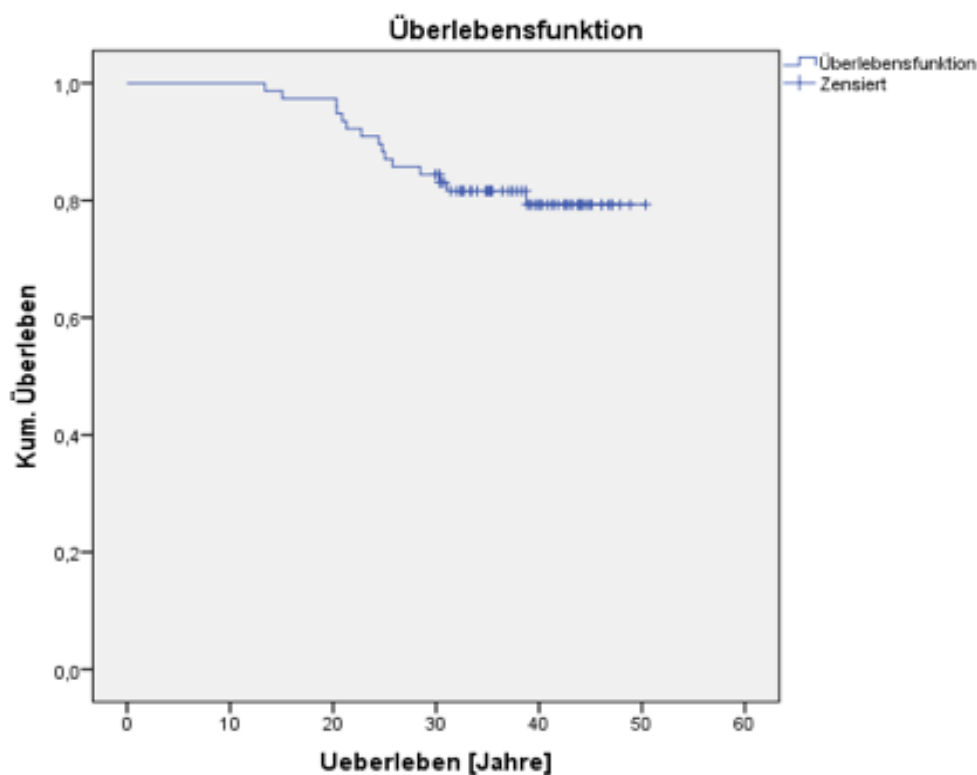


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve zum Langzeitüberleben (n = 77)

Bei einem Drittel der verstorbenen Patienten und Patientinnen, also 5 Personen, konnte als Todesursache eindeutig ein cardiac death zugeordnet werden. Eine weitere Unterteilung in valve-related death, sudden unexplained death und death from non-valve-related cardiac causes, zum Beispiel das Vorliegen einer Herzinsuffizienz oder ein akuter Myokardinfarkt war anhand der vorliegenden Daten nicht möglich (47). Dabei wurde in allen Fällen eine nicht beherrschbare kardiorespiratorische Insuffizienz diagnostiziert.

Bei den restlichen 10 Patienten und Patientinnen, die im Laufe des gesamten Follow-up's verstarben, konnte die Todesursache anhand der mangelhaften Daten nicht eindeutig identifiziert werden.

5.2. Restenose-Rate

Mit Hilfe der Daten der jährlichen kardiologischen Kontrollen konnte eine Übersicht über den zeitlichen Verlauf der Erkrankung nach der erstmaligen Operation gewonnen werden. Die folgende **Abbildung 11** zeigt die Verteilung der Restenose-Raten bis 35 Jahre postoperativ.

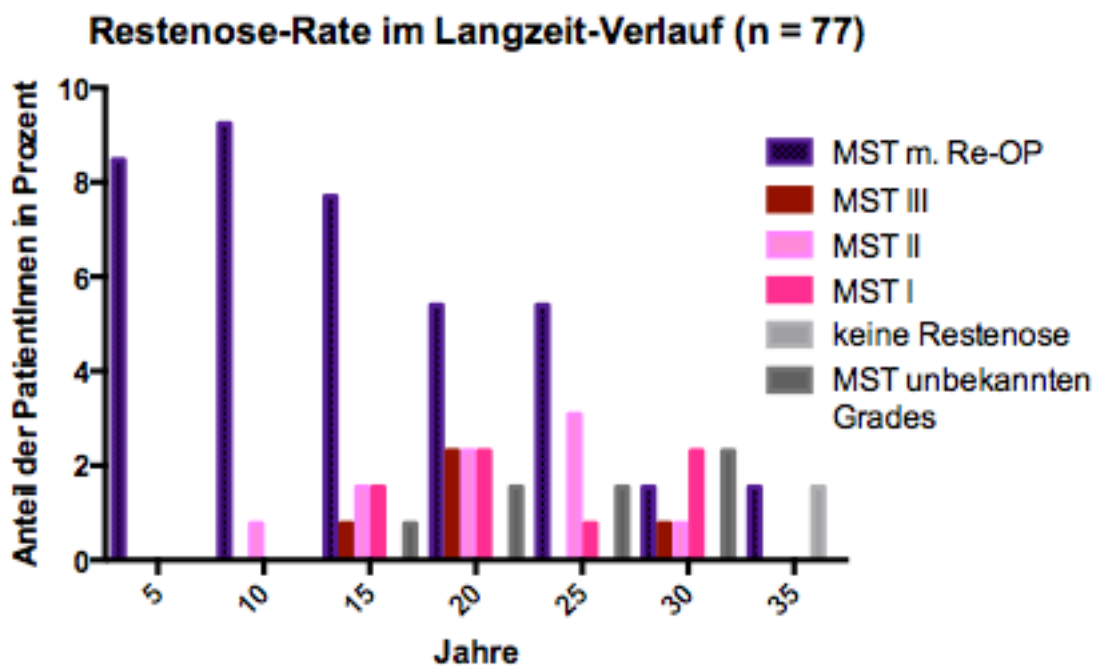


Abbildung 11: Restenose-Rate im Langzeitverlauf (n = 77)

Nach einem Zeitraum von 5 Jahren war eine erneute Operation bei 11 von 77 PatientInnen (14,28%) notwendig. Eine zweite Operation war auch bei 12 PatientInnen (15,58%) nach 10 Jahren, bei weiteren 10 PatientInnen (12,98%) nach 15 Jahren, bei je 7 PatientInnen (9,09%) nach 20 Jahren und nach 25 Jahren, bei 2 PatientInnen (2,59%) nach 30 Jahren und bei weiteren 2 (2,59%) nach rund 35 Jahren von Nöten. Insgesamt mussten also im Verlauf von 35 Jahren 51 Patienten und Patientinnen (66,23%) erneut operiert werden. Man muss im Zusammenhang

mit diesen Daten aber auch das Alter der PatientInnen zum Zeitpunkt der erstmaligen Operation berücksichtigen.

