

Aus der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Frühe postoperative Ergebnisse einer neuen gerüstfreien
Perikardklappe zum Aortenklappenersatz

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin
Berlin

von

Natalia von Wasielewski

aus München

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. S. Beholz
2. Priv.-Doz. Dr. med. C. Schmitz
3. Prof. Dr. T. Fischlein

Datum der Promotion: 19.09.2008

Inhaltsverzeichnis

I. Abbildungsverzeichnis	6
II. Tabellenverzeichnis	7
1 Einleitung	8
1.1 Fragestellung	11
2 Material und Methoden	13
2.1 Klappendesign	13
2.2 Implantationstechnik und perioperative Behandlung	14
2.2.1 Anästhesie	14
2.2.2 Operativer Zugang, extrakorporale Zirkulation und Kardioplegie.....	15
2.2.3 Implantationstechnik	15
2.2.4 Transösophageale Echokardiographie	19
2.2.5 Postoperative Versorgung	19
2.3 Echokardiographie	20
2.3.1 Echokardiographisch erhobene Daten.....	20
2.4 Studiendesign	22
2.5 Datenanalyse	23
2.5.1 Grunddaten und Vorerkrankungen der Patienten	23
2.5.2 Operative Daten.....	24
2.5.3 Intensivmedizinische Daten	25
2.5.4 Mortalität	25
2.5.5 Komplikationen/Morbidität	25
2.6 Statistische Methoden	26
3 Ergebnisse	28
3.1 Grunddaten der Patienten	28
3.1.1 Anzahl, Alters- und Geschlechtsverteilung	28
3.1.2 Gewicht, Größe, Body-Mass-Index und Körperoberfläche	30
3.1.3 Präoperativer Schweregrad der Herzinsuffizienz.....	31
3.1.4 Vitium.....	31
3.2 Vorerkrankungen	32
3.2.1 Kardiale Vorerkrankungen	32
3.2.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	34

3.2.3 Sonstige Vorerkrankungen	35
3.2.4 Präoperative Dauermedikation der Patienten	35
3.3. Logistischer EUROSCORE	36
3.4 Intraoperative Ergebnisse.....	37
3.4.1 Art des Eingriffs	37
3.4.2 Aortenklappenpathologie	37
3.4.3 Zusätzlich durchgeführte Eingriffe	37
3.4.4 Operations-, extrakorporale Zirkulations- und Aortenabklemmzeit	39
3.4.5 Implantierte Klappengrößen	41
3.4.6 Intraoperative Echokardiographie	41
3.5 Peri- und postoperativer Verlauf	42
3.5.1 Intensivmedizinische Daten	42
3.5.2 Mortalität	44
3.5.3 Komplikationen/Morbidität	46
3.5.4 Verlegungsmedikation	52
3.5.5 Krankenhausaufenthaltsdauer	53
3.6 Echokardiographie	53
3.6.1 Zeitpunkt der Untersuchung	53
3.6.2 Hämodynamische Ergebnisse	54
3.6.3 Aorten,- Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz	56
Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienz	56
3.6.4 Effektive Klappenöffnungsfläche	57
3.6.5 Wandbewegungsstörungen	58
4 Diskussion	59
4.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs	59
4.2 Extrakorporale Zirkulations- und Ischämiezeit	60
4.2.1 Bedeutung der extrakorporalen Zirkulations- und Ischämiezeit	60
4.2.2 Einfluss der Implantationstechnik auf die extrakorporale Zirkulations- und Ischämiezeit.....	61
4.2.3 Weitere Faktoren mit Einfluss auf die extrakorporale Zirkulations- und Ischämiezeit.....	62
4.3 Peri- und postoperativer Verlauf/operatives Risiko.....	64
4.3.1 Mortalität	64
4.3.2 Morbidität	65

4.4 Hämodynamik	69
4.4.1 Hämodynamische Überlegenheit gerüstfreier Prothesen gegenüber Gerüst- prothesen.....	69
4.4.2 Supraannulärer Sitz und Einfluss des Materials auf die Hämodynamik.....	70
4.4.3 Gradienten.....	71
4.4.4 Beurteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion.....	71
4.4.5 Beurteilung der Regurgitation.....	72
4.4.6 Beurteilung der effektiven Klappenöffnungsflächenindices.....	73
4.4.7 Folgen eines Prosthesis-Patient-Mismatch.....	75
4.5 Ausblick	76
4.6 Limitationen	77
4.6.1 Studiendesign.....	77
4.6.2 Echokardiographische Daten.....	77
4.7 Schlussfolgerung	78
5 Zusammenfassung	79
6 Quellenverzeichnis	81
7 Danksagung	89

I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 a):	Die Pericarbon™-Freedom gerüstfreie Klappe	14
Abbildung 1 b):	Die Freedom-Solo™ gerüstfreie Klappe	14
Abbildung 2:	„Sizing“ nach Exzision der nativen Aortenklappe	16
Abbildung 3:	Korrekte supraannuläre Nahtführung	17
Abbildung 4:	Befestigung und Einsetzen der Prothese	17
Abbildung 5:	Fortlaufenden Naht bis zu den Kommissurensitzen und Verknotung an der äußeren Aortenwand.....	18
Abbildung 6:	Geschlechtsspezifische Altersverteilung	29
Abbildung 7:	Verteilung des Schweregrads der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association	30
Abbildung 8:	Prozentuale Verteilung der koronaren Herzkrankheit mit Anzahl der betroffenen Gefäße	32
Abbildung 9:	Häufigkeitsverteilung der präoperativen Dauermedikation der Patienten	35
Abbildung 10:	Logistischer EUROSCORE bei isolierten und kombinierten Eingriffen	36
Abbildung 11 a):	Aortenabklemmzeit bei isolierten und kombinierten Eingriffen	38
Abbildung 11 b):	Kardiopulmonale Bypass-Zeit bei isolierten und kombinierten Eingriffen	39
Abbildung 11 c):	Operationsdauer bei isolierten und kombinierten Eingriffen	39
Abbildung 12:	Anzahl der jeweils eingesetzten Klappengrößen.....	40
Abbildung 13:	Beatmungsdauer der Patienten.....	41
Abbildung 14:	Drainageverluste der ersten 48 Stunden	42
Abbildung 15 a-c):	Verbrauch an Erythrozyten-, Frischplasma- und Thrombozytenkonzentraten.....	43
Abbildung 16:	Häufigkeitsverteilung der Verlegungsmedikation.....	52
Abbildung 17:	Maximale und mittlere aortale transvalvuläre Gradienten.....	54
Abbildung 18:	Prä- und postoperative Inzidenz von Aorteninsuffizienz	55
Abbildung 19:	Prä- und postoperative Klappenöffnungsfläche.....	57

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Kriterien zur Graduierung einer vorliegenden Aorten-, Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz	22
Tabelle 2:	Gewicht, Größe, Body-Mass-Index und Körperoberfläche aller Patienten und nach Geschlecht aufgeteilt	29
Tabelle 3:	Häufigkeitsverteilung sonstiger kardiovaskulärer Risikofaktoren	33
Tabelle 4:	Art und Häufigkeitsverteilung der zusätzlich zum Aortenklappen-ersatz durchgeführten operativen Eingriffe	37
Tabelle 5:	Prä- und postoperative echokardiographische Ergebnisse	53
Tabelle 6:	Prä- und postoperative Ejektionsfraktion im Vergleich	53
Tabelle 7:	Prä- und postoperativer mittlerer transvalvulärer Gradient und linksventrikuläre Ejektionsfraktion bezogen auf den Klappendurchmesser	54
Tabelle 8:	Grade der prä- und postoperativen Mitral- bzw. Trikuspidalinsuffizienz	56

1 Einleitung

Als Ventile zwischen Herz und Körper spielen die Herzklappen eine außerordentlich wichtige Rolle im Herz-Kreislaufsystem. Ihre Erkrankungen haben in der Regel schwerwiegende Folgen. Die Zahl der Patienten mit Herzklappenerkrankungen ist in den letzten Jahrzehnten stetig gestiegen. Wurden 1990 noch 7.437 Herzklappenimplantationen in Deutschland durchgeführt, so waren es 2005 bereits 19.203 [Bruckenberg 2006]. Die Ursache hierfür ist einerseits im steigenden Alter unserer Bevölkerung mit konsekutiv wachsendem Anteil degenerativer Herzklappenvitien, andererseits in den verbesserten technischen diagnostischen sowie operativen Möglichkeiten zu sehen.

Ätiologie und Pathophysiologie der Aortenstenose

Die Aortenstenose, vor allem die degenerativ verursachte, ist der häufigste Herzklappenfehler [Barmeyer 1998]. Sie ist als Obstruktion des linksventrikulären Ausflusses definiert. Meist tritt sie auf valvulärer Ebene, gelegentlich auch supra- oder subvalvulär auf [Braunwald 1992]. Neben den angeborenen Formen existieren die erworbenen Formen, welche aufgrund entzündlich-rheumatischer Prozesse entstehen oder mit steigendem Alter in unserer Bevölkerung immer häufiger degenerativ-kalzifizierenden Ursprungs sind. Diese manifestieren sich hauptsächlich auf valvulärer Ebene [Barmeyer 1998].

Pathophysiologisch bewirkt der erhöhte Widerstand an der stenosierten Klappe eine unphysiologische Druckbelastung des linken Ventrikels, der die Entleerungsbehinderung so zu überwinden sucht. Konsekutiv steigt die linksventrikuläre Wandspannung und es kommt zur konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie [Bonow 1998]. Anfangs kann der erhöhte Widerstand noch durch die Herzmuskelzunahme kompensiert und so das Herzzeitvolumen aufrechterhalten werden. Mit fortschreitender Myokardhypertrophie und Abnahme der Myokardcompliance entwickelt sich jedoch ein „fixiertes Schlagvolumen“, das unter Belastung nicht mehr gesteigert werden kann und eine systolische Funktionsstörung des Ventrikels bedingt. Oft zeigen sich die klinischen Symptome erst viele Jahre nach diesen Prozessen, wenn, nach Übergang von der konzentrischen in eine exzentrische Hypertrophie, die Erhöhung des linksventrikulären

Füllungsdruckes eine Lungenvenenstauung verursacht, und sich somit für den Patienten eine verminderte Leistungsfähigkeit und Belastungsdyspnoe ergibt. Die Erhöhung des myokardialen Sauerstoffbedarfs und die Beeinträchtigung der Koronarperfusion führen mit zunehmender linksventrikulärer Masse zunächst bei Belastung, später auch in Ruhe zu Angina pectoris Symptomatik bis hin zu Dekompensationserscheinungen mit Schwindel und Synkopen. Das Ausmaß des Vitiums wird durch die echokardiographisch ermittelten transvalvulären Druckgradienten und die effektive Klappenöffnungsfläche bestimmt. Ab einem transvalvulären Gradienten über 50 mmHg bei normalem kardialem Auswurf und eine Klappenöffnungsfläche unter $0,75 \text{ cm}^2$ spricht man im Allgemeinen von einer kritischen Stenose [Grossmann 1991, Bonow 1998]. Bei Auftreten der Symptomtrias Dyspnoe, Angins pectoris und Synkopen bei Belastung befinden sich die Patienten in 78% der Fälle bereits im NYHA-Stadium III [Gohlke, Gohlke Behrwolf 1989].

Bei allen symptomatischen Patienten und bei asymptomatischen Patienten mit nachgewiesener kritischer Stenose und dadurch eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion ist der Aortenklappenersatz seit den 50er Jahren therapeutisches Mittel der Wahl [Bonow 1998].

Kurze Geschichte des Aortenklappenersatzes

Die erste künstliche Herzklappe aus einer freibeweglich, in einem Kunststoffgestell installierten Akrylkugel wurde 1952 von Charles Hufnagel bei einem Patienten mit Aorteninsuffizienz in die Aorta descendens implantiert [Hufnagel 1953].

1960 setzte Harkens die erste mechanische Prothese erfolgreich ein [Harken 1960]. Die mechanischen Prothesen zeichnen sich aufgrund ihrer Materialeigenschaften durch eine lange Haltbarkeit aus. Diese Eigenschaften fördern jedoch die Thrombenbildung, wodurch eine lebenslange Antikoagulationstherapie notwendig wird und damit das Blutungsrisiko erheblich steigt.

In den Jahren 1962 bis 1964 begann Barrat-Boyes in Neuseeland mit der Implantation von allogenen Prothesen für den Aortenklappenersatz [Barrat-Boyes 1965]. Der Vorteil dieser Prothesen liegt neben den hervorragenden hämodynamischen Eigenschaften in der niedrigen Thrombogenität und dadurch in der Vermeidung einer lebenslangen antikoagulatorischen Therapie sowie in den relativ niedrigen postoperativen

Komplikationsraten. Als nachteilig erweist sich der hohe technische Anspruch der Implantation mit konsekutiv verlängerten Ischämiezeiten und die mangelnde Verfügbarkeit von Spenderklappen.

Bei der sogenannten Ross-Operation erfolgt trotz bestehender Einklappenerkrankung ein risikoreicherer Zweiklappeneingriff, da die Pulmonalklappe autolog in Aortenposition transplantiert und gleichzeitig ein Aorten- oder Pulmonalallograft in Pulmonalklappenposition implantiert wird [Ross 1967].

Bereits 1965 setzten Binet und Kollegen, dicht gefolgt von O'Brien, der 1966 in Australien die ersten Implantationen von Heterografts als Aortenklappenersatz beschrieb, statt eines Homografts erstmals die Aortenwurzel eines Schweines bei einem Herzklappenerkrankten ein [Binet 1965, O'Brien 1967]. Zur Erleichterung der Implantation wurde kurz darauf ein Gerüst eingebaut. So entstanden die Gerüst-Bioprothesen, die bis vor einigen Jahren als Standardbioprothesen Verwendung fanden [Westaby 2000].

Diese Klappen werden bevorzugt bei älteren Patienten und denjenigen eingesetzt, die Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation aufweisen oder eine solche ablehnen. Mechanische Klappenersätze hingegen sowie Implantationen von Homografts und Ross- Operationen finden ihre Verwendung vorwiegend bei jüngeren Patienten.

Seit den 80er Jahren erneuerte sich das Interesse an gerüstfreien Bioprothesen, als sich in Studien, die David und Kollegen durchführten, sehr gute postoperative hämodynamische Ergebnisse zeigten [David 1988, Sievers 1980]. Seitdem ist, nach anfänglichen Schwierigkeiten und Modifikationen, eine Vielzahl von gerüstfreien Klappenprothesen entwickelt worden, die einer Reihe von Anforderungen standhalten müssen. Neben der Haltbarkeit der Prothese spielt für die Patienten auch die Komplikationsrate und vor allem die Verbesserung der Hämodynamik nach einem Aortenklappenersatz eine wesentliche Rolle.

Gerüstfreie Prothesen

Im Vergleich zu den Gerüst-Bioprothesen schneiden die gerüstfreien Prothesen durch das Fehlen des sperrigen Nahtringes hämodynamisch wesentlich besser ab [David 1998]. In zahlreichen nachfolgenden Studien erzielen die gerüstfreien Bioprothesen sowohl im Bezug auf die Flusseigenschaften, wie auch auf die klinischen Ergebnisse

und postoperativen Komplikationsraten sehr gute Resultate [David 1998, Dumesnil 1998, Ennker 2001, Gelsomino 2002, Jin 1995, Kappetein 2001, Martinovic 2005, Walther 1999]. Nach Implantation dieser Prothesen zeigt sich oftmals eine komplettere Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophie, die einen wichtigen Faktor für eine geringere Langzeitmortalität darstellt [Levy 1990, Lund 2000, Westaby 2000].

Die neueren bovinen oder equinen Prothesen, sogenannte Prothesen der dritten Generation, die aus Rinder- oder Pferdeperikard hergestellt werden, erfreuen sich vor allem in Europa einer zunehmenden Beliebtheit. Diese Klappen sind sehr dünnwandig und ohne jegliches künstliches Material hergestellt, weswegen sie weicher und beweglicher als die gerüstfreien Schweineklappen sind. Die meisten Prothesen werden subkoronar implantiert. Erst seit kurzer Zeit werden Prothesen für die supraannuläre Implantation entworfen. Der Vorteil dieser Technik liegt darin, dass größere Prothesen eingesetzt werden können als bei intraannulärer Technik und so postoperativ größere effektive Klappenöffnungsflächen und niedrigere transvalvuläre Gradienten gemessen werden können [Hvass 1997]. Trotz der guten hämodynamischen Ergebnisse haben die meisten existierenden gerüstfreien Klappen aber gemeinsam, dass sich ihre Implantation technisch schwieriger gestaltet und somit längere Ischämiezeiten in Kauf genommen werden müssen [Akar 2002].

Auch aufgrund des steigenden Alters der Patienten und im Hinblick auf den postoperativen Verlauf erweist es sich als wichtig, die Narkosezeit sowie die Aortenabklemmzeit möglichst gering zu halten.

1.1 Fragestellung

Eine der neuesten Entwicklungen ist die Sorin-FreedomTM-Solo gerüstfreie Klappe (Sorin Group, Saluggia, Italien) aus Rinderperikard, die seit Juni 2004 verfügbar ist. Sie soll eine technisch vereinfachte Implantation mit dadurch kürzeren Aortenabklemmzeiten und Herzlungenmaschinenzeiten für den Patienten ermöglichen, da sie im Gegensatz zu ihrem Vorgängermodell, der Pericarbon-FreedomTM gerüstfreien Klappe, nur noch mit *einer* supraannulären fortlaufenden Nahtlinie implantiert werden muss.

In vielen Untersuchungen konnten für die Vorgängerklappe bereits sehr gute die Hämodynamik betreffende Ergebnisse nachgewiesen werden [Bonacchi 2002, Gegouskov 2003, Grubitzsch 2005].

Das Ziel dieser Arbeit ist

1. die Beurteilung des Patientenkollektivs, das diese neue gerüsthre Prothese erhält,
2. die Untersuchung der Operationszeiten und der Benutzerfreundlichkeit der Klappe für den Operateur,
3. die Untersuchung der frühen postoperativen Mortalität und Komplikationen sowie
4. die Untersuchung der frühen postoperativen hämodynamischen Ergebnisse.

2 Material und Methoden

2.1 Klappendesign

Die Freedom-Solo™ gerüstfreie Klappe ist eine gerüstfreie, aus Rinderperikard bestehende Prothese. Entworfen für den Aortenklappenersatz stellt sie eine Weiterentwicklung der aus dem gleichen Material gefertigten Pericarbon-Freedom gerüstfreie Klappe desselben Herstellers dar [Stacchino 1995, Rubay 1997].

Die Prothese ist frei von synthetischem Material, sehr dünnwandig und dadurch weich und biegsam [Rubay 1997]. Sie wird in einer Zweiblatttechnik geformt und besteht aus einem externen und einem internen Zylinder. Vor ihrer Montage werden die Perikardblätter zunächst vom Hersteller zur Fixierung mit Glutaraldehyd behandelt und anschließend zur Neutralisation der noch ungebundenen Aldehydgruppen mit Homocysteinsäure detoxifiziert [Stacchino 1998]. Das erste Blatt, das die 3 Klappentaschen formt und die Innenseite bildet, ist mit dem zweiten durch eine karbonbeschichtete Naht verbunden. Im Unterschied zur Vorgängerprothese lässt die bogenförmige Gestaltung des Perikardsaums bei der Freedom-Solo™ das Zuschneiden während der Operation unnötig werden (vgl. Abbildung 1a/b). Die Kommissurenähte sind gekreuzt und doppelrautenförmig, wodurch im Speziellen die Kommissuren gegenüber exzessiver mechanischer Beanspruchung unanfällig gemacht und der Druck während der Öffnungs- und Schließbewegung absorbiert und gleichmäßig über die gesamte Klappe verteilt werden soll [Stacchino 1995].

Außerdem fehlt der Freedom-Solo-Prothese im Gegensatz zur Pericarbon-Freedom gerüstfreien Prothese der Perikardsaum an der Innenseite, so dass eine subkoronare supraannuläre Implantation mit nur einer fortlaufenden Naht ermöglicht wird [Beholz 2007].

Die Prothese wird schließlich in einer sterilen, aldehydfreien Lösung aufbewahrt und muss vor der Implantation nicht mehr gespült werden.

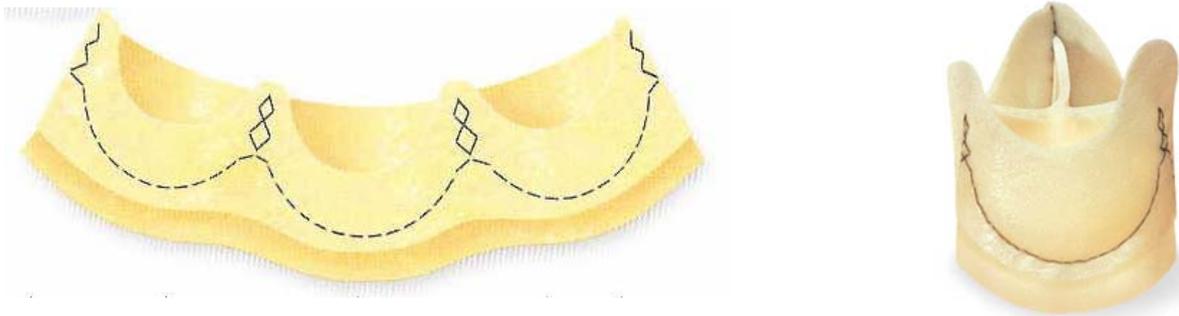


Abbildung 1 a): Die Pericarbon™-Freedom gerüstfreie Klappe



Abbildung 1 b): Die Freedom-Solo™ gerüstfreie Klappe

2.2 Implantationstechnik und perioperative Behandlung

2.2.1 Anästhesie

Vor der Operation wurde ein zentraler Venenkatheter, ein arterieller Zugang und ein Blasenkatheter angelegt.