Die nachfolgende Graphik veranschaulicht, wie alt die Patienten und Patientinnen bei der zweiten Operation waren. (**Abbildung 12**) Die einzelnen Balken repräsentieren die jeweiligen PatientInnen. Im Durchschnitt waren die Betroffenen zum Zeitpunkt der ersten Operation 44 Jahre alt. Die zweite Operation wurde im Schnitt im Alter von 57 Jahren durchgeführt.

Alter der einzelnen PatientInnen zum Zeitpunkt der Re-Operation (n = 51)

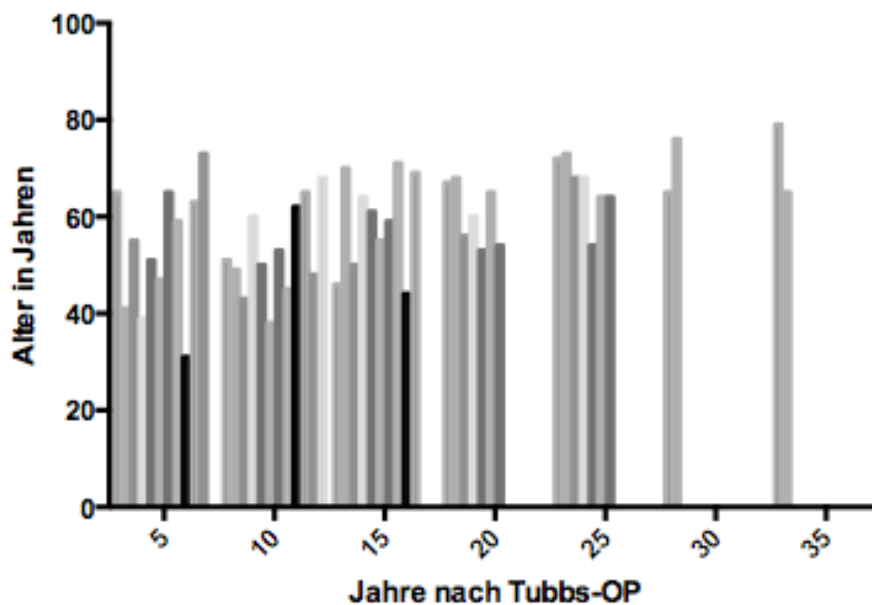


Abbildung 12: Alter zum Zeitpunkt der Re-Operation (n = 51)

5.3. Postoperative Mitralklappeninsuffizienz

Abbildung 13 zeigt schematisch die Häufigkeit einer postoperativen MINS. Bei 41 von 77 Patienten und Patientinnen (53%) konnte nach der erfolgten Operation der MK keine MINS festgestellt werden. Es handelte sich um 6 Männer und 35 Frauen. Bei den restlichen 36 Betroffenen (47%) wurde eine MINS nach dem Eingriff diagnostiziert. Dies betraf 4 Männer und 32 Frauen. Es gibt demnach keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Geschlechtsverteilung.

Mit 34% litt die Mehrheit der Betroffenen postoperativ unter einer MINS Grad I. 8% zeigten im Verlauf eine MINS Grad II. Bei nur 1% der Patienten und Patientinnen wurde nach der Operation eine MINS Grad III diagnostiziert. Diese stellt eine erneute Operationsindikation dar. Bei 4% konnten der Schweregrad aus den vorliegenden Daten nicht ermittelt werden.

Häufigkeit einer postoperativen MINS (n = 77)

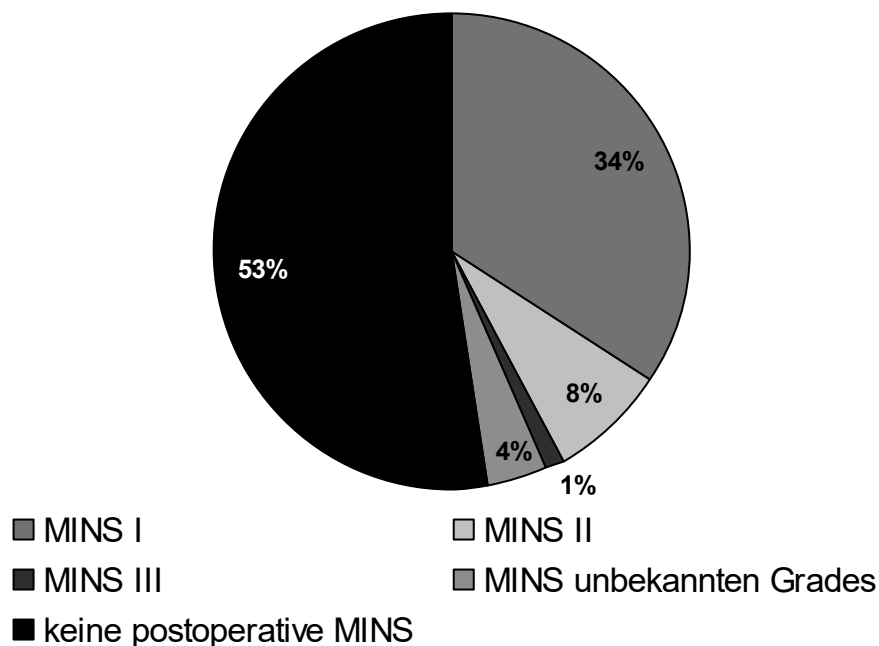


Abbildung 13: Häufigkeit einer postoperativen MINS (n = 77)

Ob eine MINS operationsbedürftig ist, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Verspürt der Patient oder die Patientin keinerlei Symptome hängt der weitere Behandlungsverlauf weitgehend von den Ergebnissen der Echokardiographie ab. Dabei werden vor allem die Funktion des linken Ventrikels (linksventrikuläre

Ejektionsfraktion) und die Schwere der MINS beurteilt. In jedem Fall muss die Entscheidung für oder gegen eine operative Korrektur immer individuell abgestimmt sein. Sobald der oder die Betroffene Symptome in Form von Dyspnoe oder Erschöpfung zeigt, sollte eine operative Sanierung geplant werden (22,23,35).

5.4. SM-Implantation

Die folgende **Abbildung 14** zeigt die Notwendigkeit einer SM-Implantation nach erfolgter Operation. Die Implantation eines Schrittmachers erfolgte durchschnittlich 22 Jahre nach der Behandlung der MS. In unserem Fall erfolgte die erste Implantation im Jahre 1987, rund 30 Jahre nach der ersten erfolgreichen Implantation. Der erste Schrittmacher wurde im Jahre 1958 von Dr. Åke Senning in Stockholm implantiert.

Aufgrund dieser Tatsache kann eine Schädigung des Reizleitungssystems im Zuge der Operation als Indikation ausgeschlossen werden. Da das Reizleitungssystem des Herzens die Klappenebene durchzieht, kann es bei einer Operation in jenem Gebiet in Mitleidenschaft gezogen werden, was eine SM-Implantation notwendig machen kann.

Häufigkeit einer postoperativen SM-Implantation (n = 77)

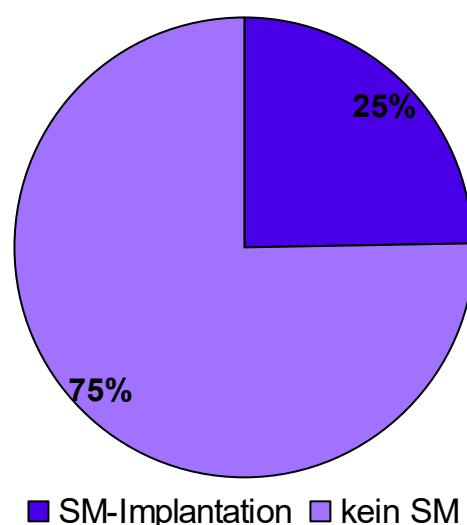


Abbildung 14: Häufigkeit einer postoperativen SM-Implantation (n = 77)

Im weiteren postoperativen Verlauf wurde 19 PatientInnen (24,67%) ein Herzschrittmacher implantiert. Es zeigten sich verschiedene Indikationen, wie in **Tabelle 4** beschrieben.

Aufgrund der mangelhaften Daten konnte nicht ermittelt werden, ob eine vorliegende VHFA bereits präoperativ diagnostiziert wurde.

Anzahl der PatientInnen	SM-Indikation
1	AV-Block 3. Grades
1	Kompletter Linksschenkelblock
3	Bradykardie-Tachykardie-Syndrom
1	absolute Arrhythmie
8	VHFA

Tabelle 4: SM-Indikationen

In der Regel wird bei dem Vorliegen einer absoluten Arrhythmie und einer VHFA ein Einkammerschrittmacher gewählt. Die häufigste Variante ist dabei das VVI-Modell. Dieser Schrittmacher wird dann aktiv, wenn die Ventrikelaktivität aussetzt und ist somit bestens geeignet bei dem Vorliegen einer VHFA mit langsamer Überleitung von den Vorhöfen in die Kammern.

Ein Zweikammerschrittmacher ist indiziert bei einem vorliegenden AV-Block, bei einem Bradykardie-Tachykardie-Syndrom und auch bei einem kompletten Linksschenkelblock. Dieser deckt also unsere anderen SM-Indikationen ab. Das am häufigsten verwendete Modell ist hierbei der DDD-Schrittmacher. Dieser stimuliert und detektiert Herzaktionen sowohl im Vorhof als auch im Ventrikel.

5.5. Kardiovaskuläre Folgeerkrankungen bzw. thrombotische und thromboembolische Ereignisse

Ein weiterer Parameter der im Rahmen dieser retrospektiven Studie untersucht wurde, war das Auftreten von kardiovaskuläre Folgeerkrankungen bzw. jenes von thrombotischen und thromboembolischen Ereignissen postoperativ.

Insgesamt konnte bei 33 PatientInnen (42,85%) eines oder multiple Ereignisse festgestellt werden. Unter jenen PatientInnen litten 29 (87,87%) zugleich an einer VHFA, die bekanntlich das Risiko des Auftretens eines thrombotischen oder thromboembolischen Ereignisses erhöht (48,49).

Abbildung 15 veranschaulicht die Häufigkeit des Vorkommens der einzelnen Erkrankungen bei unserem Patientengut.

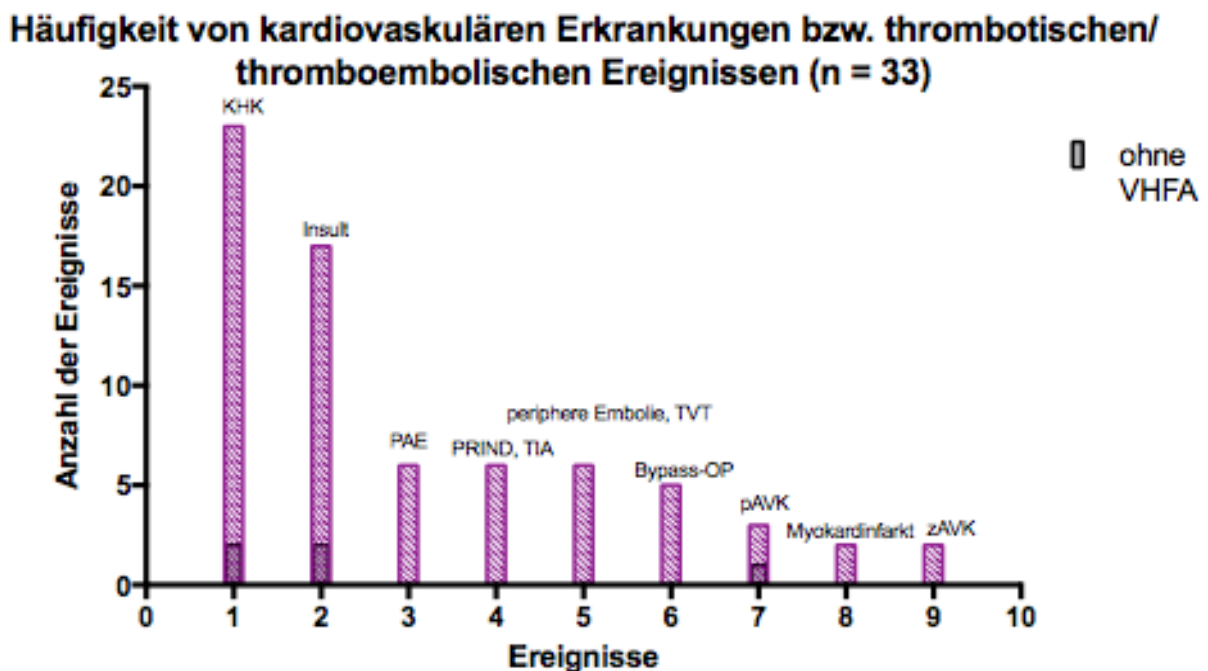


Abbildung 15: Häufigkeit von kardiovaskulären Erkrankungen bzw. thrombotischen/thromboembolischen Ereignissen (n = 33)

Mit einem Prozentsatz von 29,87% (23 PatientInnen) ist die Koronare Herzkrankheit (KHK) die häufigste postoperative Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems. Gefolgt von den Fällen von Patienten und Patientinnen, die im Laufe des Beobachtungszeitraums von bis zu 35 Jahren einen Schlaganfall erlitten haben. Mit 22,07% betraf dies 17 Personen. Je 6 von 77 PatientInnen (je 7,79%) erlitten im postoperativen Verlauf eine pulmonale arterielle Embolie, eine periphere Embolie oder auch ein prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit kurz PRIND bzw. eine Transitorische ischämische Attacke (TIA). Im Verlauf wurde es für 5 Patienten und Patientinnen (6,49%) notwendig, sich einer Bypass-Operation zu unterziehen. Weiters wurden 3 Fälle von peripherer arterieller Verschlusskrankheit

(pAVK) registriert (3,89%). Mit je 2,59% verzeichneten wir 2 Myokardinfarkte und 2 Fälle von zentraler arterieller Verschlusskrankheit (zAVK). Es konnten keine Fälle einer MK-Thrombose oder einer MK-Endocarditis nachgewiesen werden. Auch schwere Blutungskomplikationen, wie eine Hirnblutung oder auch eine Blutung des Gastrointestinaltraktes, konnten bei keinem Patienten bzw. keiner Patientin festgestellt werden.