Die Patienten wurden in Rückenlage in Intubationsnarkose und unter systemischer Heparinisierung operiert.

2.2.2 Operativer Zugang, extrakorporale Zirkulation und Kardioplegie

Nach Durchführung einer medianen Sternotomie und Längseröffnung des Perikards wurden sowohl die Aorta ascendens als auch der rechte Vorhof kanüliert. Im Falle einer zusätzlichen koronaren Bypassoperation wurde nach der Sternotomie die Arteria mammaria oder ein Segment der Vena saphena magna präpariert und entnommen. Die extrakorporale Zirkulation erfolgte in Normothermie, das heißt unter Aufrechterhaltung einer Körpertemperatur von 35-37° Celsius. Um den linken Ventrikel zu entlasten, erfolgte die Einlage einer Ventrikeldrainage über die rechte obere Lungenvene durch die Mitralklappe. Nach Aortenabklemmung wurde die Myokardprotektion durch intermittierende warme antegrade Blutkardioplegie nach Calafiore über die Aortenwurzel und nach Aortotomie auch über die Koronarostien appliziert und anschließend alle 15 Minuten wiederholt [Calafiore 1995].

2.2.3 Implantationstechnik

Waren zusätzliche Eingriffe erforderlich, so wurden diese vor dem Aortenklappenersatz durchgeführt. Lediglich die Anlage proximaler Anastomosen von Venengrafts erfolgte nach Verschluss der Aortotomie unmittelbar vor Wiederfreigabe der Koronarzirkulation. Die transverse Aortotomie, durch die der Zugang zur nativen Aortenklappe geschaffen wurde, wurde circa 0,5 cm oberhalb des sinotubulären Übergangs und mindestens 1,5-2 cm oberhalb des rechten Koronarostiums gesetzt. Es wurde eine 2/3 Aortotomie durchgeführt, bei der die Aorta über dem linken Koronarsinus intakt bleibt [Westaby 2001].

Die Klappe wurde nun in toto unter vollständiger Entkalkung des Annulus exzidiert. Anschließend wurden 3 Haltenähte jeweils an den Kommissuren platziert.

Wahl der Klappengröße

Zur Ausmessung des Annulus sind passende Sizer verwendet worden (Abbildung 2). Die Prothese, die 2 mm größer ist als die Nummernangabe auf dem Sizer, wurde entsprechend des Annulusdurchmessers, der bei älteren Patienten in der Regel 2-3 mm kleiner als der des sinotubulären Übergangs ist, gewählt. So entsprach der Durch-

messer der Klappe dem des sinotubulären Übergangs der Patienten. Dies ist wichtig, um postoperativ eine zentrale Regurgitation zu vermeiden. Passte der Sizer einer Größe genau durch den Aortenannulus, so wurde diese Größe gewählt, während die Entscheidung bei Unsicherheiten hinsichtlich der Klappengröße zugunsten der größeren Prothese ausfiel.

Patienten, bei denen eine Aortenektasie bestand und der Durchmesser des sinotubulären Überganges den des Annulus um mehr als zehn Prozent überstieg, wurden aus der Studie ausgeschlossen, da eine größere Diskrepanz zwischen den beiden Durchmessern zu zentraler Regurgitation und schlechter Koaptation der Taschen führen kann [Westaby 2001, O'Brien 1995]. Hier erfolgte die Implantation einer anderen Prothese, in der Regel in Wurzelinklusionstechnik.

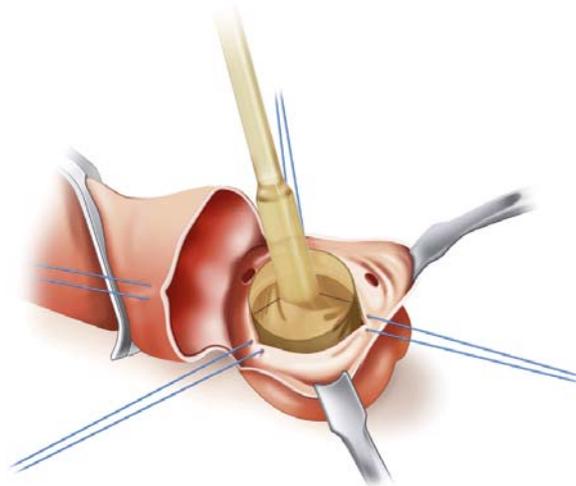


Abbildung 2: „Sizing“ nach Exzision der nativen Aortenklappe

Nahttechnik

Die Freedom Solo Klappe wurde mit einer fortlaufenden Naht in supraannulärer Technik implantiert. Diese Technik ist von O'Brien für die Cryolife O'Brien Prothese bereits ausführlich beschrieben worden [O'Brien 1995].

Nach korrekter Exzision der nativen Aortenklappe und Auswahl der geeigneten Prothese wurden in der Mitte jedes Sinus valsalva drei 4-0 Polypropylene Nähte (Ethicon Inc., Norderstedt, Deutschland) so gesetzt, dass sie ungefähr 120° voneinander entfernt

und supraannulär lagen. Um diesen supraannulären Sitz zu garantieren, muss auf korrekte Nahtführung geachtet werden. Der Einstich sollte jeweils 2-3 mm oberhalb des Annulus, der Ausstich etwa 3-4 mm weiter erfolgen (siehe Abbildung 3).

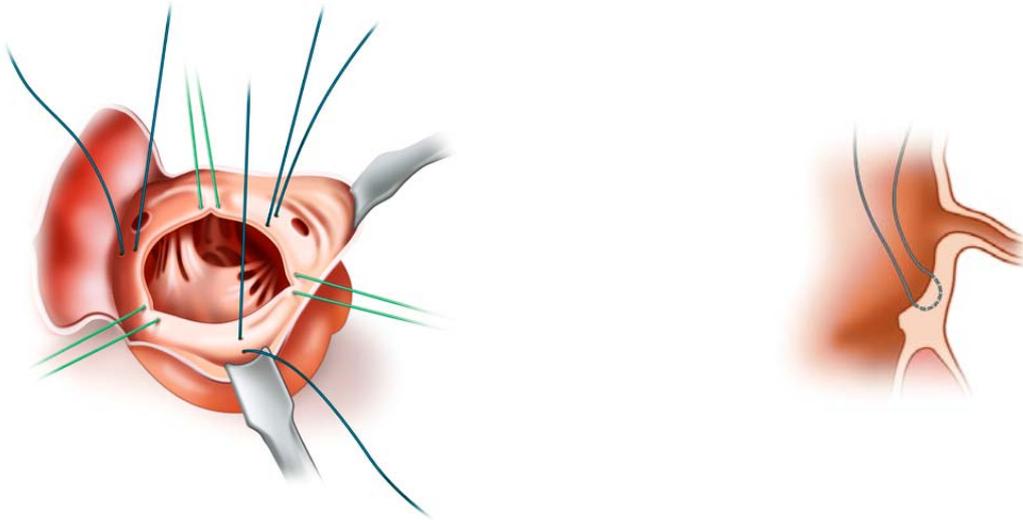


Abbildung 3: Korrekte supraannuläre Nahtführung

Anschließend wurden die Nähte mit dem externen Perikardblatt der Prothese jeweils in der Mitte der Sinus valsalvae mit möglichst viel Perikardsaum befestigt. Die Stichführung erfolgte hierbei von der Außenseite des Perikardsaums zu seiner Innenfläche (lumenseitig) hin (vgl. Abbildung 4).

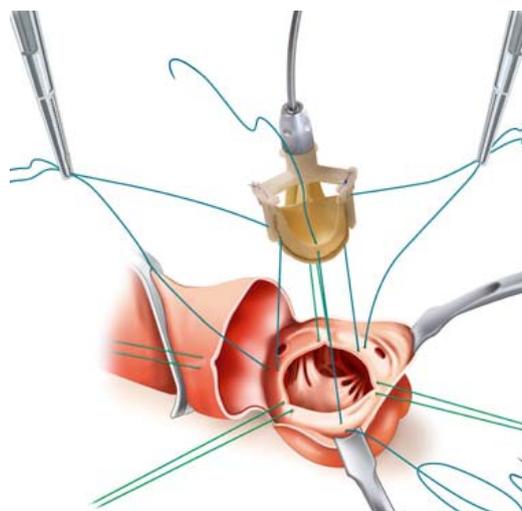


Abbildung 4: Befestigung und Einsetzen der Prothese

Nach Entfernung der Haltevorrichtung der Prothese wurde die Klappe vorsichtig in Position geschoben und die Nähte gleichmäßig verknotet (Abbildung 4 und 5). Von

diesen Nahtpunkten aus wurde nun der Perikardsaum der Prothese mit jeweils 4-5 Stichen bis zur Kommissurenspitze mit der Aortenwurzel des Prothesenempfängers verbunden. Dies erfolgte jeweils parallel zum Annulus im Sinus valsalva mit einer fortlaufenden überwendlichen Nahtreihe. An der Kommissurenspitze wurde aus der Aortenwand ausgestochen und die benachbarten Nähte jeweils miteinander verknotet (Abbildung 5).

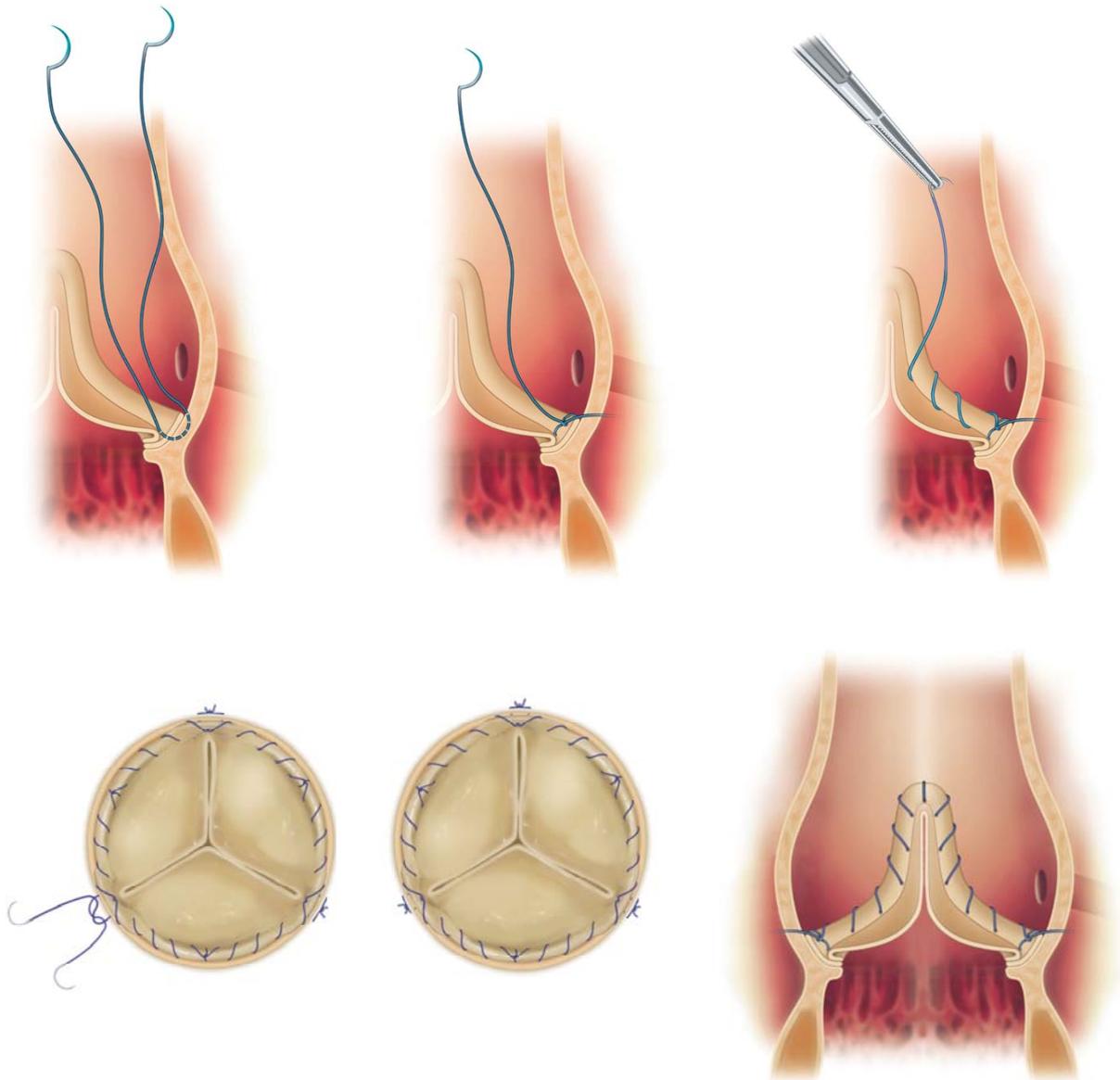


Abbildung 5: Fortlaufende Naht bis zu den Kommissurenspitzen und Verknotung an der äußeren Aortenwand

Anschließend wurde die Aorta mit einer zweireihigen fortlaufenden Prolene-Naht verschlossen. Nach Entlüftung über die Kardioplegiekanülen und anschließender

Wiederaufgabe der Koronarzirkulation wurde nach ausreichender Reperfusionzeit und vollständiger Entlüftung des Herzens unter echokardiographischer Kontrolle die extrakorporale Zirkulation beendet. Die Heparinantagonisierung wurde nach venöser Dekanülierung und unter stabilen Kreislaufverhältnissen mit Protamin durchgeführt. Es folgte die Einlage der Drainagen und die Blutstillung. Das Sternum wurde mit Drahtcerclagen verschlossen. Nach komplettem Wundverschluss wurde ein steriler Wundverband angelegt.

2.2.4 Transösophageale Echokardiographie

Nach Verschluss der Aortotomie und Beendigung der Aortenabklemmung wurde eine transösophageale Echokardiographie mit einem HP Sonos 5500 (Hewlett Packard, Andover, MA, USA) durchgeführt, um die regelrechte Prothesenfunktion ohne trans- oder paravalvuläre Leckagen, den korrekten Prothesensitz sowie die Vollständigkeit der Entlüftung zu kontrollieren [Jaggers 1995].

2.2.5 Postoperative Versorgung

Postoperativ wurden die Patienten intubiert und sediert auf die Intensivstation der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin des Campus Charité Mitte verlegt. Bei Normothermie, Kreislaufstabilität und Ausschluss einer postoperativen Blutung wurden die Patienten hier extubiert und im weiteren Verlauf auf die Intermediate Care Station der eigenen Klinik verlegt. Die Entfernung der Drainagen und Rückverlegung auf die Normalstation erfolgte bei komplikationslosem Verlauf am 2. postoperativen Tag. Alle Patienten erhielten standardmäßig eine Thrombozytenaggregationshemmung mit 100 mg Acetylsalicylsäure. Es wurde keine standardmäßige Antikoagulation durchgeführt. Patienten mit zusätzlicher linksseitiger Vorhofablation erhielten einen Vitamin K-Antagonisten für zunächst 3 Monate. Nach Mobilisation der Patienten auf Stations-ebene wurden diese entlassen beziehungsweise in das zuweisende Krankenhaus zurückverlegt.

Im weiteren Verlauf erfolgte eine Anschlussheilbehandlung.

2.3 Echokardiographie

Alle Patienten wurden präoperativ und postoperativ vor Entlassung einer trans-thorakalen echokardiographischen Untersuchung unterzogen, die mit einem HP Sonos 5500 (s. o.) von erfahrenen Untersuchern der eigenen Klinik durchgeführt wurde.

Die ventrikuläre Funktion wurde mittels B- und M-Mode Aufnahmen und das hämodynamische Flussprofil mittels Doppler- und farbkodierter Doppler-Sonographie bestimmt.

2.3.1 Echokardiographisch erhobene Daten

Bei der präoperativen und postoperativen Sonographie wurden die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die Herzfrequenz, der maximale sowie der gemittelte (mittlere) transvalvuläre Druckgradient der Aortenklappe, die maximale transvalvuläre Geschwindigkeit über der Aortenklappe, der Grad der Aorten-, Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz sowie das Vorhandensein von Wandbewegungsstörungen gemessen. Zusätzlich wurde präoperativ die effektive Klappenöffnungsfläche ermittelt.

Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die globale linksventrikuläre Auswurffraktion wurde anhand automatischer enddiastolischer und endsystolischer Konturfindung über das enddiastolische und endsystolische Volumen nach der Flächen-Längenmethode folgendermaßen berechnet:

$$\text{LVEF} = \frac{\text{LVEDV} - \text{LVESV}}{\text{LVEDV}} \times 100 \quad ^1.$$

Maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit

Für die maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe wurde die kontinuierliche Dopplerregistrierungstechnik angewendet [Hatle 1980, Hegrevas

¹ LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEDV= linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVESV= linksventrikuläres endsystolisches Volumen

1985], die maximalen Geschwindigkeiten im linksventrikulären Ausflusstrakt wurden mittels gepulster Dopplerregistrierungstechnik ermittelt [Hatle 1980, Chambers 1995].

Druckgradienten

Der maximale transvalvuläre instantane oder Peak-Gradient (Δp_{\max}) wurde nach Ermittlung der höchsten während der Systole auftretenden Geschwindigkeit (v) mittels der modifizierten Bernoulligleichung errechnet [Chambers 1995, Hatle 1980, Hegrevas 1985]:

$$x = 4 (a^2) \quad 2$$

Der mittlere transvalvuläre Gradient (Δp_{mean}) wurde nach Konturumfahrung der Druckkurve durch Mittlung mehrerer instantaner Gradienten berechnet.

Klappenöffnungsfläche

Die effektive Klappenöffnungsfläche wurde präoperativ nach der Kontinuitätsgleichung mit folgender Formel errechnet [Otto 1988, Richards 1986]:

$$A_{\text{AOA}} = (V_{\text{LVOT}} / V_{\text{AOA}}) \times A_{\text{LVOT}} \quad 3$$

Regurgitationsgrade

Die Regurgitationsgrade der Aorten-, Mitral- und Trikuspidalklappe wurden mittels farbkodierter Dopplersonographie semiquantitativ durch sog. „mapping“, das heißt durch Messen der Regurgitationsausbreitung in die vor der jeweiligen Klappe liegenden Herzhöhle beurteilt (Tabelle 1) und in verschiedene Grade eingestuft, wobei Grad I für triviale Regurgitation, Grad II für milde Regurgitation, Grad III für moderate Regurgitation und Grad IV für starke Regurgitation stehen [Köhler, Tataru 2001].

²x = maximaler transvalvulärer Druckgradient (Δp_{\max}),
a = höchste während der Systole auftretende Flussgeschwindigkeit
³A_{AOA} = effektive Klappenöffnungsfläche
V_{LVOT} = maximale Geschwindigkeit über dem linksventrikulären Ausflusstrakt
V_{AOA} = maximale transvalvuläre Geschwindigkeit
A_{LVOT} = Querschnittsfläche des linksventrikulären Ausflusstrakts (Berechnung über Diameter des linksventrikulären Ausflusstrakts und Anwendung der Kreisformel $(d/2)^2 \times \pi$)

	Aorteninsuffizienz	Mitralinsuffizienz	Trikuspidalinsuffizienz
Grad I	RF/LVOT < 25 %	RF/LA ≤ 25 %	RF/RA < 25 %
Grad II	RF/LVOT = 25-46 %	RF/LA = 25-45 %	RF/RA < 45 %
Grad III	RF/LVOT = 47-64 %	RF/LA = 45-65 %	RF/RA < 65 %
Grad IV	RF/LVOT ≥ 65 %	RF/LA ≥ 65 %	RF/RA < 65 %

Tabelle 1: Kriterien zur Graduierung einer vorliegenden Aorten-, Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz

RF = Fläche des Rückflusses, LVOT = Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstrakts, LA = Größe des linken Vorhofs, RA = Größe des rechten Vorhofs

Die Werte für die Messungen wurden bei den Patienten, die sich im Sinusrhythmus befanden, aus drei Herzschlägen und bei denen, die sich nicht im Sinusrhythmus befanden, aus fünf Herzschlägen gewonnen.

Die intraoperative transösophageale Echokardiographie ist in Kapitel 2.2.4 beschrieben.

2.4 Studiendesign

Es wurde eine prospektive Anwendungsbeobachtung einer zugelassenen Prothese durchgeführt. Im Zeitraum von Juni 2004 bis April 2006 wurden innerhalb einer konsekutiven Serie aller Aortenklappenersatzoperationen desselben Operateurs diejenigen Patienten betrachtet, welchen eine Freedom-Solo™-Klappe eingesetzt wurde.

Die Patienten mussten für den Einsatz dieser Prothese folgende Indikationen aufweisen:

1. hochgradiges, operationspflichtiges Aortenklappenvitium
2. Alter über 65 Jahre

Als Kontraindikationen galten:

1. floride Endokarditis
2. schwerste Verkalkungen der Aorta ascendens oder der Aortenwurzel
3. kongenital bikuspidale Klappe
4. Ektasie der Aorta ascendens mit einem Missverhältnis zwischen Annulus und sinotubulärem Übergang (> 10% Differenz im Durchmesser)
5. vorheriger Aortenklappenersatz

Die Patienten gaben nach vorheriger Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis für den Eingriff.

2.5 Datenanalyse

2.5.1 Grunddaten und Vorerkrankungen der Patienten

Im Rahmen der stationären Aufnahme wurden die Grunddaten der Patienten wie Alter, Größe und Gewicht erhoben. Die Aortenklappenerkrankung wurde durch Bestimmung des Schweregrades der Herzinsuffizienz nach der NYHA-Klassifikation [The Criteria Committee of the NYHA 1994] sowie durch Ermittlung der Art des Vitiums genauer charakterisiert. Ab einer mehr als erstgradigen Aorteninsuffizienz in der präoperativen Echokardiographie wurde das Vitium als kombiniert eingestuft.

Der Body-Mass-Index wurde folgendermaßen berechnet:

$$x = (\text{Gewicht}[\text{kg}])^2 / \text{Körpergröße}[\text{cm}]$$

Die Bestimmung der Körperoberfläche erfolgte nach vereinfachter Formel von Mosteller [Mosteller 1987]:

$$x = (\text{Körpergröße}[\text{cm}] \times \text{Körpermasse}[\text{kg}] / 3600)^{0,5}$$

Die präoperative Risikoeinschätzung für jeden Patienten wurde anhand des logistischen EuroSCORE-Systems ermittelt [Roques 1999].

Neben diesen Daten wurden ebenfalls folgende kardiale Vorerkrankungen erhoben:

- Stattgefundene Myokardinfarkte, die entweder als frisch oder, wenn das Ereignis länger als 6 Wochen zurücklag, als alt eingestuft wurden
- Bekannte oder bei Aufnahme existierende Rhythmusstörungen
- Koronare Herzkrankheit und die betroffenen Gefäße
- Kardiomyopathien

Ebenso wurden folgende kardiovaskuläre Risikofaktoren und andere Vorerkrankungen festgehalten:

- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus und die Einstellung (diätetisch, oral, Insulintherapie)
- Hyperlipoproteinämie

- Chronische Niereninsuffizienz mit jeweiligem Stadium, das klinisch wie folgt definiert war:
 - I. Kompensiertes Dauerstadium:
 - Leichte Einschränkung der Kreatininclearance und der Konzentrationsfähigkeit bei normalen Retentionswerten
 - II. Stadium der kompensierten Retention:
 - Kreatininerhöhung bis 6 mg/dl ohne klinische Urämie-Symptome
 - III. Präterminale Niereninsuffizienz:
 - Kreatininerhöhung größer 6 mg/dl mit beginnenden Urämiesymptomen
 - IV. Terminale Niereninsuffizienz:
 - Kreatininwerte größer 10 mg/dl mit erforderlicher Nierenersatztherapie
- Hämodynamisch relevante Stenosen der Arteriae carotidae
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Pulmonale Hypertonie
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung sowie Asthma bronchiale
- Neurologische Ereignisse, die entweder als frisch oder, wenn mehr als 6 Wochen zurückliegend, als alt eingestuft wurden
- Maligne Erkrankungen

2.5.2 Operative Daten

Hier wurden, neben den implantierten Klappengrößen und der Art der zusätzlichen Eingriffe, die Dauer der gesamten Operation (Schnitt-Nahtzeit), die extrakorporale Zirkulationszeit sowie die Aorten-Abklemmzeit in Minuten ermittelt und ausgewertet.

Geometrische Klappenöffnungsfläche

Entsprechend dem internen Klappenöffnungsdurchmesser (IOD) der eingesetzten Prothese, der bei suprannulären Prothesen dem des externen Diameters entspricht [Badano 2006], wurde bei jedem Patienten postoperativ die geometrische Klappenöffnungsfläche gemäß der Formel $\pi(\text{IOD}/2)^2$ errechnet und anschließend zur Ermittlung der Klappenöffnungsindices auf die Körperoberfläche des jeweiligen Patienten bezogen.

2.5.3 Intensivmedizinische Daten

Während des Aufenthalts auf der Intensivstation wurden

- die Dauer des Aufenthaltes in Stunden (h), wobei ein Aufenthalt ≥ 48 h als prolongierter Aufenthalt angesehen wurde,
- die Beatmungsdauer in Stunden (h), definiert als Zeitraum ab dem Operationsende bis zur primären Extubation, wobei eine Beatmungsdauer ≥ 24 h als prolongiert angesehen wurde,
- die Drainageverluste der ersten 48 Stunden postoperativ in Millilitern (ml)
- sowie die Menge des intra- und postoperativen Konservenverbrauchs an Erythrozyten-, Thrombozyten- und Frischplasmakonzentraten in Einheiten

erhoben.

2.5.4 Mortalität

Die 30-Tage Mortalität und die Krankenhausmortalität wurden nach den gängigen Richtlinien zur Erhebung und Angabe der Mortalität nach Herzklappenoperationen angegeben [Edmunds 1996].

2.5.5 Komplikationen/Morbidität

Alle beschriebenen Komplikationen beziehen sich auf den Krankenhausaufenthalt am Campus Charité Mitte. Nach den gängigen Richtlinien für die Morbidität nach Herzklappenoperationen wurden folgende postoperative Ereignisse gewertet [Edmunds 1996]:

- Strukturelles Klappenversagen
- Nichtstrukturell bedingte Klappendysfunktion
- Klappenthrombose
- Embolismus mit neurologischem oder peripherem embolischem Ereignis
- Blutung
- Prothesenendokarditis

An anderen Komplikationen wurde wie folgt definiert und gewertet:

- Rethorakotomie als jede Wiedereröffnung des Thorax aufgrund einer Blutung innerhalb der ersten 72 Stunden
- Wundheilungsstörungen mit Erregernachweis
- Infektion als jede klinisch symptomatische entzündliche Erkrankung mit Erregernachweis, die antibiotisch behandelt wurde.
- Anwendung kreislaufunterstützender Verfahren: Anlage einer intraaortalen Ballonpumpe aufgrund unzureichender Eigenleistung des Kreislaufs
- Katecholaminpflichtigkeit bei Gaben von Dopamin über 5 µg/kg/min, von Noradrenalin über 0,1 µg/kg/min und/oder von Adrenalin über 0,01 µg/kg/min
- Vorübergehende oder dauerhafte postoperative Schrittmacherpflichtigkeit
- Nierenversagen bei Dialysepflichtigkeit oder bei forcierter Diurese mittels Dauerinfusion eines Diuretikums.

2.6 Statistische Methoden

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe des Software-Programms SPSS Version 11 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Die Daten wurden mit dem Kolgomogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Normal verteilte Werte wurden als Mittelwert und Standardabweichung angegeben, bei Werten, die keiner Normalverteilung unterlagen, wurde der Median mit oberem und unterem Quartil errechnet.

Die prä- und postoperativen echokardiographischen Ergebnisse wurden als abhängige Daten durch den Wilcoxon-Test auf ihre statistische Signifikanz untersucht. Bei Unterscheidung zwischen kombiniertem und isoliertem Eingriff wurde durch den U-Test nach Mann und Whitney auf statistisch signifikante Unterschiede von Operationszeiten, Zeiten der extrakorporalen Zirkulation und Aortenabklemmzeiten sowie von logistischem EUROSCORE oder Drainageverlusten getestet. Beim Vergleich der Drainageverluste ohne beziehungsweise mit präoperativer Einnahme unterschiedlicher blutverdünnender Mittel wurde der H-Test nach Kruskal und Wallis verwendet. Es

wurde nach den statistischen Standards ein Konfidenzintervall von 95% gewählt und ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Grunddaten der Patienten

3.1.1 Anzahl, Alters- und Geschlechtsverteilung

Patientenzahl

Es wurden 103 konsekutive Patienten, denen im Zeitraum von Juni 2004 bis April 2006 vom selben Operateur (S.B.) eine Freedom Solo™ Prothese implantiert wurde, untersucht.

Der Operateur führte im genannten Zeitraum insgesamt 210 Eingriffe an der Aortenklappe durch, davon:

- 53 ROSS-Operationen bei Patienten unter 70 Jahren
- 5 mechanische Klappenersatzoperationen:
 - o bei 2 Patienten wegen vorherigen mechanischen Mitralklappenersatzes und damit erforderlicher postoperativer Antikoagulation
 - o bei 3 Patienten auf ausdrücklichen Patientenwunsch
- 152 Implantationen von Stentless-Bioprothesen, darunter:
 - o 103 Freedom-Solo™
 - o 21 Freedom-Pericarbon™:
 - 4 bei nativ bikuspider Klappe
 - 6 bei Endokarditis
 - 11 bei schwerer Verkalkung der Aortenwurzel
 - o 26 Implantationen von Toronto Root-Prothesen als Inklusionszylinder oder Wurzelersatz (St. Jude Medical GmbH, Eschborn, Deutschland):
 - 18 bei Ektasie oder Aneurysma der Aorta ascendens
 - 2 bei Endokarditis
 - 6 bei schwerer Verkalkung der Aorta
 - o 2 sonstige subkoronare Implantationen von gerüstfreien Klappen aufgrund von Verkalkungen

Somit wurden von allen geplanten Aortenklappenersatzoperationen 49 %, und von allen biologischen Aortenklappenersatzoperationen 67,8 % mit der Freedom-Solo-Prothese durchgeführt. Alle biologischen Prothesen, die eingesetzt wurden, waren gerüstfreie Prothesen.

Alters und Geschlechtsverteilung

Von 103 Patienten waren 62 (60,2 %) weiblichen und 41 (39,8 %) männlichen Geschlechts.

Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Eingriffs betrug 76,5 (\pm 6,9) Jahre, wobei der jüngste Patient 52 und die älteste Patientin 89 Jahre alt waren (Abbildung 6). Der Altersdurchschnitt der Männer betrug 73,2 \pm 6,9 Jahre, der der Frauen betrug 78,6 \pm 6,1 Jahre (vgl. Abbildung 6).

Insgesamt waren vier Patienten zum Operationszeitpunkt jünger als 65 Jahre; im Einzelnen erfolgte bei diesen Patienten die Implantation einer Freedom-SoloTM Prothese aus folgenden Gründen:

- 1. Patient K.S., männlich, 52 Jahre. Wegen eines Zentralarterienverschlusses des rechten Auges seit 1996 Marcumarpatient, Aortenstenose III°. Es erfolgte die Implantation einer Freedom-Solo-Prothese bei Entscheidung des Patienten gegen eine ROSS- Operation.
- 2. Patient P.H., männlich, 54 Jahre. Bei starker Leberzirrhose mit Gefahr der Entstehung eines hepatorenalen Syndroms sowie erhöhtem Dekompensations-, und Blutungsrisiko wurde der Aortenklappenersatz mit der Freedom-Solo-Prothese einer mechanischen Prothese und einer komplizierteren ROSS-Operation vorgezogen.
- 3. Patient R. M., weiblich, 59 Jahre, Aortenstenose III°. Grund für die Implantation war der ausdrückliche Patientenwunsch.
- 4. Patient A. H., weiblich, 63 Jahre, BMI 39,3, Aortenstenose III°. Grund für die Implantation war die Unmöglichkeit einer ROSS-Operation aufgrund von Adipositas permagna.

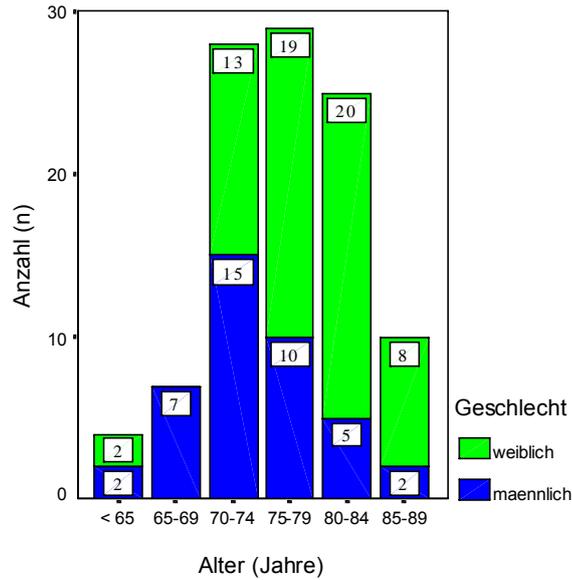


Abbildung 6: Geschlechtsspezifische Altersverteilung

3.1.2 Gewicht, Größe, Body-Mass-Index und Körperoberfläche

Das Gewicht und die Größe der Patienten werden in Tabelle 2 neben den Angaben für das gesamte Kollektiv der Übersicht halber auch nach Geschlecht aufgeteilt wiedergegeben. Aus diesen Werten wurden der Body-Mass-Index und die Körperoberfläche der Patienten bestimmt (siehe 2.5.1). Insgesamt zeigten 27 Patienten (26,2 %) einen erhöhten BMI ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$), so dass sie als adipös eingestuft wurden.

<i>Patienten</i>	<i>Männlich</i>	<i>Weiblich</i>	<i>Gesamt</i>
Gewicht (kg)	83 ± 15,3	68,9 ± 13,8	74,5 ± 15,9
Größe (cm)	174,6 ± 7,8	160,0 ± 6,5	165,8 ± 10,0
BMI (kg/m ²)	27,2 ± 4,5	26,9 ± 5,0	27,0 ± 4,8
KÖF (m ²)	2,0 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,8 ± 0,2

Tabelle 2: Gewicht, Größe, Body-Mass-Index (BMI) und Körperoberfläche (KÖF) aller Patienten und nach Geschlecht aufgeteilt

3.1.3 Präoperativer Schweregrad der Herzinsuffizienz

Abbildung 7 gibt die verschiedenen Stadien der Herzinsuffizienz, in denen sich die Patienten vor dem Eingriff befanden, nach der NYHA-Klassifikation wieder. Der größte Anteil der Patienten befand sich in den NYHA Gruppen II-III, so dass sich ein Mittelwert von $2,6 \pm 0,6$ ergab.

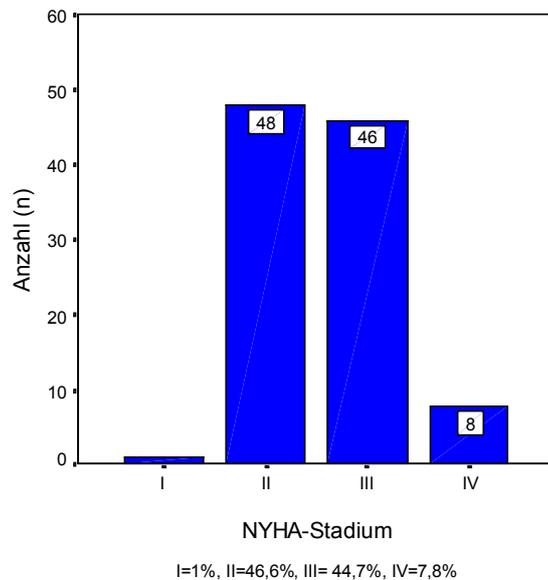


Abbildung 7: Verteilung des Schweregrads der Herzinsuffizienz nach der Klassifikation der New York Heart Association

3.1.4 Vitium

In 83 Fällen (80,6 %) lag eine isolierte Aortenstenose, in 20 Fällen (19,4 %) ein kombiniertes Vitium mit führender Stenose vor. Eine Implantation der Freedom-Solo-Prothese bei isolierter Aortenklappeninsuffizienz erfolgte nicht.

3.2 Vorerkrankungen

3.2.1 Kardiale Vorerkrankungen

Kardiale Dekompensation

18 Patienten (17,5 %) waren in ihrer Vorgeschichte durch ihre Erkrankung bereits einmal oder öfter in den Zustand kardialer Dekompensation geraten.

Rhythmusstörungen

78 Patienten (75,7 %) befanden sich zum Zeitpunkt der Aufnahme im Sinusrhythmus.

Bei 11 Patienten (10,7 %) war zum Zeitpunkt der Aufnahme ein chronisches Vorhofflimmern bekannt, das teils medikamentös mit Digitoxin oder Amiodaron eingestellt, teils unbehandelt war. Bei den restlichen 5 Patienten war ein intermittierendes Vorhofflimmern diagnostiziert worden.

Bei einem weiteren Patienten war bei Aufnahme auf die Station ein AV-Block ersten Grades, bei einem weiteren eine Sinusbradykardie sowie bei einem dritten ein kompletter Rechtsschenkelblock bekannt.

5 (4,8 %) Patienten waren aufgrund von Rhythmusstörungen Schrittmacherträger. Bei einem von ihnen war 4 Jahre vor dem Aortenklappeneingriff ein VDD-Schrittmacher bei AV-Block III° mit rezidivierenden brady- und tachykarden Arrhythmien eingesetzt worden. Bei den übrigen 4 (3,9 %) war bis zu 12 Jahren vor dem Klappenersatz ein DDD-Schrittmacher implantiert worden: 2 der Patienten (1,9 %) wiesen einen AV-Block III° auf, ein Patient litt an einem Sick-Sinus-Syndrom, ein weiterer an einer chronischen Bradyarrhythmia absoluta.

Koronare Herzkrankheit

Begleitend zur Aortenklappenerkrankung wiesen insgesamt 49 Patienten (47,6 %) eine koronare Herzkrankheit auf. Abbildung 8 gibt die Verteilung der koronaren Herzkrankheit sowie die Anzahl der beteiligten Gefäße an.

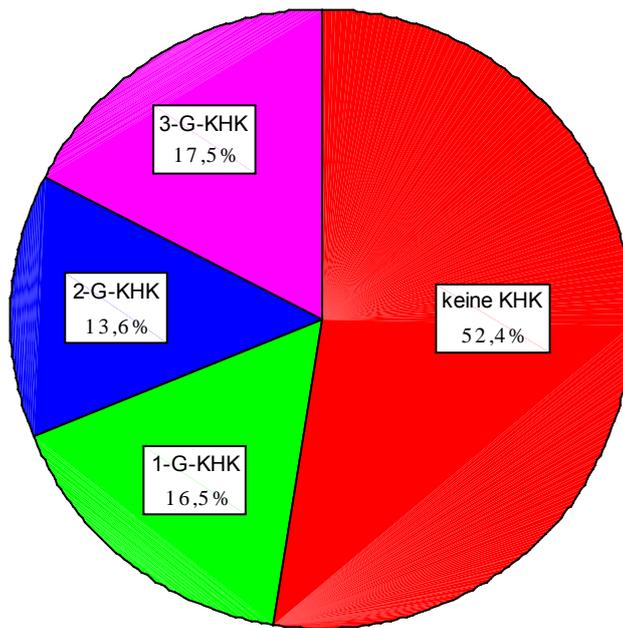


Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der koronaren Herzkrankheit mit Anzahl der betroffenen Gefäße

Früherer Myokardinfarkt

Insgesamt 19 Patienten (18,5 %) gaben in der Vorgeschichte einen akuten Myokardinfarkt an.

10 der Patienten (9,7 %) hatten vor dem Aortenklappenersatz einen frischen Myokardinfarkt erlitten; bei 9 weiteren Postinfarkt-Patienten (8,7 %) lag das Ereignis schon mehr als 6 Wochen zurück.

Kardiomyopathien

2 Patienten (1,9 %) waren an einer dilatativen Kardiomyopathie erkrankt, eine Patientin litt an einer hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie.

3.2.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

In Tabelle 3 ist die Häufigkeitsverteilung der wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren mit potentielltem Einfluss auf das Operationsergebnis und den Operationserfolg angegeben. Arterielle Hypertonie sowie Hyperlipidämie waren die am meisten verbreiteten Risikofaktoren.

<i>Risikofaktoren</i>	<i>Anzahl (n)</i>	<i>Prozent (%)</i>
Art. Hypertonie	92	89,3
• behandelt	91	88,3
• unbehandelt	1	1
Hyperlipoproteinämie	67	65
• behandelt*	51	49,5
• unbehandelt	16	15,5
Diabetes mellitus	39	37,8
• diätetisch behandelt	2	1,9
• oral behandelt	17	16,5
• insulinpflichtig	20	19,4
Chronische Niereninsuffizienz	27	26,2
• Stadium I	2	1,9
• Stadium II	13	12,6
• Stadium III	12	11,7
• dialysepflichtig	0	0
Pulmonale Hypertonie	16	15,5
Carotis-Stenosen	9	8,7
PAVK	12	11,7

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung sonstiger kardiovaskulärer Risikofaktoren

* = nur Patienten mit CSE-Hemmer -Therapie

3.2.3 Sonstige Vorerkrankungen

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung und Asthma bronchiale

Zum Zeitpunkt der Aufnahme befanden sich 18 Patienten (17,5 %) wegen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung in ärztlicher Behandlung.