Bei genauerer Beurteilung von 15 Patienten und Patientinnen mit mehrfachen thrombotischen oder/und thromboembolischen Ereignissen zeigte sich eine durchschnittliche Erstmanifestation 13,1 Jahre nach der erfolgten Operation. In 2 Fällen erlitten die Betroffenen im direkten postoperativen Krankenhausaufenthalt ein thrombotisches/thromboembolisches Ereignis, in Form einer PAE bzw. eines Infarkts. Je 14 Personen, das entspricht bei insgesamt 33 PatientInnen je 42,42%, wurden prophylaktisch mit Marcoumar bzw. Sintrom behandelt. Die restlichen 2 Betroffenen (6,06%) wurden auf Thrombo-ASS eingestellt. Von jenen 15 PatientInnen erhielten 3 (20%) keine antikoagulative Therapie. Es konnte demnach kein gehäuftes Auftreten von thrombotischen oder thromboembolischen Ereignissen bei einem Fehlen einer gerinnungshemmenden Therapie festgestellt werden. Von den 29 PatientInnen die zugleich an einer VHFA litten, wurden 26 (89,65%) oral antikoaguliert.

5.6. Einteilung nach der NYHA-Klassifikation

Abbildung 16 zeigt die Einteilung der Patienten und Patientinnen nach der NYHA-Klassifikation. Wie in der Graphik deutlich erkennbar, konnte die Mehrheit der Betroffenen dem NYHA-Stadium 2 zugeteilt werden (28,57%). Dies bedeutet, dass jene eine leichte Einschränkung der Belastbarkeit verspüren. Dabei kommt es vor allem bei stärkerer körperlicher Belastung zum Auftreten von Symptomen, wie Dyspnoe, Nykturie, Zyanose, allgemeine Müdigkeit und Angina pectoris. Es zeigen sich in diesem Stadium keine Ruhebeschwerden.

Rund 6 Patienten und Patientinnen (7,79%) konnten nicht eindeutig dem Stadium 2 bzw. 3 zugeteilt werden. Nur eine Person befand sich beim letzten Follow-up im NYHA-Stadium 4, was das Vorhandensein von Beschwerden in Ruhe beinhaltet.

NYHA-Stadium zum Zeitpunkt des letzten Follow-up (n = 77)

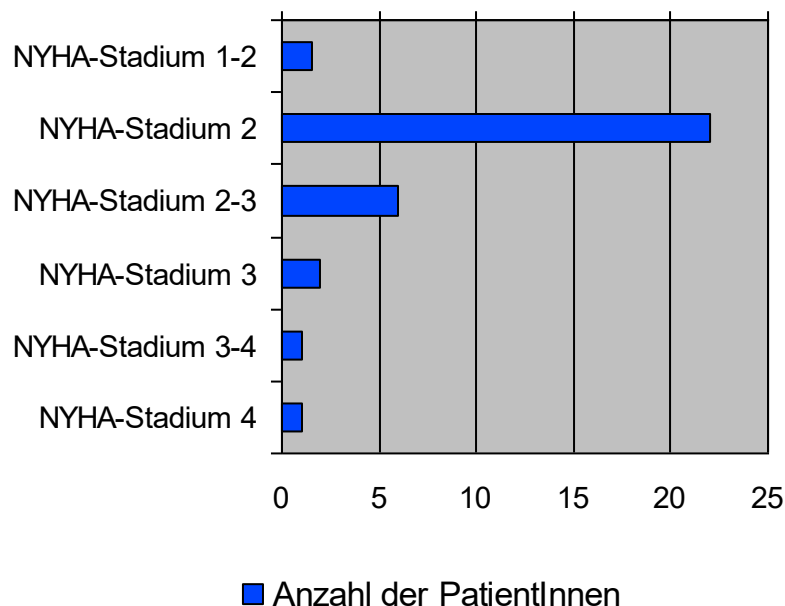


Abbildung 16: NYHA-Stadium zum Zeitpunkt des letzten Follow-up (n=77)

5.7. Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität

Aufgrund der oben bereits genannten Schwierigkeit, die korrekte Wohnanschrift der betroffenen Patienten und Patientinnen herauszufinden, konnten nur 10 Fragebögen ausgewertet werden (**Abbildung 17**).

Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität (n = 10)

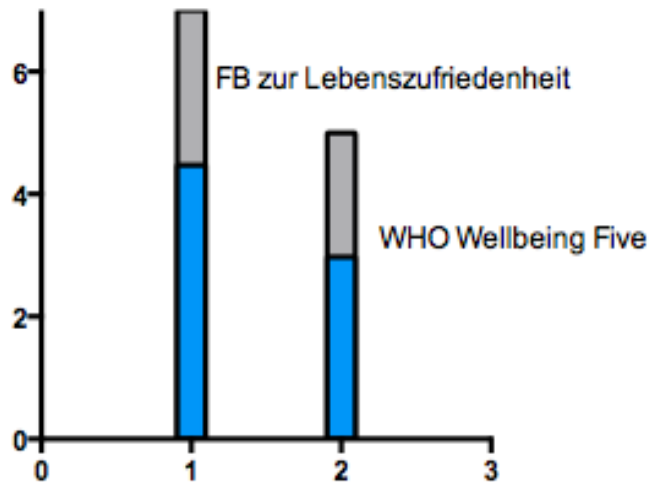


Abbildung 17: Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität (n = 10)

Der Fragebogen zur Lebenszufriedenheit von J. Fahrenberg, M. Myrtek, J. Schumacher und E. Brähler beinhaltet Fragen zur körperlichen und seelischen Verfassung (45). Es können Punkte von 1 bis 7 vergeben werden, wobei 1 Punkt „sehr unzufrieden“ und 7 Punkte „sehr zufrieden“ bedeutet. Die maximal zu erreichende Punktezahl stellt also die 7 dar (45). Bei unseren Patienten und Patientinnen ergibt diese Wertung einen Durchschnitt von 4,47. Die Zahl 4 bedeutet in jenem Fragebogen ein „weder/noch“ (**Tabelle 5**).

Alter	Fragebogen zur Lebenszufriedenheit (1-7 Punkte)	WHO-Fragebogen „Wellbeing Five Lebensqualität“ (1-5 Punkte)
< 70 Jahre	4,07 Punkte	3,30 Punkte
> 70 Jahre	4,87 Punkte	2,72 Punkte

Tabelle 5: Auswertung der Fragebögen unter Berücksichtigung des Alter

Beim WHO-Fragebogen „Wellbeing Five Lebensqualität“ müssen Fragen wie: „Während der letzten zwei Wochen fühlte ich mich fröhlich und gut gelaunt“ oder auch „...fühlte ich mich aktiv und vital“ beantwortet werden. Es können maximal 5 Punkte vergeben werden. Diese Wertung bedeutet, dass sich der Patient oder die Patientin die ganze Zeit über z.B. fröhlich und gut gelaunt fühlte. Eine Vergabe von 0 Punkten drückt aus, dass sich der oder die Betroffene zu keiner Zeit z.B. aktiv und vital gefühlt hat (46). Bei einer Maximalpunktzahl von 5 wurde im Durchschnitt ein Wert von 2,97 vergeben. Auch hier liegt die Punktzahl also im mittleren Bereich (**Tabelle 5**).