2 Patienten (1,9 %) litten an einem Asthma bronchiale.

Neurologische Vorerkrankungen

In der Vorgeschichte hatten 12 (11,7 %) der Patienten einen Schlaganfall erlitten, ein Patient war an einem Morbus Parkinson erkrankt. Epilepsien waren nicht bekannt.

Maligne Erkrankungen

In einigen Fällen wurde trotz einer vorliegenden malignen Vorerkrankung in Form einer Krebserkrankung eine Operation für sinnvoll erachtet. Dies war bei 15 operierten Patienten (14,6 %) der Fall, bei denen eine radikale Tumor- Operation möglich schien, aber erst nach Klappensanierung erfolgen sollte.

3.2.4 Präoperative Dauermedikation der Patienten

Thrombozyten-Aggregationshemmer

Insgesamt nahmen 58 (56,3 %) Patienten regelmäßig Thrombozytenaggregationshemmer ein, darunter 55 Patienten (53,4 %) mit ASS-Einnahme und 13 Patienten (12,6 %) mit Clopidogrel-Einnahme nach akutem Koronarsyndrom, Koronarstent oder bei bekannter pAVK. Bei 10 dieser Patienten (9,7 %) handelte es sich um eine Kombinationstherapie aus ASS und Clopidogrel.

Antikoagulation

Bei Aufnahme erhielten 32 Patienten (31,1 %) Antikoagulantien in Form von subkutan verabreichtem Heparin oder Phencoumarinen (oral). Während 20 Patienten (19,4 %)

Heparine erhielten, nahmen 12 Patienten (11,7 %) bei bekanntem chronischen Vorhofflimmern oder tiefen Venenthrombosen eine orale Antikoagulation mit einem Phencoumarinpräparat ein. Ein Patient erhielt eine überlappende Therapie sowohl mit Heparin als auch mit Phencoumarin.

Sonstige präoperative Medikation

Die Häufigkeit der sonstigen herz- und kreislaufspezifischen Medikation ist der Abbildung 9 zu entnehmen. Der Großteil der Patienten nahm zur Therapie einer arteriellen Hypertonie β -Blocker und/oder Diuretika ein.

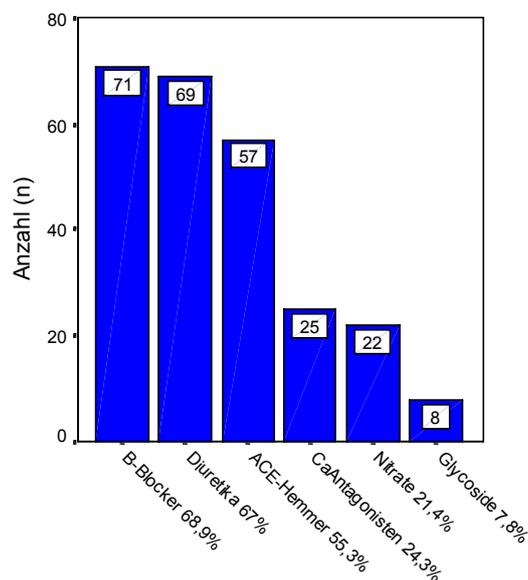


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der präoperativen Dauermedikation der Patienten; unter den ACE-Inhibitoren befinden sich auch 10 Patienten unter AT_{II}-Antagonisten-Therapie.

3.3. Logistischer EUROSCORE

Die erwartete perioperative Mortalität, ermittelt nach dem logistischen EUROSCORE, lag für das gesamte Patientenkollektiv bei einem Median von 9,2 %. Das obere Quartil lag bei 17,3 %, das untere hingegen bei 5,1 %. Das Minimum lag bei 2,1 %, während das Maximum mit 45,6 % berechnet wurde. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen isolierten und kombinierten Eingriffen ($p = 0,460$). Die Ergebnisse getrennt nach isoliertem und kombiniertem Eingriff sind in Abbildung 10 dargestellt.

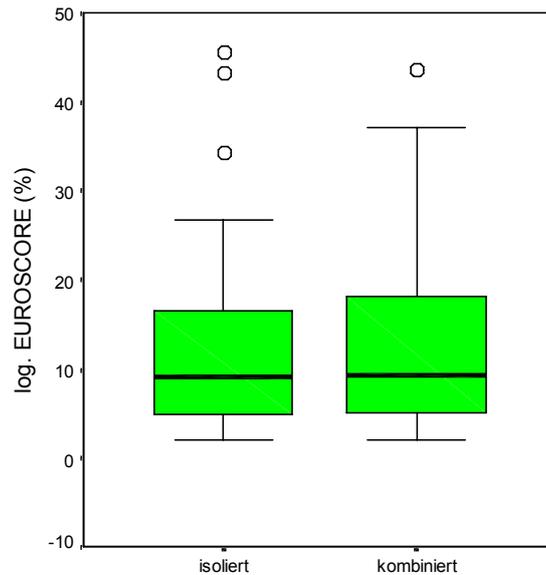


Abbildung 10: logistischer EUROSCORE bei isolierten und kombinierten Eingriffen

3.4 Intraoperative Ergebnisse

3.4.1 Art des Eingriffs

Während es sich bei 100 Patienten (97,1 %) um einen elektiven Eingriff handelte, wurden 3 Patienten (2,9 %) notfallmäßig operiert. Bei 4 Patienten (3,9 %) wurde eine Reoperation bei Zustand nach in der Vergangenheit erfolgtem aorto-koronaren Bypass durchgeführt.

3.4.2 Aortenklappenpathologie

Bei allen 103 Patienten lag eine degenerativ veränderte kalzifizierte Aortenklappe vor.

3.4.3 Zusätzlich durchgeführte Eingriffe

Neben dem reinen Aortenklappenersatz in 56 Fällen (54,4 %) wurden bei 47 Patienten (45,6 %) zusätzliche Eingriffe durchgeführt (vgl. Tabelle 4).

Art des zusätzlichen Eingriffs	Anzahl (n)	Prozent (%)
Einfache zusätzliche Eingriffe	42	40,8
Aortokoronarer Bypass gesamt, davon:	30	29,1
• einfach	17	16,5
• 2-fach	9	8,7
• 3-fach	2	1,9
• 4-fach	1	1
• 5-fach	1	1
Entkalkung des anterioren Mitralsegels	4	3,9
Linksseitige Vorhofablation	4	3,9
Subvalvuläre Myektomie	3	2,9
Mitralklappenersatz	1	1
Mehrfache zusätzliche Eingriffe	5	4,8
Mitralklappenersatz und linkss. Vorhofablation	2	1,9
Subvalvuläre Myektomie und linkss. Vorhofablation	1	1
Einfacher aortokoronarer Bypass und Entkalkung des anterioren Mitralsegels	1	1
Zweifacher aortokoronarer Bypass und subvalvuläre Myektomie	1	1
Zusätzliche Eingriffe gesamt	47	45,6

Tabelle 4: Art und Häufigkeitsverteilung der zusätzlich zum Aortenklappenersatz durchgeführten operativen Eingriffe

3.4.4 Operations-, extrakorporale Zirkulations- und Aortenabklemmzeit

3.4.4.1 Ergebnisse für das gesamte Patientenkollektiv

Der Median der Operationsdauer aller Eingriffe betrug 130 Minuten, das untere Quartil lag bei 110 Minuten, das obere bei 170 Minuten (Mittelwert $142,4 \pm 43,7$ Minuten).

Die mediane Zeit für die Patienten an der Herzlungenmaschine umfasste 58 Minuten mit einem unteren Quartil von 50 und einem oberen Quartil von 82 Minuten (Mittelwert $67,2 \pm 21,2$ Minuten). Der Median der Aortenabklemmzeit lag bei 41 Minuten. Hier ergab das untere Quartil 36 Minuten, das obere lag bei 60 Minuten (Mittelwert $49,4 \pm 17,2$ Minuten).

3.4.4.2 Ergebnisse getrennt nach isolierten und kombinierten Eingriffen

Bei der Untersuchung der Aortenabklemmzeiten sowie der Zeit an der extrakorporalen Zirkulation und der Operationsdauer getrennt nach isolierten und kombinierten Eingriffen ergaben sich Unterschiede mit jeweils signifikant längeren Zeiten bei kombiniertem Eingriff (vgl. Abbildung 11 a-c).

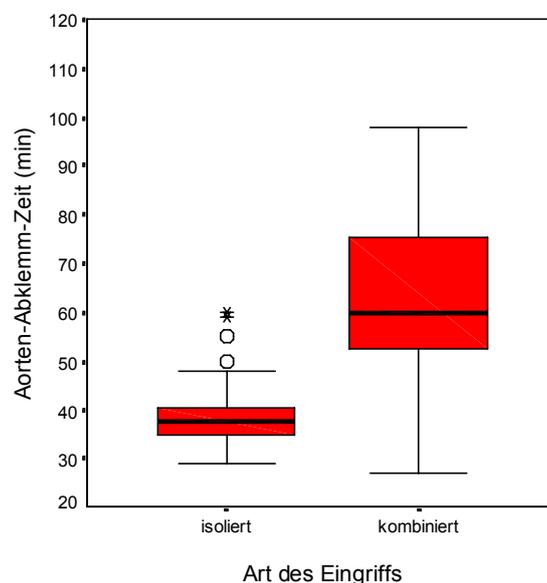


Abbildung 11 a): Aortenabklemmzeit bei isolierten und kombinierten Eingriffen;
 $p < 0,005$;

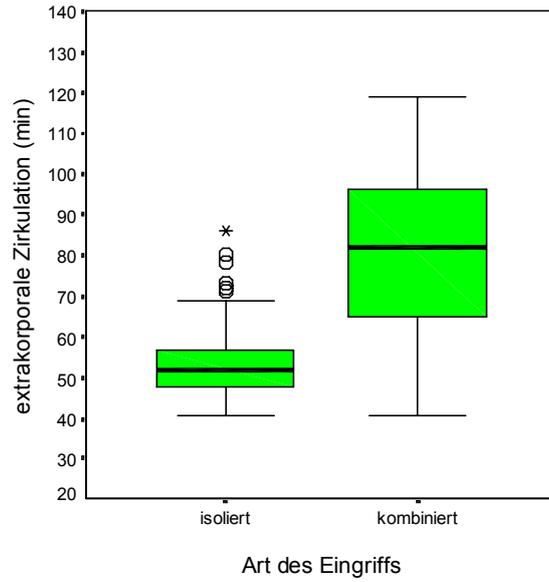


Abbildung 11 b): Kardiopulmonale Bypass-Zeit bei isolierten und kombinierten Eingriffen; $p < 0,005$

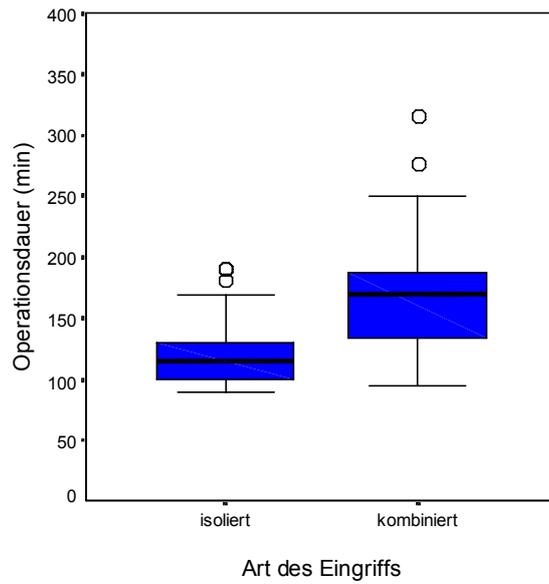


Abbildung 11 c): Operationsdauer bei isolierten und kombinierten Eingriffen; $p < 0,005$

3.4.5 Implantierte Klappengrößen

Es wurden Prothesen mit einem Durchmesser von 23, 25, 27 und 29 mm eingesetzt, wobei die Prothesengröße mit 25 mm Durchmesser am häufigsten Verwendung fand (vgl. Abbildung 12). Von allen implantierten Prothesen ergab sich ein Mittelwert der Prothesendurchmesser von $26,3 \pm 2,1$ mm.

Zudem wurde die Körperoberfläche in Abhängigkeit von der Klappengröße ermittelt. Bei den kleineren Klappengrößen von 23 und 25 mm zeigten sich Körperoberflächen von durchschnittlich $1,8 \pm 0,2$ m² bzw. $1,7 \pm 0,2$ m², während sich bei den Klappen mit einem Durchmesser von 27 und 29 mm Werte von $1,8 \pm 0,2$ m² bzw. $2,0 \pm 0,2$ m² ergaben.

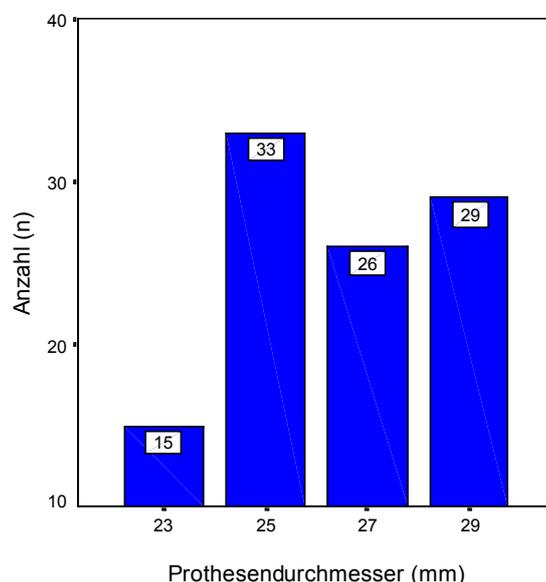


Abbildung 12: Anzahl der jeweils eingesetzten Klappengrößen in mm

3.4.6 Intraoperative Echokardiographie

Die intraoperative transösophageale Echokardiographie zeigte in allen Fällen eine symmetrische und vollständige Öffnung aller drei Klappensegel, paravalvuläre Lecks waren in keinem Fall nachweisbar. Eine intraoperative Revision erfolgte in zwei Fällen aufgrund einer höhergradigen Insuffizienz: in einem Fall wurde die Nahtreihe im asymmetrisch vergrößerten akoronaren Sinus valsalva um 0,5 cm nach distal verlagert, im anderen Fall erfolgte zusätzlich eine Neuanlage der Nahtreihe im Bereich der Kommissur zwischen links- und rechtskoronarem Segel, da diese nach distal verzogen

war. In beiden Fällen war nach der Revision keine Regurgitation mehr nachweisbar, der weitere Verlauf dieser Patienten war unauffällig.

3.5 Peri- und postoperativer Verlauf

3.5.1 Intensivmedizinische Daten

ITS-Aufenthaltsdauer

65 Patienten (64 %) waren weniger als 48 Stunden auf der Intensivstation, 36 Patienten (34,9 %) hatten einen prolongierten ITS-Aufenthalt.

Für alle Patienten betrug der Median 25 Stunden. Das obere Quartil lag bei 71 Stunden, während das untere bei 22,5 Stunden lag.

Beatmungsdauer

95 Patienten (92,2 %) zeigten eine postoperative Beatmungsdauer unter 24 Stunden, während 7 (6,8 %) Patienten verlängert (das heißt über 24 Stunden) beatmet werden mussten. Der Median für alle Patienten lag bei 10 Stunden mit unterem Quartil von 7 Stunden und oberem Quartil von 14 Stunden. Abbildung 13 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Beatmungsdauer der Patienten.

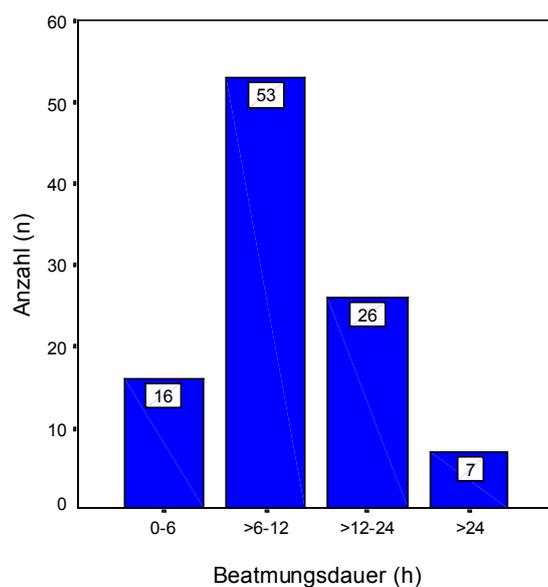


Abbildung 13: Beatmungsdauer (h) der Patienten (n)

Blutverluste über die Drainage

Die durchschnittlichen Drainageverluste der ersten 48 h postoperativ sind der Abbildung 14 zu entnehmen.

Verglichen mit den Patienten mit isoliertem Aortenklappenersatz ergab sich bei den Drainageverlusten der ersten 48 Stunden ein signifikant höherer Blutverlust für die Patienten mit kombiniertem Aortenklappenersatz (Median: 337,5 ml bei isoliertem Eingriff vs. 482 ml bei kombiniertem Eingriff; $p = 0,003$). Zwischen Patienten ohne präoperative blutverdünnende Dauermedikation und denen mit präoperativer Thrombozytenaggregationshemmung, Macumar- oder Heparintherapie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Drainageverlusten ($p = 0,09$).

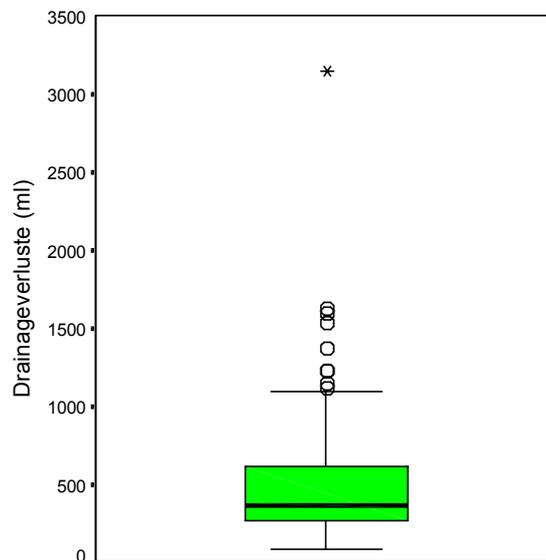


Abbildung 14: Drainageverluste der ersten 48 h in ml

Fremdblutverbrauch

62,1 % der Patienten erhielten während oder nach der Operation mindestens ein Fremdblutkonzentrat; darunter befanden sich insgesamt 62 Patienten (60,2 %), die Erythrozytenkonzentrate, 16 Patienten (15,5 %), die Frischplasmakonzentrate und 7 Patienten (6,8 %), die Thrombozytenkonzentrate erhielten (Abbildung 15).

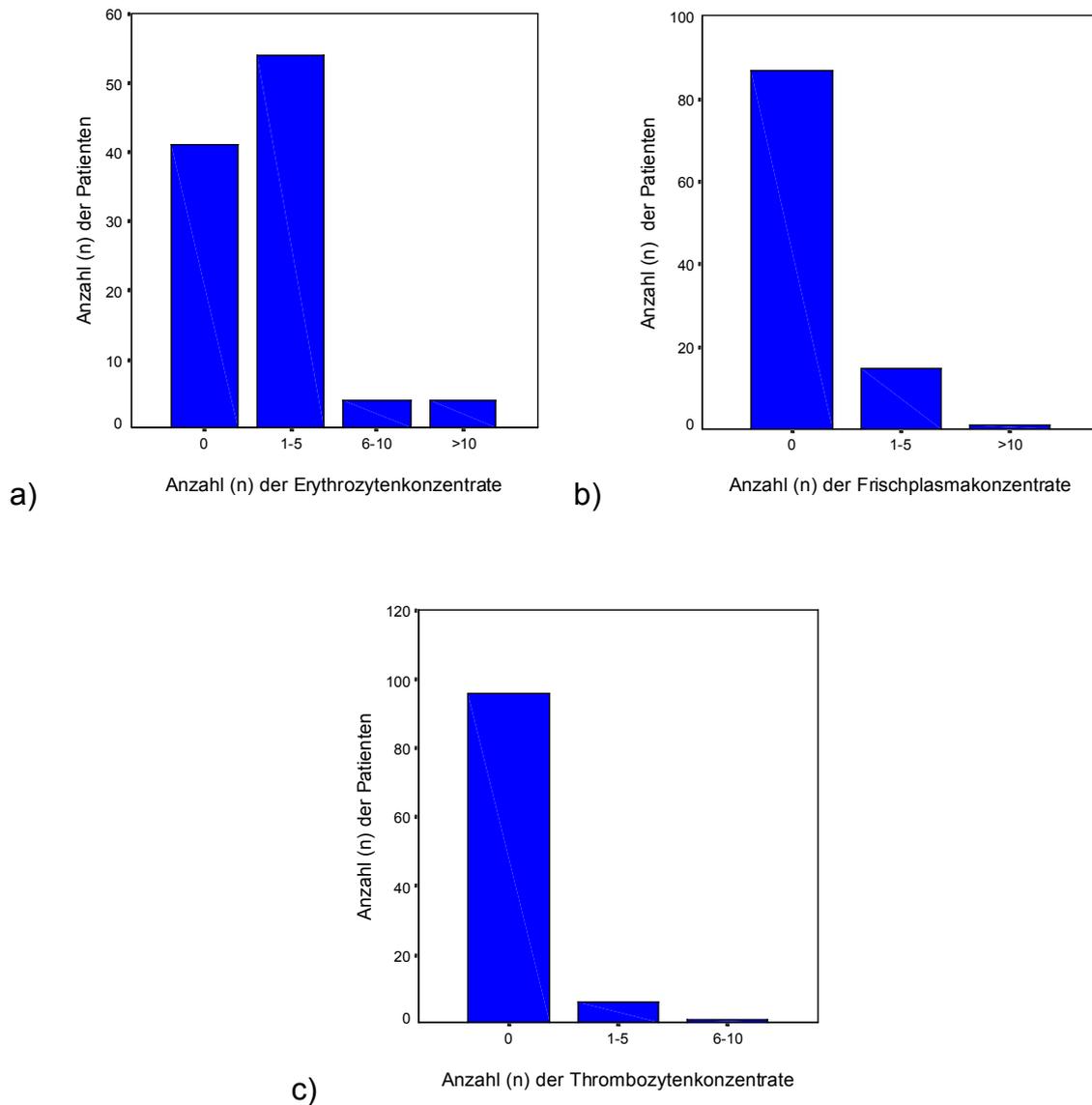


Abbildung 15 a-c): Verbrauch an Erythrozyten (a), Frischplasma (b)- und Thrombozytenkonzentraten (c) (in Einheiten gemessen)

3.5.2 Mortalität

30-Tage-Mortalität

Kein Patient starb während der Operation. Es starben 4 Patienten im Rahmen der frühen postoperativen Phase [Edmunds 1996]. Die Mortalität betrug damit 3,9 %. Keiner der Todesfälle war klappenbezogen.