Die Patienten und Patientinnen waren bei der Beantwortung der Fragebögen im Durchschnitt 71,2 Jahre (von 56 bis 85 Jahre) alt.

Die genauere Auswertung der Fragebögen zeigte bessere Ergebnisse nachdem keine erneute Operation stattgefunden hatte. Patienten und Patientinnen mit Re-Operation erreichten im Durchschnitt 2,83 Punkte beim WHO-Fragebogen „Wellbeing Five Lebensqualität“ und 4,33 Punkte beim Fragebogen zur Lebenszufriedenheit. Betroffene, bei denen es zu keiner zweiten Operation kam, bewerteten ihre Lebensqualität nach WHO-Fragebogen mit 3,26 Punkten und ihre Lebensqualität mit 4,90 Punkten.

Es zeigte sich weiters, dass Patienten und Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Befragung > 70 Jahre (n=6) alt waren, ihren Zustand ähnlich bewerteten wie jene < 70 Jahren (n=4).

6. DISKUSSION

6.1. Einleitung

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden die Ergebnisse nach dem heutzutage nicht mehr praktiziertem Verfahren der transventrikulären Valvulotomie oder Kommissurotomie mittels Tubbs-Dilatator genauer untersucht.

Bereits publizierte Studien zeigten, dass mit dieser Methode sehr gute Ergebnisse erzielt werden können (35). Eine Studie von Reichart D T, et al. (2012) konnte keinen signifikanten Unterschied im Langzeitüberleben von 268 Patienten und Patientinnen nach geschlossener (n = 151) und offener (n = 117) Kommissurotomie der MK feststellen (50).

Aufgrund der minimalen Invasivität der Verfahrens und des geringen Risikoprofils könnte eine Variante dieses Verfahrens auch heutzutage zum Beispiel bei HochrisikopatientInnen oder Schwangeren eingesetzt werden (44).

Bisher gibt es keine Untersuchungen, die auch die Lebensqualität der Patienten und Patientinnen über 35 Jahre nach der erfolgten Operation berücksichtigen. Die Erhebung dieser, in Kombination mit den Ultra-Langzeitergebnissen könnte Aufschluss darüber geben, ob jene Operationsmethode in Zukunft erneut Verwendung finden könnte.

6.2. Interpretation der Ergebnisse

Unser Patientengut umfasst 77 Personen von ursprüngliche 499 PatientInnen, wobei 67 davon weiblich und 10 männlich sind. Die Altersspanne zum Zeitpunkt der Operation erstreckt sich von der jüngsten Patientin mit 24 Jahren bis zum ältesten Patienten mit 68 Jahren. Die Studie von John S, et al. (1983) an 3724 PatientInnen, zeigt mit einer Altersspanne von 6 bis 69 Jahren eine ähnliche Verteilung. Dagegen ist das Durchschnittsalter bei John S, et al. mit 27,3 +/- 9,3 Jahren deutlich niedriger als jenes unseres Patientengutes mit 44 +/- 9,7 Jahren (39).

Das Langzeitüberleben der Patienten und Patientinnen mit auswertbaren Daten (n=77) nach einem Zeitraum von 30 Jahren ist mit 84,4% gut (**Abbildung 10**). Nach 10 Jahren lag die Überlebensrate bei unseren Aufzeichnungen bei 100% und sank

nach 20 Jahren nur minimal auf 97,4%. Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die oben genannte Studie von John S, et al. aus dem Jahre 1983. Die Überlebensrate von 84,2% nach 24 Jahren ist ähnlich zu unseren Werten, jedoch in jener Studie bei einer hohen Patientenzahl und besseren Datenlage (39).

Eine Studie von Dean LS, et al. (1996) an 736 PatientInnen, die das Outcome nach PMBC untersuchte, erzielte folgende Ergebnisse: die Gesamt-Überlebensrate nach 4-jährigem Follow-up betrug 84 +/- 1,6%. Die Event-freie Überlebensrate beschränkte sich nach 4 Jahren auf 60 +/- 2% (51). Unsere Ergebnisse sind hinsichtlich des Langzeitüberlebens möglicherweise bedingt vergleichbar mit weiteren, auch noch heutzutage praktizierten minimal-invasiven Eingriffe am Herzen.

Eine Studie von Reichart D T, et al. beobachtete 268 Patienten und Patientinnen über einen Zeitraum von 50 Jahren. An 151 Personen wurde das geschlossene Verfahren der Mitralklappenkommissurotomie durchgeführt und die restlichen 117 Betroffenen unterzogen sich einer offenen Operation. Im Verlauf reduzierte sich die zu beobachtende Patientenzahl auf 215. Bei der Beurteilung der Überlebensraten nach 10, 20 und 30 Jahren mit 80,2%, 58,6% und 41,8% konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen gefunden werden. Auch die Event-freie Überlebenszeit zeigt ähnlich gute Ergebnisse mit 93,2%, 82,9% und 76,0% nach 10, 20 bzw. 30 Jahren. Auch in diesem Fall waren keine signifikanten Abweichungen zwischen den beiden Gruppen erkennbar (50).

Die Mortalität der ersten 5 Jahre liegt bei unseren Ergebnissen bei 0%. John S, et al. beobachtete eine Sterblichkeitsrate von 1,5% in den ersten 5 Jahren nach der Operation (39) (**Abbildung 10**).

Die Restenose-Rate liegt mit 14,28% nach den ersten 5 Jahren etwas höher als in der oben genannten Vergleichsstudie, mit einer durchschnittlichen Restenose-Rate von 4,2 bis 11,4% pro 1.000 Patienten und Patientinnen im Beobachtungszeitraum von 5 bis 15 Jahre postoperativ (39) (**Abbildung 11**). Eine weitere Studie von Ben Farhat et al. (1998), die 90 Patienten und Patientinnen über einen Zeitraum von 7 Jahren beobachtete, konnte feststellen, dass nach CMC die Restenose-Rate mit 37% deutlich höher als jene nach PMBV oder OMC mit 6,6%. In jener Studie wurde

bei 50% der Patienten und Patientinnen nach durchgeführter CMC innerhalb von 7 Jahren eine erneute Intervention notwendig (40). Eine Re-Operation in Form einer MKE-Operation war auch bei 29,87% der Betroffenen unseres Patientengutes innerhalb der ersten 10 Jahre erforderlich (**Abbildung 11**).

Insgesamt kam es in 66,23% der Fälle innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 35 Jahren zu einer MKE-Operation als Re-Eingriff nach Tubbs-OP (**Abbildung 11**).

Im Rahmen der Auswertung unserer Ergebnisse konnte kein Zusammenhang zwischen dem Alter zum Operationszeitpunkt und dem frühen Auftreten einer Restenose hergestellt werden.

Durch die Durchführung der Tubbs-OP konnte somit eine MKE und das damit verbundene deutlich höhere postoperative Risiko im Langzeitverlauf (von bis zu 35 Jahren) um etwa 10-15 Jahre im Leben dieser PatientInnen verzögert werden.

Im weiteren postoperativen Verlauf zeigte sich bei nur einer betroffenen Patientin eine MINS Grad III, welche eine erneute Operationsindikation darstellt (**Abbildung 13**). Auch jene Ergebnisse sind mit denen in der Literatur zu vergleichen. Bei John S, et al. wurde in 0,3% der 2743 Fälle eine operationsbedürftige MINS festgestellt. Es war also bei 11 Patienten und Patientinnen im direkten postoperativen Verlauf notwendig, einen MKE durchzuführen (39).

Im Laufe des gesamten postoperativen Beobachtungszeitraumes erlitten 33 Patienten und Patientinnen (42,85%) ein thrombotisches oder thromboembolisches Ereignis. Bei rund 29 Betroffenen (87,87%) lag zu diesem Zeitpunkt eine VHFA vor (**Abbildung 15**).

Bei 2,59% wurde im direkten postoperativen Aufenthalt eine PAE festgestellt. Dies betraf somit 2 unserer 77 Patienten und Patientinnen. John S, et al. verzeichnete bei 0,4% der 2743 Untersuchten mit bekannter VHFA und präoperativer Antikoagulation frühe Embolien. Dieser Wert stieg in der Gruppe mit Sinusrhythmus und ohne Antikoagulation auf 0,95%. Späte Embolien traten mit einer Häufigkeit von 0,3 – 1,6 pro 1.000 Patienten und Patientinnen innerhalb der ersten 20 Jahre auf (39).

Die Daten unserer Studie zeigten, dass späte Embolien durchschnittlich nach 13,1 Jahren auftraten.

Eine postoperative antikoagulative Therapie wurde bei 58 Patienten und Patientinnen (75,32%) eingeleitet. Dabei wurde bei 37 PatientInnen (48,05%) Sintrom verordnet. Weitere 19 Betroffene (24,67%) wurden auf Marcoumar eingestellt. Die restlichen 2 PatientInnen (2,59%) erhielten Thrombo-ASS zur Prophylaxe von thrombotischen und thromboembolischen Ereignissen. Bei den übrigen 19 PatientInnen (24,67%) konnte kein Anhaltspunkt für eine Therapie mit oralen Antikoagulantien oder Thrombo-ASS gefunden werden, wobei 7 (36,84%) unter einer VHFA litten und bei 3 (17,64%) ein Sinusrhythmus vorlag. Bei den übrigen 9 (52,94%) liegt keine Information bezüglich des Rhythmus vor.

Somit konnte festgestellt werden, dass je 14 von 33 Patienten und Patientinnen (je 42,42%), unter Marcoumar- bzw. Sintrom-Therapie im postoperativen Verlauf thrombotische bzw. thromboembolische Ereignisse erlitten. Auch 2 Patienten und Patientinnen (6,06%) unter Therapie mit Thrombo-ASS erlitten ein thrombotisches bzw. thromboembolisches Ereignis. Bei 3 Patienten und Patientinnen (9,09%), welche unter einer VHFA litten und keine orale Antikoagulation erhielten, konnte ebenfalls ein thrombotisches bzw. thromboembolisches Ereignis festgestellt werden.

6.3. Limitationen

Die wichtigste Limitation stellte die allgemeine schlechte Datenlage, dieser Patienten und Patientinnen, die ab 1966 am LKH Graz operiert worden waren, dar.

Aufgrund der mangelhaften oder nicht vorhandenen Daten konnten nur etwas weniger als ein Fünftel der eigentlich behandelten 499 Betroffenen berücksichtigt werden. Aufgrund dieser geringen Fallzahl sind die Ergebnisse unserer Untersuchung in ihrer Aussagekraft nur eingeschränkt beurteilbar und beziehen sich nur auf die in dieser Studie auswertbaren 77 Patienten und Patientinnen.

Zusätzlich fehlten auch bei jenen 77 in diese Studie inkludierten Patienten und Patientinnen wichtige Daten, die eine genauere Beurteilung der Operationsmethode möglich gemacht hätten. Dabei handelte es sich vor allem um Echo-Score-Werte, die vollständig fehlten. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass die Mehrheit der Operationen bereits vor über 30 Jahren durchgeführt wurde und damals andere diagnostische und therapeutische Möglichkeiten vorlagen.

Aufgrund der fehlenden Echo-Score's konnte ein etwaiger Zusammenhang zwischen einem hohen Score und einer schlechteren Überlebensrate unseres Patientengutes

nicht untersucht werden. In der Literatur sind jene Wechselwirkungen mehrfach belegt. Eine Studie über das Outcome nach PMBC zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Mortalität und dem Vorhandensein eines hohen Echo-Score's (51).

Ein Vergleich mit heutigen Standards in der Herzklappenchirurgie ist aus mehreren Gründen nur eingeschränkt möglich. Einige Punkte seien in der Folge genannt. Die zwei Fakten, die eine Vergleichbarkeit nur eingeschränkt möglich machen, sind die Verbesserung der gerinnungshemmenden Therapie sowie deren Kontrolle und auch die Weiterentwicklung der künstlichen Herzklappen. In der heutigen Zeit ermöglichen neue Medikamente und regelmäßige INR-Kontrollen eine gezieltere und wirksamere Therapie. Es sind keine INR-Werte von 3,5 bis 4,5 mehr notwendig um eine ausreichende Prophylaxe zu erzielen. In den ESC Guidelines wird ein INR-Wert von 2 bis 3 bei dem Vorliegen einer Herzklappenerkrankung und eines VHF empfohlen (52). Weiters hat die Thrombogenität der verwendeten Herzklappen durch die Verwendung neuester Technologien in der Herstellung der Herzklappen stark abgenommen. Zusätzlich ist das Patientengut heute deutlich älter als vor 30 Jahren. Heutzutage werden anlehnend an entsprechende Guidelines Therapien vielfach vereinheitlicht, was zur besseren Vergleichbarkeit dient und für die optimale Behandlung der Patienten und Patientinnen sorgt (22,23,52).

Hinsichtlich der Auswertung der Fragebögen zeigte sich in dieser Studie ebenfalls eine deutliche Einschränkung der Beurteilbarkeit erhaltener Daten. Da viele Patienten und Patientinnen im Anschluss an die Operation den/die kardiologische/n Facharzt/Fachärztin oder den Wohnort wechselten, und eine Anfrage beim Meldeamt aufgrund der Anzahl der benötigten Daten nicht durchgeführt werden konnte, konnte bei der Mehrheit keine aktuelle Adresse ausfindig gemacht werden, weshalb nur 10 vollständig ausgefüllte, der ausgesandten 62 Fragebögen zur Beurteilung herangezogen werden konnten. Bezüglich der Fragebögen gibt es eine weitere Einschränkung hinsichtlich der Beurteilung dieser. Aufgrund des fortgeschrittenen Alters von durchschnittlichen 66 Jahren der Patienten und Patientinnen, leiden viele unter mehrfachen Begleiterkrankungen, die die Lebensqualität der Betroffenen deutlich beeinflussen und somit in der Beurteilung der Fragebögen berücksichtigt werden müssen.