Die Todesfälle hatten folgende Ursachen:

1. Patientin A. H., 63 Jahre, Zustand nach altem Myokardinfarkt, verstarb 3 Stunden postoperativ aufgrund plötzlichen therapierefraktären Kreislaufversagens. In der Autopsie wurde eine myokardiale Dekompensation als Ursache für den plötzlichen Tod angegeben. Die Aortenklappe wies in der TEE keine Insuffizienz auf und in der Autopsie zeigten sich beidseits freie Koronarostien.
2. Patientin S. D., 75 Jahre, verstarb am 9. postoperativen Tag aufgrund gastrointestinaler Ischämie nach septischem Multiorganversagen. Einer Autopsie wurde von den Angehörigen nicht zugestimmt.
3. Patient P. H., 54 Jahre, verstarb am 10. postoperativen Tag infolge Multiorganversagens nach Pneumonie, wie durch eine Autopsie bestätigt wurde.
4. Patientin I. W., 79 Jahre, verstarb am 2. postoperativen Tag nach Rechtsherzversagen aufgrund eines möglicherweise embolischen Verschlusses des rechten Koronarostiums. Einer Sektion wurde seitens der Angehörigen nicht zugestimmt.

Interessanterweise starben in vorliegender Untersuchung bei einer Aufteilung nach Altersgruppen 2 der 4 unter 65-jährigen Patienten (50%) postoperativ. Bei den betroffenen Patienten liegt dies vermutlich an der komplizierteren Vorgeschichte. Es handelt sich in einem Fall um eine Patientin mit Adipositas permagna, altem Myokardinfarkt, insulinpflichtigem Diabetes mellitus II und NYHA-Klasse IV. Der zweite Patient mit Alkoholabusus, Leberzirrhose, Splenomegalie, Oesophagusvarizen und Ulcus ventriculi zeigte zudem einen Zustand nach stummen Myokardinfarkt und Stenteinlagen. Bei beiden Patienten wurde außerdem ein zusätzlicher Eingriff durchgeführt. Im ersten Fall handelte es sich um eine subvalvuläre Myektomie, im zweiten um einen zweifachen aortokoronaren Bypass.

Auch die anderen 2 Patienten, die im Rahmen der frühen postoperativen Mortalität verstarben, litten präoperativ an einer Niereninsuffizienz, eine der Patientinnen im Rahmen eines hepatorenalen Syndroms. Der logistische EUROSCORE war aber nur bei einer Patientin höher als der Durchschnittswert der Patienten.

Es fiel weiterhin auf, dass 3 der 4 Verstorbenen, darunter 2 Frauen und ein Mann, einen Body-Mass-Index über 30 hatten.

Krankenhaus-/Spätmortalität

Während des Krankenhausaufenthalts, aber nach dem Zeitraum von 30 Tagen kamen zu den oben genannten Verstorbenen folgende 5 Patienten hinzu, so dass die Krankenhausmortalität insgesamt 8,7 % betrug:

1. Patient A. P.-S., 79 Jahre, verstarb am 148. postoperativen Tag nach einer Infektion mit MRSA und ungeklärtem Fokus an septischem Multiorganversagen. Einer Autopsie wurde von den Angehörigen nicht zugestimmt.
2. Patientin E.P., 82 Jahre, verstarb am 69. postoperativen Tag infolge septischen Multiorganversagens nach MRSA-Pneumonie, wie sich in der durchgeführten Autopsie bestätigte.
3. Patientin E.M., 85 Jahre, verstarb am 191. postoperativen Tag an septischem Multiorganversagen nach akutem pneumonischem Infekt nach zuvor rezidivierenden Pneumonien und Harnwegsinfekten, wie sich in der Autopsie bestätigte.
4. Patient U. B., 79 Jahre, verstarb nach Verlegung am 38. postoperativen Tag infolge septischen Multiorganversagens nach Pneumonie, wie durch Autopsie bestätigt wurde.
5. Patient K. G., 86 Jahre, verstarb nach Verlegung in ein weiterbehandelndes Krankenhaus am 37. postoperativen Tag an plötzlichem Herzversagen nach stark eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion bei ausgeprägter Hypertrophie des linken Ventrikels. Eine Autopsie wurde nicht durchgeführt.

Gesamtmortalität

Ein Patient V. G., 74 Jahre, verstarb zusätzlich am 50. postoperativen Tag nach Wiederaufnahme bei Endokarditis; zwischenzeitlich war die operative Revision einer septischen Hüftnekrose erfolgt. Bei nicht saniertem Fokus verstarb der Patient im Rahmen einer notfallmäßigen Revision einer fulminanten Prothesenendokarditis. Dieser Patient war der erste Fall der Langzeitmortalität, da er weder unter die Kriterien der 30-Tages-Mortalität, noch unter die der Krankenhausmortalität fiel.

Die Gesamtmortalität lag bei Abschluss der Untersuchung bei 9,7 %.

3.5.3 Komplikationen/Morbidität

Embolien

Bei keinem der Patienten, bei denen ein embolisches Ereignis auftrat, konnte im TEE eine kardiale Emboliequelle nachgewiesen werden:

- *Neurologische Komplikationen*

Bei vier Patienten (3,9 %) ergaben sich postoperativ neurologische Komplikationen:

1. Patientin E. B., 84 Jahre, entwickelte am 5. postoperativen Tag eine neurologische Halbseitensymptomatik, für die in der Computertomographie ein nicht mehr ganz frischer linkszerebellärer Infarkt und eine kleine Läsion im rechten Hirnstamm nachgewiesen werden konnten. Nach Behandlung in der Stroke Unit der neurologischen Klinik der Charité Campus Mitte war die Symptomatik im weiteren Verlauf nach Rückverlegung auf die herzchirurgische Normalstation regredient. Im Verlaufs-CT wurde ein Multiinfarktsyndrom diagnostiziert, eine kardiale Emboliequelle konnte in der transthorakalen Echokardiographie ausgeschlossen werden.
2. Patient G. S., 88 Jahre, Zustand nach altem linksseitigen Mediainfarkt, zeigte am 5. postoperativen Tag eine armbetonte rechtsseitige Hemiparese, für die ein Mediainfarkt links und eine linksseitige zerebelläre Ischämie als Korrelat in der Computertomographie nachgewiesen werden konnten.
3. Patientin J. J., 84 Jahre, zeigte am 2. postoperativen Tag Myoklonien und eine rechtsseitige Armschwäche. Im MRT zeigten sich Mikroblutungen links frontal und temporal sowie okzipital rechts, die als nicht behandlungsbedürftig gewertet wurden; im weiteren Verlauf war die Symptomatik regredient.
4. Patient M. F., 73 Jahre, entwickelte am 1. postoperativen Tag eine Motorikeinschränkung des linken Oberarmes im Sinne eines PRIND. Im cCT konnte kein morphologisches Korrelat festgestellt werden. Unter Physiotherapie war die Symptomatik voll regredient. Der Patient wies

präoperativ eine 50% Stenose der rechten extrakraniellen A. carotis interna auf.

- *Periphere embolische Ereignisse*

Ein peripheres embolisches Ereignis trat nicht auf.

- *Inadäquate Aufwachreaktion und Durchgangssyndrom*

9 Patienten (8,7 %) zeigten postoperativ eine inadäquate Aufwachreaktion und 12 Patienten (11,6 %) ein Durchgangssyndrom, das bei allen Patienten nach medikamentöser Behandlung voll reversibel war.

Eine Patientin wies eine verzögerte Aufwachreaktion mit zweimaligem Krampfanfall auf. Im craniellen Computertomogramm zeigten sich Veränderungen im Sinne einer panzerebralen Atrophie sowie einer Mikroangiopathie und ein Verdacht auf eine Ischämie in den Nuclei lentiformes. Bei Verlegung war die Patientin neurologisch unauffällig.

Thrombosen

Am 5. postoperativen Tag ereignete sich bei einem Patienten (1 %) eine inkomplette Ischämie im Bereich des linken Beines durch einen frischen Verschluss der Gabel der linken Arteria femoralis, die durch eine sofortige Thrombektomie behoben werden konnte. Es war hier keine Quelle bekannt.

Rhythmusstörungen

Bei Verlegung waren 91 Patienten (88,3 %) im Sinusrhythmus. Insgesamt trat postoperativ bei 55 Patienten (53,3 %) ein Vorhofflimmern auf, das aber in 43 Fällen erfolgreich in einen stabilen Sinusrhythmus überführt werden konnte. Die anderen 12 Patienten (11,6 %) wiesen bei Verlegung noch Vorhofflimmern auf und wurden mit Heparin antikoaguliert. Von den insgesamt 7 Patienten mit zusätzlicher linksseitiger Vorhofablation trat bei 6 Patienten postoperativ ein Vorhofflimmern auf; bei einem

dieser Patienten mit postoperativem Vorhofflimmern war bereits präoperativ ein chronisches Vorhofflimmern bekannt.

Schrittmacherpflichtigkeit

Insgesamt waren postoperativ bei Verlegung 6 Patienten (5,8 %) permanent schrittmacherpflichtig. Einer dieser Patienten (1 %) bekam am 5. postoperativen Tag einen dauerhaften DDD-Schrittmacher zur Behandlung eines AV-Blocks III° implantiert, während die 5 restlichen Patienten bereits präoperativ Träger eines Schrittmachers waren. Vorübergehend schrittmacherpflichtig wurden 23 Patienten (22,3 %).

Katecholaminpflichtigkeit und kreislaufunterstützende Verfahren

Es waren im postoperativen Verlauf auf der Intensivstation 24 Patienten (23,3 %) aufgrund unzureichender eigener Kreislaufleistung katecholaminpflichtig. Nachdem die Katecholamine ausgeschlichen worden waren, zeigte sich bei allen Patienten eine suffiziente eigene Pumpleistung des Herzens.

Im postoperativen Verlauf brauchten insgesamt 5 Patienten (4,8 %) eine intraaortale Ballonpumpe zur Kreislaufunterstützung. Bei zwei Patienten musste, nachdem sich der Abgang von der Herzlungenmaschine als kompliziert erwies, bereits intraoperativ eine intraaortale Ballonpumpe eingesetzt werden. Bei allen Patienten konnte die Ballonpumpe spätestens am 2. postoperativen Tag wieder entfernt werden.

Infektion

Bei 6 Patienten (5,8 %) entwickelte sich postoperativ eine Infektion:

4 dieser Patienten (3,9 %) hatten eine Pneumonie, aus der sich bei allen ein septisches Geschehen entwickelte. 3 der Patienten mit Pneumonie verstarben infolge septischen Multiorganversagens.

Ein Patient entwickelte eine Sternumosteomyelitis und verstarb ebenfalls an den Folgen eines septischen Multiorganversagens.

Bei einem Patienten wurde kein Fokus für die Infektion gefunden, es konnten aber in der transösophagealen Echokardiographie Vegetationen am Klappenersatz aus-

geschlossen werden und er konnte schließlich ohne weitere Komplikationen verlegt werden.

Das mittlere Alter der Patienten mit postoperativer Infektion betrug $80,8 \pm 5,6$ Jahre.

Nierenversagen

Bei 3 Patienten (2,9 %) musste die Diurese mit kontinuierlicher intravenöser Furosemidgabe forciert werden, 2 von ihnen wiesen bereits vor der Operation ein chronisches Nierenversagen auf. Bei 8 Patienten (7,8 %) sank die Nierenfunktion postoperativ so weit ab, dass sie vorübergehend dialysepflichtig wurden, unter ihnen litten präoperativ bereits 3 Patienten an chronischer Niereninsuffizienz. Bei Verlegung war kein Patient dauerhaft dialysepflichtig geworden.

Wundheilungsstörungen

Bei 6 Patienten (5,8 %) kam es postoperativ zu Wundheilungsstörungen.

Bei einem Patienten wurde die Sternumwunde am 12. postoperativen Tag revidiert und Sekret entleert, bei einem weiteren wurde am 20. postoperativen Tag ein sekundärer Wundverschluss mit Einlage einer Gentamycin-Kette nötig. Ein Patient entwickelte eine Sternumosteomyelitis, die nach operativer Revision mit einem Vakuumverband behandelt wurde. Bei drei Patienten reichte eine antibiotische Therapie aus und die Wundheilung gestaltete sich anschließend komplikationslos.

Blutung und Rethorakotomie

Bei einer Patientin (1 %) wurde aufgrund des Verdachtes auf eine Blutung mit konsekutiver Perikardtamponade am 9. postoperativen Tag eine Rethorakotomie durchgeführt und ein Hämoperikard entleert. Im weiteren Verlauf stabilisierte sich der Zustand der Patientin soweit, dass sie am 18. postoperativen Tag in ein peripheres Krankenhaus entlassen werden konnte.

Pleura- und Perikardergüsse

Es entstanden bei 17 Patienten (16,5 %) postoperativ Pleuraergüsse. Während 3 unter medikamentöser Behandlung zurückgingen, mussten 14 von ihnen zur Entlastung punktiert werden.

2 Patienten (1,9 %) entwickelten einen Perikarderguss, der in beiden Fällen nicht hämodynamisch relevant und unter medikamentöser Behandlung rückläufig war.

Sonstige postoperative Eingriffe

Bei einem Patienten wurde am 12. postoperativen Tag aufgrund einer Sternuminstabilität eine Refixation durchgeführt. Der weitere Verlauf gestaltete sich komplikationslos, so dass der Patient am 19. postoperativen Tag entlassen werden konnte.

Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II

Es bestätigte sich bei 4 Patienten (3,9 %) der Verdacht auf eine HIT II (mittels heparin-induzierten Plättchenaggregationsassay). Die Heparin-Gabe war bereits bei Verdacht gestoppt und als alternatives Präparat ein synthetisches Heparin-Analogon (Fondaparinux) oder ein direkter Thrombinhemmer (Lepirudin) angesetzt worden.

Strukturelles Klappenversagen, nichtstrukturelle Prothesendysfunktion, Klappen-thrombose

In dem Zeitraum bis zur Verlegung der Patienten trat kein Fall von strukturellem oder nichtstrukturellem Klappenversagen auf; es ereignete sich ebenfalls keine Klappen-thrombose.

Prothesenendokarditis

In dem postoperativen Zeitraum von der Operation bis zur Entlassung trat bei keinem Patienten eine Endokarditis der operierten Aortenklappe auf. Nach Entlassung

entwickelte ein Patient eine fulminante Prothesenendokarditis aufgrund der die Wiederaufnahme und Revision erfolgte (s.o.).

3.5.4 Verlegungsmedikation

Thrombozytenaggregationshemmer

Alle Patienten erhielten nach der Operation Thrombozytenaggregationshemmer in Form von ASS; in einigen Fällen (8,7 %) musste die Gabe von ASS wegen niedriger Thrombozytenzahlen (< 100.000) pausiert werden. 10 Patienten erhielten aufgrund bestehender Stentimplantationen zusätzlich Clopidogrel.

Antikoagulation

20 Patienten (19,4 %) war bei chronischem Vorhofflimmern oder bei in der Vorgeschichte aufgetretenen tiefen Venenthrombosen zum Zeitpunkt der Verlegung eine orale Antikoagulationstherapie in Form eines Phencoumarin-Präparats zur mindestens 3-monatigen Einnahme verordnet worden. 18 Patienten (17,5 %) befanden sich unter einer Heparin-Therapie, unter ihnen waren 9, die eine überlappende Therapie mit oralen Antikoagulantien und Heparin erhielten. Die restlichen Patienten waren bei Verlegung noch nicht soweit mobilisiert, dass auf eine Antikoagulation verzichtet werden konnte.

Sonstige Medikation bei Verlegung

Postoperativ wie präoperativ nahm der Großteil der Patienten β -Blocker ein. Im Gegensatz zur präoperativen Dauermedikation der Patienten stieg die Zahl der Patienten mit ACE-Hemmer, die Zahl der Patienten mit Diuretika sank hingegen. Die Zahl der Patienten mit Nitrategie konnte reduziert werden (22 präoperativ vs. 3 Patienten postoperativ). In Abbildung 16 ist die Verlegungsmedikation der Patienten dargestellt.

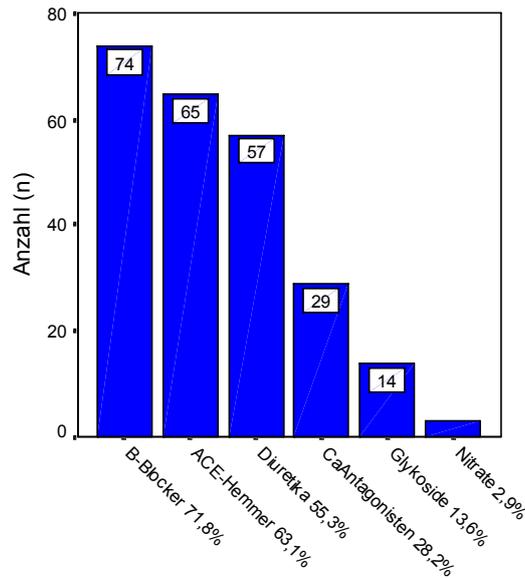


Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der Verlegungsmedikation; 3 Patienten mit Nitrat-einnahme; unter ACE-Hemmer sind auch Patienten mit AT_{II}-Antagonisten.

3.5.5 Krankenhausaufenthaltsdauer

Der Median der Aufenthaltsdauer auf der herzchirurgischen Station der Charité Campus Mitte betrug 8 Tage, das obere Quartil lag bei 12 Tagen, das untere bei 6 Tagen.

3.6 Echokardiographie

3.6.1 Zeitpunkt der Untersuchung

Präoperative Untersuchung

Der Zeitpunkt der präoperativen echokardiographischen Untersuchung erstreckte sich vom 39. präoperativen Tag bis zum Operationstag selbst. Im Median wurden die Patienten 2 Tage vor dem Aortenklappenersatz untersucht. Das obere Quartil lag bei 3 Tagen, das untere bei einem Tag.

Postoperative Untersuchung

Der Median des Zeitpunktes der postoperativen echokardiographischen Untersuchung lag bei 6 Tagen nach Aortenklappenersatz. Das obere Quartil lag hier bei 9 Tagen, das

untere bei 4 Tagen. Insgesamt reichte der Zeitraum vom 2. bis zum 68. postoperativen Tag.

3.6.2 Hämodynamische Ergebnisse

Bei den vier früh postoperativ verstorbenen Patienten (3,9 %) entfiel die postoperative echokardiographische Untersuchung. Während der postoperativen Echokardiographie befanden sich 12 Patienten (12,1 %) im Vorhofflimmern. Bei einem Patienten entfielen alle Werte bis auf die EF aufgrund unzureichender Schallbarkeit. Neben der linksventrikulären Ejektionsfraktion wurden Herzfrequenz und Hämatokrit bestimmt (Tabelle 5).

	Präoperativ (n=103)	Postoperativ (n=98)	p-Wert
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	
HF b/min	75 ± 8,6	78 ± 10,6	< 0,05
HK (%)	38,8 ± 4,0	33,4 ± 4,1	< 0,001
LVEF (%)	56,0 ± 11,2	55,2 ± 11,2	N.S.

Tabelle 5: prä- und postoperative echokardiographische Ergebnisse
HF = Herzfrequenz, HK= Hämatokrit, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Präoperativ war der Prozentsatz der Patienten mit einer eingeschränkten Ejektionsfraktion kleiner als postoperativ (vgl. Tabelle 6).

Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	< 55 %		> 55 %	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Präoperativ	39	37,9	64	62,1
Postoperativ	41	41,4	57	57,6

Tabelle 6: prä- und postoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion im Vergleich

Die postoperativ gemessenen transvalvulären Gradienten waren signifikant niedriger als die präoperativ gemessenen Werte ($p < 0,001$, Abbildung 17). Die maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe war präoperativ durchschnittlich auf $432,1 \pm 80,8$ cm/s beschleunigt, postoperativ betrug sie $196 \pm 45,4$ cm/s ($p < 0,001$).

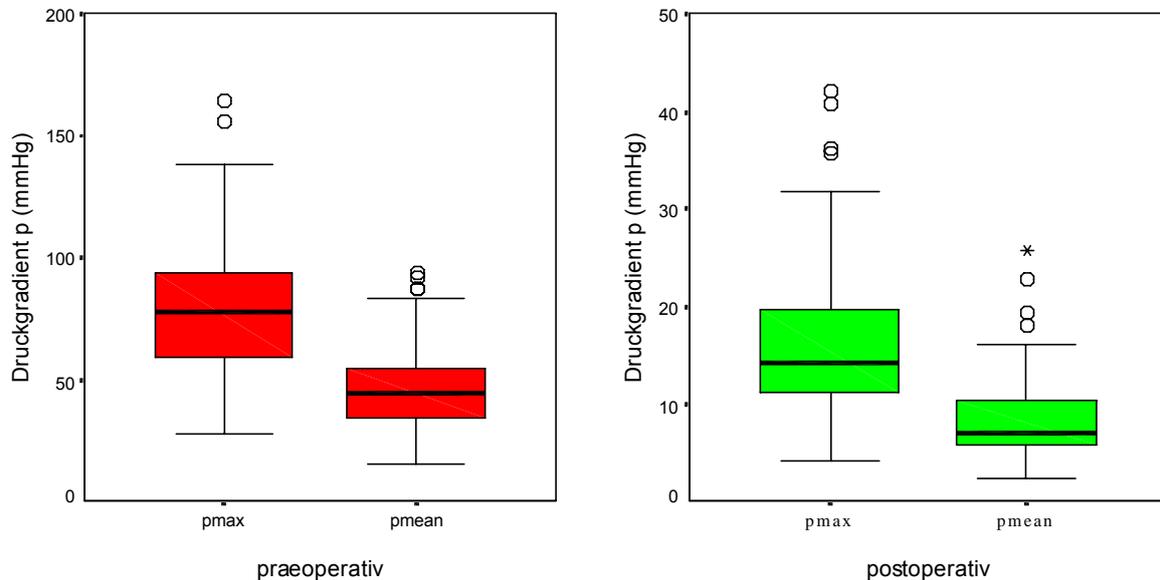


Abbildung 17: maximale und mittlere prä- und postoperative aortale transvalvuläre Gradienten

Bezieht man die mittleren aortalen Druckgradienten auf die verschiedenen Klappendurchmesser fällt auf, dass die Gruppe der Patienten, die eine Prothese mit 27 mm Durchmesser implantiert bekamen, präoperativ den höchsten Druckgradienten aufwiesen, postoperativ aber den niedrigsten (vgl. Tabelle 7).

Klappendurchmesser	Präoperativ		Postoperativ	
	LVEF (%)	p_{mean} (mmHg)	LVEF (%)	p_{mean} (mmHg)
23 mm n=13	$56,2 \pm 9,8$	$45,2 \pm 11,5$	$55,3 \pm 12,5$	$13,4 \pm 5,1$
25 mm n=30	$58,2 \pm 9,0$	$45,6 \pm 17,9$	$57,5 \pm 9,9$	$7,6^*$
27 mm n=23	$54,7 \pm 10,7$	$50,1 \pm 20,7$	$54,3 \pm 11,1$	$6,7 \pm 2,7$
29 mm n=29	55^*	$44,6 \pm 17,0$	55^*	$6,8^*$

Tabelle 7: mittlerer prä- und postoperativer transvalvulärer Gradient (p_{mean}) und links ventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bezogen auf den Klappendurchmesser

*= Hier wurde der Median angegeben

3.6.3 Aorten,- Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz

Aortenklappeninsuffizienz

In Abbildung 18 ist die prä- und postoperative Inzidenz der Aorteninsuffizienz dargestellt. In der postoperativen echokardiographischen Untersuchung war in keinem Fall ein paravalvuläres Leck nachweisbar.

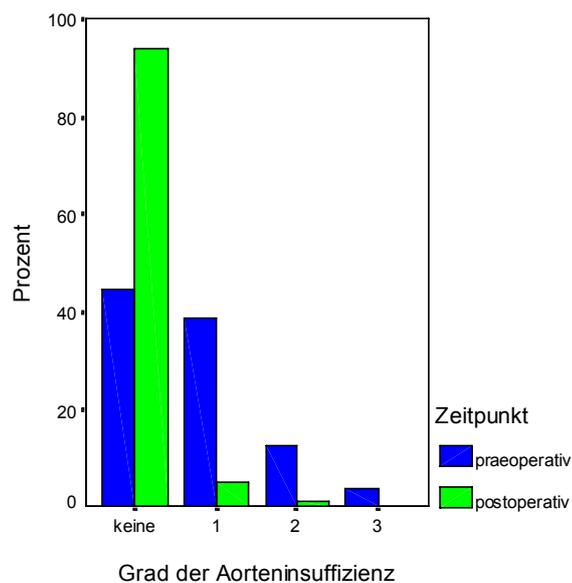


Abbildung 18: prä- und postoperative Inzidenz (Grade) von Aorteninsuffizienz

Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienz

Tabelle 8 gibt die prä- und postoperative Inzidenz der Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz der Patienten wieder.

Die 3 Patienten mit zusätzlichem Mitralklappeneingriff wurden bei den Angaben zur Inzidenz der Mitralinsuffizienz nicht hinzugenommen. Die restlichen fehlenden Werte konnten aufgrund schlechter Schallbedingungen der Patienten nicht erhoben werden.

	Präoperativ n (%)	Postoperativ n (%)
Mitralinsuffizienz	n = 97	n = 95
• Keine	33 (34)	54 (56,8)
• Grad I	53 (54,6)	37 (38,9)
• Grad II	10 (10,3)	3 (3,1)
• Grad III	4 (4,1)	1 (1)
• Fehlende Werte	3 (3,1)	-
Trikuspidalinsuffizienz	n = 100	n = 98
• Keine	65	63 (63,6)
• Grad I	28	25 (25,2)
• Grad II	10	10 (10,1)
• Grad III	0	1 (1)
• Fehlende Werte	3	2(2)

Tabelle 8: Grade der prä- und postoperativen Mitral- bzw. Trikuspidalinsuffizienz

3.6.4 Effektive Klappenöffnungsfläche

Präoperativ versus postoperativ

Der präoperativ echokardiographisch bestimmte und auf die Körperoberfläche der Patienten bezogene Klappenöffnungsflächenindex wurde bei 83 Patienten (80,6 %) errechnet; die postoperativ bestimmte, auf dem internen geometrischen Durchmesser der Prothese beruhende und anschließend ebenfalls auf die Körperoberfläche der Patienten bezogene Klappenöffnungsfläche wurde bei allen Patienten errechnet. Beide sind der Abbildung 19 zu entnehmen.

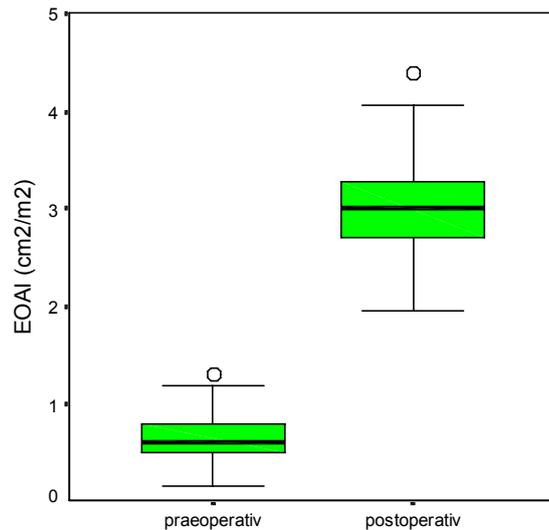


Abbildung 19: prä- (echokardiographisch bestimmte) und postoperative (kalkulierte) Klappenöffnungsfläche (EOAI)

3.6.5 Wandbewegungsstörungen

- *Präoperativ*

Präoperativ wurden bei 13 Patienten (12,6 %) bei der Echokardiographie Wandbewegungsstörungen festgestellt.

- *Postoperativ*

Postoperativ zeigten sich bei 18 Patienten (18,2 %) Wandbewegungsstörungen. Bei einem Patienten konnte aufgrund schlechter Schallbarkeit die Wandbewegungen nicht beurteilt werden.

Im Vergleich zu den präoperativen Ergebnissen traten bei 5 Patienten die Wandbewegungsstörungen neu auf.

4 Diskussion

Diese Anwendungsbeobachtung hat sich die Untersuchung der frühen postoperativen Ergebnisse einer neuen bovinen gerüstfreien Herzklappenprothese zum Ziel genommen. Der hämodynamische Vorteil, der für die gerüstfreien Klappen gegenüber den Bioprothesen mit Gerüst postuliert wurde, konnte bisher in vielen Studien bewiesen werden [Dumesnil 1998, Jin 1996, Pibarot 1999, Walther 1999]. Um gute postoperative hämodynamische Ergebnisse zu erzielen, sind niedrige Gradienten über der Prothese und eine möglichst große Klappenöffnungsfläche von Bedeutung. Auch unter den gerüstfreien Prothesen gibt es durchaus Unterschiede in den hämodynamischen Ergebnissen, die, wenn sie auch geringer ausfallen als zwischen Gerüst und gerüstfreien Bioprothesen, dennoch auffällig sind. Hier spielen einerseits das Material, andererseits die Implantationstechnik und somit der spätere Sitz der Prothese eine Rolle [Badano 2006, Hvass 1997].

Die technisch anspruchsvollere Implantation der gerüstfreien Prothese zieht für die Patienten längere Zeiten der extrakorporalen Zirkulation und somit auch längere Ischämie-Zeiten für das empfindliche Myokard nach sich. Dies hat Einfluss auf die postoperative Sterblichkeit sowie auf die Entstehung postoperativer Komplikationen wie Rhythmusstörungen oder neurologische Ereignisse, die sich wiederum auf die Dauer des postoperativen Intensivstationsaufenthaltes und der Beatmungsdauer negativ auswirken [Almassi 1997, Bucerius 2003, He 1994, Scott 1985].

4.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Durch die Indikationsstellung und die Ausschlusskriterien der Freedom-Solo-Prothese war ihr Einsatz von vornherein auf ein älteres Patientenkollektiv beschränkt, so dass bei allen Patienten degenerative Aortenklappenveränderungen ursächlich für die Funktionseinschränkung waren. Bei über 70-jährigen sind normalerweise 48 % der Aortenstenosen degenerativ bedingt und es zeigt sich eine deutliche Assoziation mit den vaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus [Passik 1987, Stewart 1997].

In der Studie der amerikanischen Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie STS mit 49.073 Patienten mit isoliertem und 43.463 Patienten mit kombiniertem

Aortenklappenersatz war das Durchschnittsalter (64,8 bzw. 71,6 Jahre) etwas niedriger als der der vorliegenden Untersuchung. Bei isoliertem Aortenklappenersatz wiesen in der amerikanischen Studie 47,9 % der Patienten eine arterielle Hypertonie, 2,8 % ein Nierenversagen, 25,6 % eine Hyperlipidämie und 14,7 % einen Diabetes mellitus auf. Bei kombiniertem Aortenklappenersatz mit aortokoronarem Bypass litten 61,1 % an arterieller Hypertonie, 3,5 % an Niereninsuffizienz, 38,2 % an Hyperlipidämie und 24,7 % an Diabetes mellitus [Edwards 2001].

In einer Untersuchung, in der das Alter der Patienten mit $76,2 \pm 4,8$ Jahren ähnlich dem der vorliegenden Untersuchung war, wiesen 44 % der Patienten präoperativ eine arterielle Hypertonie, 9 % eine Hypercholesterinämie, 13 % einen früheren Myokardinfarkt, 15 % Diabetes mellitus und 5 % eine Niereninsuffizienz auf [Tseng 1997].

Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientenkollektiv zeigte einen vergleichsweise hohen Anteil an kardialen Vorerkrankungen und Risikofaktoren (89,3 % arterielle Hypertonie, 65 % Hyperlipidämie, 37,9 % Diabetes mellitus, 26,2 % chronisches Nierenversagen und 17 % einen früheren Myokardinfarkt).

Dies kann zumindest teilweise mit dem ebenfalls hohen Anteil an kombinierten Eingriffen, vor allem an aortokoronaren Bypassoperationen erklärt werden, da hier die arteriosklerotischen Risikofaktoren in einem strengeren pathophysiologischen Zusammenhang stehen. Zum Anderen wird der hohe Anteil der kardiovaskulären Vorerkrankungen und Risikofaktoren durch die 100 % degenerativ verursachten Aortenklappenveränderungen und die Einschränkung auf einen bestimmten Prothesentyp verständlich. Aufgrund des höheren Risikoprofils bei multimorbiden Patienten erscheint es besonders wichtig, die Operationszeit sowie die Ischämiezeit für das Herz möglichst gering zu halten.

4.2 Extrakorporale Zirkulations- und Ischämiezeit

4.2.1 Bedeutung der extrakorporalen Zirkulations- und Ischämiezeit

Verlängerte extrakorporale Zirkulation und Ischämiezeit sind bekannte Risikofaktoren bei Aortenklappenersatz. Florath und Kollegen berichten in einer Analyse der Risikofaktoren von 1.400 Patienten von einem exponentiellen Anstieg der operativen Mortalität mit steigender Zeit an der extrakorporalen Zirkulation. Bei einer kardiopulmonalen Bypass-Zeit von mehr als 240 Minuten lag die operative Mortalität

bereits zwischen 25 und 30 % [Florath 2003]. Auch in anderen Studien konnte der negative Einfluss nachgewiesen werden [Bloomstein 2001, He 1994, Kappetein 2001, Kolh 2001]. So waren in einer Untersuchung von He und Kollegen lange Bypasszeiten und Abklemmzeiten neben einem Alter über 60 Jahren die wichtigsten prädiktiven Faktoren für eine gesteigerte operative Mortalität [He 1994]. Bloomstein und Kollegen berichten bei isoliertem Aortenklappenersatz von einer frühen postoperativen Mortalität von weniger als 8,9 % bei Bypasszeiten unter 100 Minuten gegenüber einer Frühsterblichkeit von 10,2 % bzw. 29,6 % bei Bypasszeiten zwischen 100 und 124 Minuten bzw. über 124 Minuten [Bloomstein 2001]. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass, wie Scott und Kollegen bereits 1985 herausstellten, eine verlängerte Aortenabklemmzeit keinen Faktor für die Berechnung eines operativen Risikos darstellen kann, da sie präoperativ noch nicht bekannt ist [Scott 1985]. Es können sich bei jeder Operation unvorhersehbare Schwierigkeiten entwickeln, die diese dann wesentlich verlängern. Dies gilt natürlich ebenso für die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine.

4.2.2 Einfluss der Implantationstechnik auf die extrakorporale Zirkulations- und Ischämiezeit

Die supraannuläre Implantationstechnik, mit der die Freedom-Solo-Prothese eingesetzt wurde, ist bereits Mitte der 90er Jahre von O'Brien für die Cryolife O'Brien Klappe (Cryolife international, Atlanta, GA), eine gerüstfreie Schweineprothese, beschrieben worden [O'Brien 1995]. Nach ihrer Implantation wurde allerdings in einzelnen Fällen über posteriore aortoventrikuläre Blutungen nach Wiederaufnahme der Herztätigkeit berichtet [Hvass 2000, Mediratta 1999]. Das Ziel der Entwicklung der Freedom-Solo-Prothese war, die Implantationstechnik, die bei den gerüstfreien Klappen als schwieriger und zeitaufwendiger gilt, zu vereinfachen und somit die Zeiten der extrakorporalen Zirkulation sowie die Aortenabklemmzeiten zu minimieren. Durch die Reduktion des verwendeten Materials auf ein Minimum genügt es, die Freedom-Solo-Klappe mit nur einer fortlaufenden Naht zu implantieren, was sich als sehr zeitsparend erweist (siehe 2.2.3 und 3.4.4).

Die Aortenabklemmzeiten dieser Untersuchung waren mit durchschnittlich 38 Minuten für isolierte und mit 60 Minuten für kombinierte Eingriffe sehr zufriedenstellend. Im

Vergleich lag die mittlere Abklemmzeit der Aorta bei O'Brien für die Cryolife-O'Brien gerüstfreie Klappe (CryoLife Inc., Kennesaw, GA) bei 39 Minuten für isolierte und bei 65 Minuten für kombinierte Eingriffe [Hvass 1998]. Allerdings war in der genannten Studie der Anteil an schwierigen zeitaufwendigen Zusatzeingriffen wie Mitralklappenersätzen höher als in der vorliegenden, was die etwas längeren Zeiten für die kombinierten Eingriffe verständlich macht (14 % Mitralklappenersatz bei O'Brien versus 5,8 % in der vorliegenden Untersuchung). Insgesamt aber lag der Gesamtanteil an Kombinationseingriffen bei O'Brien bei 36,1 % und der Anteil der Reoperationen bei 4,6 %, während in der vorliegenden Untersuchung bei 48,1 % ein zusätzlicher Eingriff zum Aortenklappenersatz und bei 3,8 % eine Reoperation durchgeführt wurde [Hvass 1998]. In einer vorangehenden Studie, die die Freedom-Solo-Prothese mit der Vorgängerklappe, die entweder in fortlaufender Nahttechnik oder mit Einzelnähten im linksventrikulären Ausflusstrakt verankert wurde, verglich, lagen die Aortenabklemm- und Bypasszeiten für die Pericarbon-Freedom-Prothese jeweils höher als für die Freedom-Solo-Klappe. Dass trotz kontinuierlicher Nahtreihe längere Zeiten für die Implantation der Pericarbon-Freedom-Klappe benötigt wurden, weist auf die Vorteile des Designs und der Aufbewahrung der Freedom-Solo-Prothese hin [Beholz 2005, Beholz 2007].

4.2.3 Weitere Faktoren mit Einfluss auf die extrakorporale Zirkulations- und Ischämiezeit

4.2.3.1 Minimierung des Materials

Ein weiterer spezieller Vorteil der Freedom-Solo-Klappe ist, dass durch die bereits bogenförmig entworfene Prothese und die Minimierung des Perikards auf der Innenseite der Prothese ein zusätzliches Zurechtschneiden der Klappe wegfällt (siehe Abbildung 1a und b). Dies ist nötig, damit die Prothese mit nur einer fortlaufenden Nahtreihe im Ausflusstrakt des Patienten fixiert werden kann. Repossini, der diese Implantationstechnik bereits bei der Vorgängerprothese, allerdings mit Zurechtschneiden und Trimmen der Prothese vor Implantation, anwandte, erzielte wesentlich höhere Ischämie- und kardiopulmonale Bypasszeiten. So lag die reine

Implantationszeit bei isolierten Eingriffen bei 30 Minuten, die Aortenabklemmzeit aber bei durchschnittlich 62 Minuten [Repossini 2005].

4.2.3.2 Aufbewahrung der Prothese

Um die Klappe in ihrer Form zu fixieren und die Kollagenfasern zu stabilisieren, wird sie in einem Niedrigdruckverfahren mit steigenden Glutaraldehydkonzentrationen bearbeitet. Glutaraldehyd vermindert einerseits die Immunogenität, andererseits stabilisiert es das Gewebe und macht es in seiner Form haltbarer [Stacchino 1995]. Im Gegenzug hat diese Fixierung auch Nachteile. Hier stehen die zytotoxische Wirkung und die Entwicklung immunologischer Prozesse einerseits und die Anregung zur Mineralisation und damit eine begrenzte Langzeithaltbarkeit andererseits im Vordergrund. Vor allem sollen Reste von Aldehydgruppen, die auch nach dem Spülen der Klappe verbleiben, für eine Kalzifizierung, die zum Klappenversagen führen kann, verantwortlich sein [Grabewöger 1996]. Um einer Blutzellschädigung und Kalzifikationsprozessen durch diese freien Aldehydgruppen vorzubeugen, wird die Klappe in saurem Milieu mit Homocysteinsäure detoxifiziert [Stacchino 1995]. Bei in-vitro Studien zeigte sich durch diese Methode nur noch ein minimaler Restanteil an radikalen Gruppen und die Homocysteinsäurebehandlung zeigte keinen negativen Effekt auf die Stabilität der Klappe [Stacchino 1998]. Allerdings kann man aufgrund der fehlenden Langzeitergebnisse noch keine Schlüsse ziehen, inwieweit diese Methode der Fixierung auch zu einer gesteigerten Haltbarkeit der Klappe beiträgt. Da aber ein Spülen der Klappe durch die Detoxifikation vor der Implantation nicht mehr nötig ist, verkürzt sich vorteilhafterweise die Operationszeit und somit die Ischämie und Bypasszeit.