6.4. Conclusio

Durch die Auswertung jener Daten konnte gezeigt werden, dass die Methode der geschlossenen Kommissurotomie der MK bei MS durchaus ihre Berechtigung hat. Die Ergebnisse zeigen aber, dass die zur heutigen Zeit angewandten Verfahren der CMC teilweise überlegen sind. Die Restenose-Rate und die Notwendigkeit einer erneuten Operation sind deutlich häufiger bei der untersuchten und vor 30 Jahren häufig angewandten Methode zu beobachten. Jedoch konnte mittels der wenig invasiven, klappenerhaltenden Tubbs-Technik ein MKE um mehrere Jahre oder gar Jahrzehnte verzögert werden.

Um eine genauere Beurteilung erzielen zu können, müssten ausführlichere Daten zur Verfügung stehen. Dadurch könnte ein eventuell bestehender Zusammenhang zwischen der erhöhten Mortalität und einem präoperativ schlechten Echo-Score aufgezeigt werden. Dies könnte unter der Zusammenschau anderer Risikofaktoren für ein schlechtes Outcome eine Auswahl an geeigneten Patienten und Patientinnen ermöglichen, die von jener minimal-invasiven Methode profitieren würden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie erschienen uns insbesondere unter dem Aspekt einer aktuellen rasanten Entwicklung minimal-invasiver chirurgischer Techniken in der Herzchirurgie von speziellem Interesse zu sein.

7. REFERENZEN

- (1) Marcus RH, Sareli P, Pocock WA, Barlow JB. The spectrum of severe rheumatic mitral valve disease in a developing country. Correlations among clinical presentation, surgical pathologic findings, and hemodynamic sequelae. *Ann Intern Med* 1994 Feb 1;120(3):177-183.
- (2) Longo-Mbenza B, Bayekula M, Ngiyulu R, Kintoki VE, Bikangi NF, Seghers KV, et al. Survey of rheumatic heart disease in school children of Kinshasa town. *Int J Cardiol* 1998 Feb 28;63(3):287-294.
- (3) Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. *Heart* 2008 Dec;94(12):1534-1540.
- (4) Horstkotte D, Niehues R, Strauer BE. Pathomorphological aspects, aetiology and natural history of acquired mitral valve stenosis. *Eur Heart J* 1991 Jul;12 Suppl B:55-60.
- (5) Olson LJ, Subramanian R, Ackermann DM, Orszulak TA, Edwards WD. Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin Proc* 1987 Jan;62(1):22-34.
- (6) Gordis L. The virtual disappearance of rheumatic fever in the United States: lessons in the rise and fall of disease. T. Duckett Jones memorial lecture. *Circulation* 1985 Dec;72(6):1155-1162.
- (7) Strasser T, Dondog N, El Kholy A, Gharagozloo R, Kalbian VV, Ogunbi O, et al. The community control of rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO international cooperative project. *Bull World Health Organ* 1981;59(2):285-294.
- (8) Rammelkamp Ch, Jr, Stolzer BI. The latent period before the onset of acute rheumatic fever. *Yale J Biol Med* 1961 Dec-1962 Feb;34:386-398.
- (9) van de Rijn I, Zabriskie JB, McCarty M. Group A streptococcal antigens cross-reactive with myocardium. Purification of heart-reactive antibody and isolation and characterization of the streptococcal antigen. *J Exp Med* 1977 Aug 1;146(2):579-599.
- (10) Cunningham MW, McCormack JM, Talaber LR, Harley JB, Ayoub EM, Muneer RS, et al. Human monoclonal antibodies reactive with antigens of the group A Streptococcus and human heart. *J Immunol* 1988 Oct 15;141(8):2760-2766.

- (11) Moore P, Adatia I, Spevak PJ, Keane JF, Perry SB, Castaneda AR, et al. Severe congenital mitral stenosis in infants. *Circulation* 1994 May;89(5):2099-2106.
- (12) Straumann E, Meyer B, Misteli M, Blumberg A, Jenzer HR. Aortic and mitral valve disease in patients with end stage renal failure on long-term haemodialysis. *Br Heart J* 1992 Mar;67(3):236-239.
- (13) Durrleman N, Pellerin M, Bouchard D, Hebert Y, Cartier R, Perrault LP, et al. Prosthetic valve thrombosis: twenty-year experience at the Montreal Heart Institute. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004 May;127(5):1388-1392.
- (14) Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J* 1988 Oct;60(4):299-308.
- (15) Gordon SP, Douglas PS, Come PC, Manning WJ. Two-dimensional and Doppler echocardiographic determinants of the natural history of mitral valve narrowing in patients with rheumatic mitral stenosis: implications for follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1992 Apr;19(5):968-973.
- (16) Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2009 Jan;22(1):1-23; quiz 101-2.
- (17) Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M, Kural T, Polat K, Cehreli S, et al. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *Am J Cardiol* 1996 Jan 1;77(1):96-98.
- (18) Boonyasirinant T, Phankinthongkum R, Komoltri C. Clinical and echocardiographic parameters and score for the left atrial thrombus formation prediction in the patients with mitral stenosis. *J Med Assoc Thai* 2007 Nov;90 Suppl 2:9-18.
- (19) Chiang CW, Lo SK, Ko YS, Cheng NJ, Lin PJ, Chang CH. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study. *Ann Intern Med* 1998 Jun 1;128(11):885-889.

- (20) Spicknall KE, Zirwas MJ, English JC,3rd. Clubbing: an update on diagnosis, differential diagnosis, pathophysiology, and clinical relevance. *J Am Acad Dermatol* 2005 Jun;52(6):1020-1028.
- (21) Dreyfus J, Brochet E, Lepage L, Attias D, Cueff C, Detaint D, et al. Real-time 3D transoesophageal measurement of the mitral valve area in patients with mitral stenosis. *Eur J Echocardiogr* 2011 Oct;12(10):750-755.
- (22) Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP,3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014 Jun 10;63(22):e57-185.
- (23) Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012 Oct;33(19):2451-2496.
- (24) Whitlock RP, Sun JC, Frenes SE, Rubens FD, Teoh KH, American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 Feb;141(2 Suppl):e576S-600S.
- (25) Bruce CJ, Nishimura RA. Newer advances in the diagnosis and treatment of mitral stenosis. *Curr Probl Cardiol* 1998 Mar;23(3):125-192.
- (26) Writing Committee Members, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE,Jr, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013 Oct 15;128(16):e240-327.
- (27) Klein HO, Sareli P, Schamroth CL, Carim Y, Epstein M, Marcus B. Effects of atenolol on exercise capacity in patients with mitral stenosis with sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1985 Oct 1;56(10):598-601.
- (28) Stoll BC, Ashcom TL, Johns JP, Johnson JE, Rubal BJ. Effects of atenolol on rest and exercise hemodynamics in patients with mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1995 Mar 1;75(7):482-484.

- (29) Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009 Mar 24;119(11):1541-1551.
- (30) E.Derra, W.Bircks, et.al. Herzchirurgie II (Handbuch der Thoraxchirurgie: Ergänzungswerk) Vol. 2. Mitralklappenfehler B. Chirurgischer Teil. Springer: Berlin Heidelberg New York 1976; S823-855.
- (31) B. Kreutzberg. Herzchirurgie II (Handbuch der Thoraxchirurgie: Ergänzungswerk) Vol. 2. Mitralklappenfehler B. Chirurgischer Teil, 1. Klappenerhaltende Eingriffe, Abbildung 1. Springer: Berlin Heidelberg New York 1976; S835.
- (32) B. Kreutzberg. Herzchirurgie II (Handbuch der Thoraxchirurgie: Ergänzungswerk) Vol. 2. Mitralklappenfehler B. Chirurgischer Teil, 1. Klappenersatzeingriffe, Abbildung 12. Springer: Berlin Heidelberg New York 1976; S845.
- (33) Papadopoulos N, Dietrich M, Christodoulou T, Moritz A, Doss M. Midterm survival after decalcification of the mitral annulus. *Ann Thorac Surg* 2009 Apr;87(4):1143-1147.
- (34) Lokhandwala YY, Banker D, Vora AM, Kerkar PG, Deshpande JR, Kulkarni HL, et al. Emergent balloon mitral valvotomy in patients presenting with cardiac arrest, cardiogenic shock or refractory pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 1998 Jul;32(1):154-158.
- (35) Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC,Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular

Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008 Oct 7;118(15):e523-661.

(36) Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007 Jan;28(2):230-268.

(37) Sutaria N, Elder AT, Shaw TR. Long term outcome of percutaneous mitral balloon valvotomy in patients aged 70 and over. *Heart* 2000 Apr;83(4):433-438.

(38) Khan MN. The relief of mitral stenosis. An historic step in cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 1996;23(4):258-65; discussion 265-266.

(39) John S, Bashi VV, Jairaj PS, Muralidharan S, Ravikumar E, Rajarajeswari T, et al. Closed mitral valvotomy: early results and long-term follow-up of 3724 consecutive patients. *Circulation* 1983 Nov;68(5):891-896.

(40) Ben Farhat M, Ayari M, Maatouk F, Betbout F, Gamra H, Jarra M, et al. Percutaneous balloon versus surgical closed and open mitral commissurotomy: seven-year follow-up results of a randomized trial. *Circulation* 1998 Jan 27;97(3):245-250.

(41) B. Kreutzberg. *Herzchirurgie II (Handbuch der Thoraxchirurgie: Ergänzungswerk) Vol. 2. Mitralklappenfehler B. Chirurgischer Teil, 1. Klappenerhaltende Eingriffe, Abbildung 2.* Springer: Berlin Heidelberg New York 1976; S836.

(42) B. Kreutzberg. *Herzchirurgie II (Handbuch der Thoraxchirurgie: Ergänzungswerk) Vol. 2. Mitralklappenfehler B. Chirurgischer Teil, 1. Klappenersatzeingriffe, Abbildung 19.* Springer: Berlin Heidelberg New York 1976; S847.

(43) Detter C, Fischlein T, Feldmeier C, Nollert G, Reichenspurner H, Reichart B. Mitral commissurotomy, a technique outdated? Long-term follow-up over a period of 35 years. *Ann Thorac Surg* 1999 Dec;68(6):2112-2118.

(44) Iscan ZH, Mavioglu L, Vural KM, Kucuker S, Birincioglu L. Cardiac surgery during pregnancy. *J Heart Valve Dis* 2006 Sep;15(5):686-690.

(45) Fahrenberg J, Myrtek M, Schuhmacher J, Brähler E. Fragebogen zur Lebenszufriedenheit (FLZ). Göttingen: Hofgreffe (2000).

- (46) Brähler E, Mühlhan H, Albani C, Schmidt S. Teststatistische Prüfung und Normierung der deutschen Versionen des EUROHOS-QOL Lebensqualität-Index und des WHO-5 Wohlbefindens-Index. Göttingen: Hofgrete. Diagnostica 2007; 53 (Helf 2):S83-96.
- (47) Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL, et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *Ann Thorac Surg* 2008 Apr;85(4):1490-1495.
- (48) Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation* 2012 May 15;125(19):2298-2307.
- (49) Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc* 2013 Jun 21;2(3):e000250.
- (50) Reichart DT, Sodian R, Zenker R, Kliner W, Schmitz C, Reichart B. Long-term (≤ 50 years) results of patients after mitral valve commissurotomy--a single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012 Apr;143(4 Suppl):S96-98.
- (51) Dean LS, Mickel M, Bonan R, Holmes DR,Jr, O'Neill WW, Palacios IF, et al. Four-year follow-up of patients undergoing percutaneous balloon mitral commissurotomy. A report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Balloon Valvuloplasty Registry. *J Am Coll Cardiol* 1996 Nov 15;28(6):1452-1457.
- (52) European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010 Oct;31(19):2369-2429.

8. FRAGEBÖGEN

8.1. WHO-Fragebogen zur Lebensqualität („Wellbeing Five“)

Name:

Datum:

Während der letzten zwei Wochen	Die ganze Zeit	Meistens	Mehr als die halbe Zeit	Weniger als die halbe Zeit	Manchmal	Zu keiner Zeit
... war ich froh und guter Laune	5	4	3	2	1	0
... fühlte ich mich ruhig und entspannt	5	4	3	2	1	0
... fühlte ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht	5	4	3	2	1	0
... fühlte ich mich energisch und aktiv	5	4	3	2	1	0
... war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren	5	4	3	2	1	0

Punktzahl (als Summe der markierten Zahlen) =

Prozentwert (Punktzahl x 4) =

8.2. Fragebogen zur Lebenszufriedenheit

J. Fahrenberg, M. Myrtek, J. Schumacher & E. Brähler

Kreuzen Sie bitte bei jeder der Feststellungen auf den folgenden Seiten jeweils jene Zahl an, die am ehesten Ihrer Zufriedenheit in bezug auf die betreffende Feststellung entspricht.

Beispiel:	1 sehr unzu- frieden	2 unzu- frieden	3 eher unzu- frieden	4 weder/ noch	5 eher zufried- en	6 zufried- en	7 sehr zufried- en
Mit dem Wetter bin ich ...							

Wenn Sie - in diesem Beispiel - mit dem Wetter also weder zufrieden noch unzufrieden sind, dann kreuzen sie bitte die 4 an.

Bitte kreuzen Sie zu jeder Feststellung nur ein Kästchen an.

GESUNDHEIT	1 sehr unzu- frieden	2 unzu- frieden	3 eher unzu- frieden	4 weder/ noch	5 eher zufried- en	6 zufried- en	7 sehr zufried- en
Mit meinem körperlichen Gesundheitszustand bin ich ...							
Mit meiner seelischen Verfassung bin ich ...							
Mit meiner körperlichen Verfassung bin ich ...							
Mit meiner geistigen Leistungsfähigkeit bin ich ...							
Mit meiner Widerstandskraft gegen Krankheit bin ich ...							

Wenn ich daran denke, wie häufig ich Schmerzen habe, dann bin ich ...							
Wenn ich daran denke, wie oft ich bisher krank gewesen bin, dann bin ich ...							