Insgesamt erwies sich die Operationstechnik durch die vereinfachte supraannuläre Implantation und das weiche, bewegliche Material als gut durchführbar und dadurch Zeit sparend. Während der Operation ergaben sich klappenbedingt keine Schwierigkeiten; die zwei intraoperativ auftretenden Fälle von transvalvulärer Regurgitation konnten sofort sicher behoben werden (siehe Kapitel 3.4.6).

4.3 Peri- und postoperativer Verlauf/operatives Risiko

4.3.1 Mortalität

Die Sterblichkeit nach Aortenklappenersatz ist von einer Vielzahl von Faktoren abhängig und wird bei jedem Patienten durch das Zusammenspiel verschiedener Aspekte, wie beispielsweise den Vorerkrankungen oder Risikofaktoren, bestimmt.

In der Literatur wird die operative Mortalität für den Aortenklappenersatz allgemein mit Werten zwischen 3,5 und 10 % angegeben [Ennker 2004, Florath 2003, Jamieson 1999, Tseng 1997]. Jamieson und Kollegen analysierten insgesamt 86.580 Patienten, die an einer Herzklappe operiert wurden. Bei den 26.317 Patienten, die einen isolierten Aortenklappenersatz erhalten hatten, lag die Mortalität bei 4,3 %. Bei zusätzlicher Bypass-Operation betrug sie 8 % [Jamieson 1999]. In der Gruppe der 70- bis 79-jährigen zeigte Jamieson eine dem Gesamtergebnis gegenüber leicht erhöhte Mortalität von 5,3 % bei isoliertem und 8,6 % bei kombiniertem Eingriff [Jamieson 1999]. In vielen Studien, die speziell die älteren, zwischen 70- und 80-jährigen Patienten im Fokus hatten, lag die Mortalität wesentlich höher. Tseng berichtete bei einem Durchschnittsalter von 76,2 Jahren - ähnlich dem Durchschnittsalter der vorliegenden Untersuchung - von einer operativen Mortalität von 6,1 % [Tseng 1997].

Das Durchschnittsalter der Patienten war in der vorliegenden Untersuchung mit $76,5 \pm 9,6$ Jahren relativ hoch und es ergab sich eine operative Mortalität von 3,9 %. Dies ist eine im Vergleich akzeptable Mortalität. Wie einige Untersuchungen feststellten, bedeutet ein hohes Alter ebenfalls ein Risikofaktor für eine Aortenklappen-Operation, was auch im EuroSCORE-System berücksichtigt wird [He 1994, Scott 1985]. Der logistische EuroSCORE, der in dieser Untersuchung angewandt wurde, um präoperativ das Risiko der Operation zu errechnen, versucht, möglichst viele sowohl präoperative patientencharakteristische als auch auf die Schwere der Herzkrankheit und auf die Art der Operation bezogene Kriterien einzubeziehen [Roques 1999].

In der vorliegenden Arbeit wurde eine wesentlich niedrigere operative Mortalität beobachtet als nach dem EuroSCORE zu erwarten gewesen wäre (3,9 % vs. 9,2 %).

Dies zeigt, dass eine sichere Anwendung der Prothese auch bei älteren Patienten sehr gut möglich ist.

Alle oben zitierten Ergebnisse anderer Studien bezogen sich allerdings auf die allgemeine operative Mortalität nach Aortenklappenersatz und berücksichtigten nicht die verschiedenen Prothesentypen. Es waren hier neben gerüstfreien Klappentypen auch mechanische und unterschiedliche Bio-Prothesen eingesetzt worden. In einigen anderen Studien, die wie diese Untersuchung nur mit gerüstfreien Modellen arbeiteten, ergaben sich Werte zwischen 4 und 10 % für die 30-Tages-Sterblichkeit [Kappetein 2001, Martinovic 2005, Sidiropoulos 1997]. Diese war bei der Pericarbon-Freedom-Prothese (Vorgängermodell) mit Werten zwischen 1,5 und 5,8 % der der vorliegenden Untersuchung ähnlich [Bonacchi 2002, Grubitzsch 2005, Repossini 2005]. Die Studien, die die Mortalität nach Aortenklappenersatz mit gerüstfreien Klappen direkt mit der mit Gerüstprothesen vergleichen, sind kontrovers und nehmen zumeist die Langzeitsterblichkeit, die in vorliegender Untersuchung noch nicht beurteilt werden kann, ins Visier [David 1998, Westaby 2000].

4.3.2 Morbidität

Insgesamt war die Morbidität niedrig. Die Diskussion bezieht sich hier im Wesentlichen auf die wichtigsten postoperativen Komplikationen, die in der gängigen Literatur Erwähnung finden. Die postoperative Beatmungsdauer und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation waren, von einigen nie vermeidbaren komplikationsreichen Verläufen abgesehen, zufriedenstellend.

4.3.2.1 Neurologische Komplikationen

Die Rate an neurologischen Komplikationen war mit 3,9 % relativ hoch im Vergleich mit der von der amerikanischen Gesellschaft der Herz- und Thoraxchirurgen veröffentlichten Zahl von 1,6 % für isolierte und 3,2 % für kombinierte Eingriffe (Durchschnittsalter bei isoliertem Eingriff 65 Jahre, bei kombiniertem Eingriff 72 Jahre). Leider wurden hier keine Angaben zum gesamten Patientenkollektiv gemacht [Edwards 2001]. Bei Kolh, der eine Untersuchung mit 182 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 82,8 Jahren durchführte, lagen die postoperativen neurologischen Komplikationen bei 3 % [Kolh 2001]. Tseng berichtet eine Rate von 2,4 % bei 247 Patienten und einem Durchschnittsalter von 76,2 Jahren [Tseng 1997].

In einer Studie mit 16.184 konsekutiven herzchirurgischen Patienten ermittelten Bucerius und Kollegen eine Schlaganfalls-Inzidenz von 4,8 % bei 1.830 Patienten mit Aortenklappenersatz. Die Inzidenz für das gesamte Patientenkollektiv lag bei 4,6 %, für Patienten mit Klappenersatz und CABG ergab sich eine wesentlich höhere Schlaganfallrate von 7,4 % [Bucerius 2003].

Bei Ennker zeigten 4 % der Patienten nach Aortenklappenersatz mit einer gerüstfreien Klappe zentrale neurologische Symptome [Ennker 2001]. Für die Pericarbon-Freedom-Klappe sind bis jetzt keine neurologischen Komplikationsraten veröffentlicht worden.

Die akzeptable Rate an postoperativen neurologischen Komplikationen dieser Untersuchung lag so im oberen Durchschnitt der in anderen Studien angegebenen Zahlen.

Als Risikofaktoren, postoperativ eine neurologische Komplikation zu erleiden, zeigten sich in Untersuchungen unter anderem zusätzliche Bypassoperationen, Vorgeschichte einer zerebrovaskulären Erkrankung und eine kardiopulmonale Bypasszeit von mehr als 2 Stunden [Bucerius 2003]. In der vorliegenden Untersuchung wiesen alle Patienten mit neurologischen Komplikationen einen oder mehrere der oben genannten Risikofaktoren auf.

Interessanterweise wurde bei allen Patienten der vorliegenden Untersuchung mit postoperativen neurologischen Komplikationen neben dem Aortenklappenersatz ein zusätzlicher Eingriff in Form einer Bypassoperation oder in einem Fall in Form eines Mitralklappenersatzes durchgeführt. Die Inzidenz eines postoperativen Schlaganfalles ist bei Mitralklappenersatz höher als bei Aortenklappenersatz [Bucerius 2003].

In einer anderen Studie mit Implantation einer Medtronic-Freestyle-Prothese haben die Autoren unter anderem präoperative ZNS-Störungen, Patienten mit Vorhofflimmern und Synkopen und eine Körperoberfläche unter $1,69 \text{ m}^2$ als Risikofaktoren für neurologische Komplikationen ermittelt [Ennker 2004]. Die größte Körperoberfläche der Patienten mit neurologischen Komplikationen in der vorliegenden Untersuchung betrug $1,8 \text{ m}^2$.

4.3.2.2 Rhythmusstörungen

Nach Aortenklappenersatz treten Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern und AV-Blockierungen besonders häufig auf, wobei die Ätiologie unklar bleibt. Mitverantwortlich ist sicherlich das chirurgische Trauma, was durch die Nähe des Operationsgebiets an

den rhythmus-bildenden beziehungsweise -leitenden Strukturen bedingt ist. Hier soll im Speziellen auf das postoperative Auftreten von Vorhofflimmern eingegangen werden. An und für sich stellt Vorhofflimmern keine Lebensbedrohung für den Patienten dar, ist aber durchaus eine ernst zu nehmende Komplikation, da bekanntermaßen das Risiko, andere neurologische oder kardiologische Komplikationen zu erleiden, mit Vorhofflimmern steigt. So war in einer Studie die Zahl der Schlaganfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern im Gegensatz zu den Patienten ohne Rhythmusstörungen um das doppelte erhöht [Almassi 1997]. Zudem kann sich eine Chronifizierung mit daraus resultierender Notwendigkeit zu einer dauerhaften Antikoagulationstherapie entwickeln, die man gerade durch die Wahl eines biologischen Klappenersatzes umgehen wollte. Außerdem wird durch diese Komplikation der Aufenthalt auf der Intensivstation verlängert und so die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer in die Länge gezogen. In der Literatur wird die allgemeine Häufigkeit nach Aortenklappenersatz mit 25 - 40 % angegeben [Almassi 1997, Jamieson 1999]. In Untersuchungen mit der Pericarbon-Freedom-Klappe waren bereits sehr gute Ergebnisse erzielt worden. Hier lag die Inzidenz eines postoperativen Vorhofflimmerns, das auch bei Entlassung bzw. Verlegung noch bestand, zwischen 11 und 18 % [Bonacchi 2002, Gegouskov 2003]. Die Rate des im Verlauf entwickelten Vorhofflimmerns war in vorliegender Untersuchung mit 53,4 % hoch, die der sich bei Entlassung noch im Vorhofflimmern befindlichen Patienten (11,7 %) dagegen sehr niedrig und konnte so die guten Ergebnisse der Vorgängerklappe bestätigen.

4.3.2.3 Permanente Schrittmacherimplantation

Insgesamt wird die Inzidenz von dauerhaften Schrittmacherimplantationen nach Aortenklappenersatz mit 4,1 % angegeben [Erdogan 2006]. Es wurden, wie oben bereits erwähnt, das operative Trauma der rhythmusbildenden und -leitenden Strukturen und eine gesteigerte ischämische Last nach Aortenklappenersatz als ursächlich für die Notwendigkeit der Implantation eines permanenten Schrittmachers herausgestellt. Indirekt wirkt sich so eine verminderte kardiopulmonale Bypass- sowie Aortenabklemmzeit mit konsekutiver Verminderung der ischämischen Belastung des Myokards positiv im Sinne einer Verminderung auf die Entstehung von Rhythmusstörungen aus [Erdogan 2006, Maqsood 2005, Maqsood 2006]. Allerdings wurde nicht zwischen supraannulärer und

intraannulärer Implantation unterschieden, sondern nur gerüstfreie Klappen mit Gerüstbioprothesen und mechanischen Klappen verglichen. Bei supraannulärer Implantationstechnik wird der Annulus bis auf die Entkalkung der Klappe weitgehend geschont, so dass das operative Trauma gering bleibt und sich dies direkt auf die Vermeidung einer Schrittmacherimplantation auswirken könnte. Leider sind in der Literatur für die supraannuläre O'Brien-Prothese keine ausreichenden Angaben zur Häufigkeit einer permanenten Schrittmacherimplantation gemacht worden. Lediglich in einer Untersuchung nach Aortenklappenersatz mit der gerüstfreien Cryolife-O'Brien-Prothese mit 156 konsekutiven Patienten und einem Durchschnittsalter von 74,5 Jahren wurde bei einem Patienten (1 %) die Implantation eines dauerhaften Schrittmachers aufgrund eines atrioventrikulären Blocks angegeben [Martinovic 2005].

Die vorliegenden Ergebnisse (1 %) zeigen die niedrige Rate an Schrittmacherimplantationen und schließen sich denen der Vorgängerklappe mit Werten zwischen 1 bis 3 % an [Gegouskov 2003, Grubitzsch 2005, Repossini 2005].

4.3.2.4 Nierenversagen

Tseng und Kollegen gaben eine Rate von 2 % an Nierenversagen nach Aortenklappenersatz an [Tseng 1997], während Ennker für seine Patienten, die eine Freestyle-Prothese erhielten, eine Rate von 15 % angibt [Ennker 2004]. Diese weit auseinander driftenden Zahlen beruhen einmal mehr auf Definitionsunterschieden. Ennker definierte einen Kreatininwert über 1,5 mg/dl als renale Komplikation, während Tseng erst ein akutes Nierenversagen als renale Komplikation einstuft. Es ergab sich bei vorliegender Untersuchung mit einer Definition von Nierenversagen ab intermittierender Dialysepflichtigkeit und forcierter Diurese bis zum Wiedereinsetzen der eigenen Nierentätigkeit ein zwischen den beiden oben zitierten liegendes, zufriedenstellendes Ergebnis (7,8 %).

4.3.2.5 Sonstige Komplikationen

Die Komplikationen wie strukturelles Klappenversagen, nichtstrukturelle Klappendysfunktion und embolische Ereignisse wurden in die Untersuchung der Vollständigkeit halber aufgenommen, können aber in dem kurzen Zeitraum bis zur Verlegung bzw. Entlassung nicht richtig beurteilt werden. Sie sind eher Maßstäbe zur Langzeit-

tauglichkeit einer Prothese, die nicht das Ziel dieser Untersuchung war. Ein Vorteil der gerüstfreien Klappen im Bezug auf die Thrombenentstehung könnte die Freiheit des Ausflusstraktes von thrombogenem Material sein.

4.4 Hämodynamik

Zur Betrachtung und Beurteilung der postoperativen Hämodynamik einer Klappenprothese spielen vor allem die transvalvulären Gradienten und Flussgeschwindigkeiten sowie die Regurgitation über dem Klappenersatz und die effektive Klappenöffnungsfläche eine Rolle.

4.4.1 Hämodynamische Überlegenheit gerüstfreier Prothesen gegenüber Gerüstprothesen

In vielen Studien konnte mittlerweile die hämodynamische Überlegenheit der gerüstfreien Klappen über die Prothesen mit Gerüst gezeigt werden [Dumesnil 1998, Jin 1996, Pibarot 1999, Walther 1999]. Dies beruht sicherlich darauf, dass durch den Wegfall des sperrigen Klappengerüsts und des Nahtringes ein entscheidendes, den Fluss behinderndes, obstruktives Element entfernt wird. Hämodynamisch kommt diese Elimination dem Einsatz einer verhältnismäßig größeren Prothese gleich. Stacchino und Kollegen wiesen bei in-vitro Versuchen nach, dass die transvalvulären Gradienten einer gerüstfreien Klappe denen einer 4 mm größeren Gerüstprothese entsprachen. Der Durchmesser der Innenseite war bei diesen Messungen 2 mm größer als der der Gerüst-Klappen gleicher Größe [Stacchino 1995]. Im Übrigen scheint auch die Haltbarkeit der Bioprothesen durch den Nahtring und das Gerüst dieser Prothesentypen negativ beeinträchtigt zu sein, indem sich die Biegebeanspruchung der kommissurennahen Taschenklappenanteile verstärkt. So kann es zu Rissen und Deformationen der Kommissurenstützen und damit zu einer veränderten Klappengeometrie kommen [Schoen 1986, Thubrikar 1983]. In der Literatur werden die Zahlen für ein primäres Klappenversagen mit 20 % nach 10 Jahren für die Schweinebioprothesen mit Gerüst angegeben [Magilligan 1983].

4.4.2 Supraannulärer Sitz und Einfluss des Materials auf die Hämodynamik

Ähnlich dem hämodynamischen Vergleich der Gerüstprothesen mit den gerüstfreien Klappen verhält es sich mit dem Vergleich zwischen der intraannulären und der supraannulären Implantation der gerüstfreien Prothesen.

Für ein verbessertes Flussprofil nach Implantation ist die supraannuläre Positionierung der Prothese von großer Wichtigkeit (siehe Abbildung 3). Diese Position verhindert eine Obstruktion des Flusses durch in die linksventrikuläre Ausflussbahn ragendes Material und so verursachte höhere postoperative Gradienten. So wird ein laminarer Fluss des Blutes vom linken Ventrikel in die Aorta ohne Bildung von Turbulenzen ermöglicht, was sich wiederum positiv auf die Gradienten auswirkt [Repossini 2005, Stacchino 1995]. Durch die Implantationstechnik mit der Verknotung der Nähte auf der Außenseite der Aorta bleibt der Ausflusstrakt frei von fremdem Material. Dies kommt praktisch ebenfalls der Implantation einer größeren Prothese gleich [Qicai 2006]. Badano und Kollegen berichten in einer Untersuchung von bis zu 58 % erniedrigten Gradienten und einer um 23 % größeren effektiven Klappenöffnungsfläche im Falle einer supraannulären Implantation der Klappen [Badano 2006]. Auch bei Hvass und Kollegen, die 200 konsekutiven Patienten eine O'Brien-Klappe implantierten, zeigten sich signifikante Unterschiede in der Häufigkeit niedriger postoperativer Gradienten (≤ 10 mmHg) zugunsten der supraannulären Position der Prothese. Die effektive Klappenöffnungsfläche war hier im Vergleich zum intraannulären Sitz ebenfalls größer [Hvass 1997].

Die Dynamik der Aortenwurzel wird einerseits durch die supraannuläre, subkoronare Implantation erhalten und andererseits durch das weiche biegsame Material gefördert [Pibarot 1999, Reichenspurner 1995]. Der native gesunde Aortenklappenannulus ist während des Herzzyklus nicht fixiert und während der isovolumetrischen Anspannungsphase des Myokards asymmetrischen Dehnungsbewegungen unterworfen. In der frühen Systole öffnet sich der Annulus zunächst im Bereich der Kommissuren, was in einer Studie mit pädiatrischer Population eine 18-prozentige Steigerung der Klappenöffnungsfläche bewirkte [Sievers 1983]. Nach Exzision der Klappe und vollständiger Entkalkung des Annulus ist dieser wieder mit einem gesunden nativen Annulus vergleichbar. Durch das Fehlen von prothetischem Material und dem supraannulären Sitz der Prothese wird der Annulus nicht wie bei mechanischen

Klappenersätzen, Bioprothesen oder intraannulär implantierten gerüstfreien Klappen fixiert, sondern kann sich den Öffnungsbewegungen besser anpassen, wie O'Brien in einer Studie in der Magnetresonanztomographie für die Cryolife O'Brien gerüstfreie Prothese nachweisen konnte [O'Brien 2005, Pibarot 1999].

4.4.3 Gradienten

Die postoperativen hämodynamischen Gradienten dieser Untersuchung waren durchaus zufriedenstellend. Der mediane Spitzengradient über der Aortenklappe betrug 14,3 mmHg und der mediane mittlere Gradient 7,2 mmHg. In Studien für die Vorgängerklappe lagen die postoperativen Gradienten zum Zeitpunkt der Entlassung bei $10,6 \pm 7,6$ mmHg für den mittleren Gradienten und bei $15,7 \pm 10,6$ mmHg für den Spitzengradienten [Westaby 1999]. Bei Gegouskov und Kollegen hatten die Patienten bei Entlassung einen mittleren Gradienten von $9,7 \pm 7,3$ mmHg und einen Peak-Gradienten von $20,6 \pm 5,9$ mmHg [Gegouskov 2003]. Hier wurden im Vergleich eine verhältnismäßig größere Anzahl kleiner Klappengrößen eingesetzt, was die etwas höheren Werte erklärt.

Bei weiteren Studien mit der Vorgängerklappe rangierte der mittlere Gradient um den Wert 10,5 mmHg und der Peak-Gradient zwischen 15 und 20 mmHg [Bonacchi 2002, Grubitzsch 2005].

Bei der ebenfalls supraannulären O'Brien Prothese lag der durchschnittliche mittlere Gradient für eine 23 mm-Klappe bei Entlassung bei $7,5 \pm 0,7$ mmHg und für eine 25 mm-Klappe bei $8,5 \pm 0,7$ mmHg [Hvass 1998].

4.4.4 Beurteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion

Die frühen postoperativen Gradienten sind nicht nur von der Klappe abhängig, sondern werden auch durch andere Umstände, wie Ventrikelfunktion, subaortale Muskelobstruktion, Reste der Hämodilution und einen gesteigerten Auswurf des Herzens beeinträchtigt. Man erwartet nach Aortenklappenersatz vor allem bei präoperativ erniedrigter linksventrikulärer Ejektionsfraktion einen Anstieg im postoperativen Verlauf. In der vorliegenden Untersuchung war sie gegenüber der präoperativen leicht erniedrigt, was aber keine statistische Signifikanz erzielte. In

Studien mit der Vorgängerprothese konnte eine langsame, zwar nicht statistisch relevante, aber dennoch konstante postoperative Steigerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion im Laufe der Zeit gezeigt werden [Bonacchi 2002, Gegouskov 2003, Grubitzsch 2005]. So konnte in einer Studie mit der Pericarbon-Freedom-Klappe zwar kein signifikanter, aber doch ein Anstieg der durchschnittlichen linksventrikulären Ejektionsfraktion der Patienten von $51,3 \pm 8,9$ % vor der Entlassung auf $55,1 \pm 7,8$ % sechs Monate nach Entlassung gemessen werden [Bonacchi 2002].

4.4.5 Beurteilung der Regurgitation

Das korrekte Ausmessen und die anschließende Implantation der geeigneten Prothesengröße („Sizing“), wie in Kapitel 2.2.3 beschrieben, ist außerordentlich wichtig, da es sonst zu mangelhafter Koaptation der Klappentaschen und in Folge dessen zu zentraler Regurgitation kommen kann, die auf eine Asymmetrie der Klappe in situ hinweist. Diese Gefahr besteht besonders bei nicht korrekter Ausrichtung der Kommissuren, beispielsweise bei bikuspid angelegten Klappen, und Erweiterung des sinotubulären Überganges. Aufgrund der Ausschlusskriterien mit Ausschluss von Patienten mit übermäßiger Ektasie der Aorta ascendens sowie Patienten mit kongenital bikuspid angelegten Klappen (siehe Kapitel 2.4) litten unsere Patienten vornehmlich an einer kalzifizierten Aortenklappe, die aber trikuspid und symmetrisch angelegt war; dies verringerte die Gefahr von vornherein.

Bei In-vitro Tests, bei denen eine kleinere Prothese eingesetzt wurde, zeigten sich bei Implantation einer kleineren Prothese („Undersizing“) negative Effekte auf die transvalvulären Druckgradienten und das Regurgitationsvolumen, das vor allem durch schlechte Taschenkoaption gesteigert wurde [Stacchino 1995]. Wenn also das „Sizing“ der Prothese sorgfältig und korrekt erfolgt, kann eine postoperative Regurgitation unwahrscheinlicher gemacht werden.

Die Sorge, dass die Aortenwand zu schwach sei, um die Prothese dort zu fixieren, konnte in Untersuchungen widerlegt werden, bei denen nur minimale Raten an trivialer, paravalvulärer Regurgitation zu messen waren [Hvass 1997]. Auch in der vorliegenden Untersuchung konnte diese Sorge nicht bestätigt werden: in der postoperativen echokardiographischen Untersuchung war kein Fall von paravalvulärer Regurgitation nachweisbar.

4.4.6 Beurteilung der effektiven Klappenöffnungsflächenindices

Ein weiterer, wichtiger Faktor zur Beurteilung der Hämodynamik einer Prothese ist die effektive Klappenöffnungsfläche und ihr Index. Wie die Gorlin-Gleichung vorgibt, sind die transvalvulären Gradienten maßgeblich von zwei Faktoren abhängig. Zum einen werden sie durch den transvalvulären Fluss, der eng mit dem Schlagvolumen zusammenhängt, zum anderen durch die effektive Klappenöffnungsfläche bestimmt. Wenn die effektive Öffnungsfläche der zu implantierenden Prothese kleiner als die einer normalen nativen menschlichen Klappe ist, ergibt sich, wie Rahimtoola bereits vor knapp 30 Jahren erstmals definierte, ein Prosthesis-Patient-Mismatch [Rahimtoola 1978]. Wichtig ist, dass die effektive Klappenöffnungsfläche auf die Körperoberfläche des Patienten bezogen angegeben wird, also als Index. Ein Prosthesis-Patient-Mismatch kann seine Ursache in der Implantation von einer zu kleinen Prothese im Verhältnis zur Körpergröße des Patienten haben, die sich oftmals aus einem durch Kalzifikationen und linksventrikulärer Hypertrophie verringerten Annulusdurchmesser ergibt. Die Langzeitsterblichkeit scheint durch das Vorliegen eines Prosthesis-Patient-Mismatch nicht beeinträchtigt zu sein [Blackstone 2003, Hanamaya 2002, Pibarot 2001], während die operative Mortalität sich hingegen in einigen Untersuchungen erhöht zeigte [Blackstone 2003, Hanamaya 2002].

Im Allgemeinen ist durch den supraannulären Sitz und das gerüstlose Design der Freedom-Solo-Prothese die Gefahr, eine zu kleine Prothese einzusetzen, geringer und so das Auftreten eines postoperativen Prosthesis-Patient-Mismatch unwahrscheinlicher (siehe 4.4.1 und 4.4.2). Gelsomino et al. berichten in einer Studie mit Patienten mit kleiner Aortenwurzel (Annulus intraoperativ gemessen ≤ 21 mm), denen eine Cryolife-O'Brien-gerüstfreie-Prothese in supraannulärer Position implantiert wurde, zwar in 22,2 % der Fälle von einem Prosthesis-Patient-Mismatch bei Entlassung, aber von keinem Fall in der 1-Jahres-Nachsorgeuntersuchung [Gelsomino 2002].

Vor allem bei Patienten mit im Verhältnis zu ihrer Körperoberfläche kleiner Aortenwurzel ist die Gefahr eines Prosthesis-Patient-Mismatch gegeben [Rahimtoola 1978]. Bei diesen Patienten empfiehlt sich daher die Implantation einer supraannulären gerüstfreien Prothese besonders.

Die Ergebnisse, die in der vorliegenden Untersuchung ermittelt wurden, waren durchweg zufriedenstellend; kein Patient hatte rechnerisch einen zu niedrigen effektiven Klappenöffnungsflächenindex.

Im Zusammenhang damit sei allerdings erwähnt, dass die geometrische Klappenöffnungsfläche, so wie sie in dieser Untersuchung verwendet wurde, sich schwer mit dopplerechokardiographisch ermittelten Werten vergleichen lässt, da die echokardiographisch bestimmten effektiven Klappenöffnungsflächenindices immer etwas niedriger als die geometrisch errechneten ausfallen [Badano 2006].

Nach Pibarot und Kollegen stellt die geometrische Klappenöffnungsfläche nicht den idealen Parameter zur Vorhersage eines Prosthesis-Patient-Mismatch dar, da sie auf der Errechnung des inneren Durchmessers der Prothese beruht und somit von einer zirkulären Öffnung der Klappe ausgegangen wird. In vivo sei dies mit den Klappensegeln, die einen Teil der Öffnungsfläche einnehmen, allerdings nicht der Fall [Pibarot 2001]. So würde sie größer eingeschätzt als sie in vivo tatsächlich ist. Es besteht aber ein Unterschied im Öffnungsverhalten der Schweineklappen, von denen in der oben zitierten Studie ausgegangen wird, und dem der Perikardklappen. Die letzteren öffnen sich schlagartig und praktisch vollständig im Gegensatz zur verzögerten und unvollständigen Öffnung der Schweineklappen [Jin 2001]. Pibarot und Kollegen empfehlen weiterhin die Verwendung einer projizierten Klappenöffnungsfläche, die durch Referenzwerte aus früheren Untersuchungen mit der entsprechenden Prothese gewonnen wurden [Pibarot 2001]. Dies mag rechnerisch wohl die korrektesten Werte und bessere Prognosen für spätere hohe Gradienten und Fälle von Patient-Prosthesis-Mismatch ergeben ($r = 0,77$ projizierte effektive Klappenöffnungsfläche vs. $r = 0,32$ geometrisch ermittelte Klappenöffnungsfläche), allerdings gibt es für viele Prothesen, wie auch die Freedom-Solo noch nicht genügend Werte und diese unterliegen wie die geometrisch errechnete Klappenöffnungsfläche einer Streuung und sind flussabhängig [Blackstone 2003, Pibarot 2001]. So zeigten Badano und Kollegen, dass eine echokardiographische Unterschätzung des Durchmessers des linksventrikulären Ausflusstraktes um 10 % einer konsekutiven Unterschätzung der effektiven Klappenöffnungsfläche um 20 % gleichkommt [Badano 2006].

4.4.7 Folgen eines Prosthesis-Patient-Mismatch

Del Rizzo zeigte einen Zusammenhang zwischen dem postoperativen effektiven Klappenöffnungsflächenindex und dem linksventrikulären Massenindex. 3 Jahre nach der Operation war die linksventrikuläre Masse bei den Patienten mit einem effektiven Klappenöffnungsflächenindex über $0,8 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ auf 76,3-78,8 % der Ausgangsmasse zurückgegangen, während bei Patienten mit einem Klappenöffnungsflächenindex unter $0,8 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ immer noch 95,5 % der Ausgangsmasse vorhanden waren [Del Rizzo 1999].

Die Folge eines Prosthesis-Patient-Mismatches oder ungünstiger Flusseigenschaften, wie sie bei mechanischen Klappentypen und Gerüstprothesen existieren, kann ein sogenannter Residualgradient sein, der zusammen mit dem ungünstigen Flussprofil einen negativen Einfluss auf die Langzeitergebnisse ausübt. Er ist vermutlich der treibende Faktor für eine andauernde linksventrikuläre Hypertrophie beziehungsweise für ihre inkomplette Rückbildung nach Aortenklappenersatz, die größtenteils in den ersten 2 Jahren nach Aortenklappenersatz stattfindet [Del Rizzo 1999, Raja 2006]. Zusätzlich kann ein bleibender transvalvulärer Gradient auch eine postoperative interstitielle Fibrosierung verursachen [Orsinelli 1993]. Mit der so verschlechterten suboptimalen linksventrikulären Leistung ist eine höhere Langzeitsterblichkeit und eine verminderte Lebensqualität verbunden [He 1995, Levy 1990, Westaby 1998].

Einige randomisierte Studien konnten den gerüstfreien Prothesen im Gegensatz zu den Gerüst-Bioprothesen einen signifikant höheren Rückgang der linksventrikulären Masse nach 6 Monaten nachweisen [Jin 1996, Walther 1999]. Cohen hingegen fand in einer prospektiven randomisierten Studie nach einem Jahr keinen Unterschied der transvalvulären Gradienten und der linksventrikulären Masse zwischen gerüstfreien und Bioprothesen mit Gerüst [Cohen 2002]. Diese divergierenden Ergebnisse können, wie Raja in seiner Metastudie darlegt, auch durch die verbesserten Eigenschaften der Gerüstprothesen der zweiten und dritten Generation begründet sein [Raja 2006]. Zudem können diese Ergebnisse auch durch den späteren Untersuchungszeitpunkt von 12 statt 6 Monaten erklärt werden.

In den Nachsorgeuntersuchungen mit der Pericarbon-Freedom-Prothese (Vorgängerprothese) ergab sich wie bei vielen anderen gerüstfreien Prothesen mit fortschreitender

Zeit ein konsequentes Absinken der Gradienten und der linksventrikulären Masse [Gegouskov 2003, Hvass 1998, Kappetein 2001, Westaby 1999].

Wie sich der Langzeitverlauf der Freedom-Solo-Prothese entwickelt, muss durch noch ausstehende Langzeituntersuchungen geklärt werden.

4.5 Ausblick

David und Kollegen wiesen in einer nicht randomisierten, fall-kontrollierten Studie bei Empfängern von gerüstfreien Klappen eine gesteigerte Überlebensrate gegenüber Empfängern von Gerüst-Bioprothesen nach (93 % für gerüstfreie Klappen vs. 86 % für Gerüstklappen) [David 1998]. Auch Westaby und Kollegen wiesen ihren durchweg über 65 Jahre alten Patienten, die eine gerüstfreie Prothese implantiert bekommen hatten, im 5-Jahres-Follow-Up bessere Langzeitergebnisse in Bezug auf klappenbezogene Komplikationen und Überlebensraten nach [Westaby 2000]. Es stellt sich weiterhin die Frage, ob die relativ schlechte 10-Jahresüberlebensrate vor allem bei Patienten unter 65 Jahren von 50-66 % für Gerüstbioprothesen [Hammermeister 2000, He 1995], die hauptsächlich durch strukturelles Klappenversagen und konsekutive risikoreiche Reoperationen bei jüngeren Patienten hervorgerufen wurde, bei den gerüstlosen Prothesen geringer ausfallen wird, und sich die gerüstfreien Klappen als Ersatz für mechanische Klappen mit langer Haltbarkeit anbieten können. Ob ein wirklicher Langzeit-Überlebensvorteil für die Patienten mit gerüstfreien Prothesen existiert, wird sich wohl erst in den nächsten Jahren beurteilen lassen, wenn genügend Langzeitergebnisse vorliegen.

Zum heutigen Stand lässt sich festhalten, dass die gerüstfreien Bioprothesen mit ihren hervorragenden hämodynamischen Eigenschaften und den akzeptablen Komplikations- und Mortalitätsraten, die sich auch in dieser Untersuchung bestätigten, die ideale Prothese für Patienten über 65 Jahre darstellt, da hier das Vorkommen von struktureller Klappendysfunktion sicherlich auch aufgrund der kürzeren noch verbleibenden Lebenserwartung sehr niedrig ist und eine bei mechanischem Klappenersatz notwendige Antikoagulationstherapie, die die Blutungsrate steigert, vermieden werden kann [Rahimtoola 2003].

4.6 Limitationen

4.6.1 Studiendesign

Diese Studie ist nicht randomisiert. Da die Ausschlusskriterien für den Einsatz einer Freedom-Solo-Prothese streng gestellt waren und sein müssen, kann so nur ein bestimmtes Patientenkollektiv beurteilt werden, das nicht repräsentativ für alle Aortenklappenersatzpatienten sein kann. So kann keine Aussage getroffen werden, ob die Prothese beispielsweise auch für jüngere Patienten oder für solche mit florider Endokarditis geeignet wäre.

Es wurde auch ein vergleichsweise kleines Patientenkollektiv untersucht, was sich durch die Neuheit der Prothese (erst seit Juni 2004 auf dem Markt) erklärt.

Ausserdem fehlt eine Kontrollgruppe, um einen gültigen Vergleich mit anderen gerüstfreien Prothesen ziehen zu können.

Diese Untersuchung hatte nur die unmittelbar postoperativen Ergebnisse nach Aortenklappenersatz mit der Freedom-Solo-Prothese zum Ziel. Um aber die Haltbarkeit und die Überlebensrate der Patienten akkurat beurteilen zu können, sind Langzeituntersuchungen notwendig. Diese waren zum Zeitpunkt der Fertigstellung der vorliegenden Untersuchung noch nicht in ausreichendem Maße verfügbar, werden aber den Gegenstand weiterer Studien bilden.

4.6.2 Echokardiographische Daten

Es wurden nur echokardiographische Daten in Ruhe gewonnen und nicht unter Belastung, da die postoperative Untersuchung kurz nach der Operation stattfand, und die Patienten somit noch nicht in ausreichendem Maße belastbar waren.

Wie in der Diskussion bereits erläutert erfolgte die Bestimmung der effektiven Klappenöffnungsfläche nur präoperativ echokardiographisch; postoperativ wurde sie über den internen geometrisch errechneten Durchmesser der Prothese bestimmt.

4.7 Schlussfolgerung

Trotz dieser Limitationen ließen sich zufriedenstellende frühe postoperative Ergebnisse feststellen.

1. Das Patientenkollektiv, bei dem die Freedom-Solo-Prothese implantiert wurde, zeigte ein hohes Durchschnittsalter und wies dadurch naturgemäß ein erhöhtes Risiko für eine Operation auf. In diesem Alter spielen Themen wie die Langzeit-haltbarkeit einer Prothese im Gegensatz zu den unmittelbar postoperativen Komplikationen, die sich entwickeln können, eine wohl eher untergeordnete Rolle.
2. Die durch die einfache Implantation und Befestigung der Prothese deutlich verkürzten Operations- und Ischämiezeiten tragen zu einer besseren Anwendbarkeit bei diesem Patientenkollektiv bei und erleichtern die Entscheidung zu einem solchen Eingriff.
3. Die operative Mortalität lag unter dem präoperativ für das Patientenkollektiv berechneten Risiko und im unteren Drittel der allgemein für den Aortenklappen-ersatz angegebenen Werte. Auch die Anzahl der frühen postoperativen Komplikationen war akzeptabel. Dennoch muss natürlich an einer weiteren Minimierung des Operationsrisikos gearbeitet werden.
4. Die frühen postoperativen hämodynamischen Ergebnisse waren durchweg zufriedenstellend. Es fielen niedrige postoperative Gradienten sowie niedrige Regurgitationsraten auf.

Es ließ sich also feststellen, dass die gerüstfreien Bioprothesen mit ihren hervorragenden hämodynamischen Eigenschaften und den akzeptablen Komplikations- und Mortalitätsraten, die sich auch in vorliegender Untersuchung bestätigten, die ideale Prothese für Patienten über 65 Jahre darstellt, da hier das Vorkommen von struktureller Klappendysfunktion sicherlich auch aufgrund der kürzeren noch verbleibenden Lebenserwartung sehr niedrig ist, und eine bei mechanischem Klappenersatz notwendige Antikoagulationstherapie, die die Blutungsrate steigert, vermieden werden kann [Rahimtoola 2003].

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hat sich zum Ziel genommen, bei einer neuen gerüstfreien biologischen Rinder-Perikard-Prothese mit vereinfachter Implantationstechnik, der Freedom-Solo-Prothese,

1. das Patientenkollektiv, welches die Prothese erhielt,
2. die Operationszeiten sowie die Benutzerfreundlichkeit,
3. die frühe postoperative Mortalität sowie Komplikationen und
4. die frühen postoperativen hämodynamischen Ergebnisse zu untersuchen.

Zu diesem Zweck wurden in einer prospektiven Anwendungsbeobachtung insgesamt 103 konsekutive Patienten eines Operateurs erfasst, die im Zeitraum von Juni 2004 bis April 2006 einen Aortenklappenersatz mit der Freedom-Solo-Prothese erhielten.

Es ergab sich ein Durchschnittsalter der Patienten von $76,5 \pm 6,9$ Jahren.

80,6 % der Patienten zeigten eine isolierte Aortenklappenstenose als Vitium, bei 19,4 % lag ein kombiniertes Aortenvitium vor. Als häufigste Begleiterkrankungen zeigten sich erwartungsgemäß arterielle Hypertonie (89,3 %), Hyperlipoproteinämie (65 %), begleitende koronare Herzkrankheit (47,6 %) und Diabetes mellitus (37,9 %). Der logistische EUROSCORE zur präoperativen Kalkulation der zu erwartenden operativen Mortalität lag bei 9,2 %.

Die Zeiten an der extrakorporalen Zirkulation und die Aortenabklemmzeiten waren mit einem Median von 58 bzw. 41 Minuten sehr niedrig. Bei isolierten Eingriffen an der Aortenklappe waren diese Zeiten erwartungsgemäß signifikant niedriger als bei den bei 45,6 % der Patienten durchgeführten kombinierten Eingriffen (Aortenabklemmzeit 38 Minuten vs. 60 Minuten, $p < 0,05$).

Diese niedrigen Ischämiezeiten, die durch die vereinfachte Implantationstechnik mit einer fortlaufenden Nahtreihe und die vergleichsweise einfache Handhabung der Prothese bedingt sind, wirken sich auch auf die operative Mortalität aus. Diese lag mit 3,9 % und ohne Prothesen-bedingten Sterbefall im unteren Drittel der allgemein für den Aortenklappenersatz angegebenen Mortalität von 3,5 – 10 % und weit unter dem präoperativ ermittelten Risiko (s. o.).

Die häufigste postoperative Komplikation war ein vorübergehendes Vorhofflimmern bei 55 Patienten (53,3 %), das aber bei 43 der Patienten vor Entlassung behoben werden konnte. Nur bei einem Patienten erfolgte eine dauerhafte Schrittmacherimplantation aufgrund AV-Block III°. Neurologische Komplikationen traten in 3,9 %, ein

Nierenversagen mit vorübergehender Dialysepflichtigkeit in 7,8 % auf. Prothesenendokarditis, Klappenthrombosen, strukturelles Klappenversagen sowie nichtstrukturelle Prothesendysfunktion traten in dieser frühen postoperativen Periode in keinem Fall auf.

Sowohl prä- als auch postoperativ wurde eine echokardiographische Untersuchung über der Aortenklappe durchgeführt. Der präoperative Median des maximalen transvalvulären Druckgradienten (p_{\max}) betrug 77,9 mmHg, der des mittleren transvalvulären Druckgradienten (p_{mean}) 45,1 mmHg. Postoperativ verringerten sich die Werte auf 14,3 mmHg (p_{\max}) bzw. 7,1 mmHg (p_{mean}).

Präoperativ erfolgte zusätzlich die echokardiographische Bestimmung des effektiven Klappenöffnungsflächenindex (EOAI). Postoperativ wurde dieser mittels der geometrischen Klappenöffnungsfläche berechnet. Der durchschnittliche EOAI stieg von $0,64 \pm 0,24 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ präoperativ auf $2,99 \pm 0,46 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ postoperativ.

Die guten hämodynamischen Ergebnisse der Prothese sind wohl zum größten Teil auf ihren supraannulären Sitz, der die Implantation einer verhältnismäßig größeren Prothese erlaubt und zusammen mit dem weichen Material eine dynamischen Öffnungsbewegung im Annulus zulässt, zurückzuführen.

Obwohl für die relativ neue Prothese Langzeitergebnisse in Bezug auf Haltbarkeit, Hämodynamik, Mortalität und Komplikationen noch nicht vorliegen, zeigen die in dieser Untersuchung ermittelten Ergebnisse eine sichere Implantation der Prothese mit kurzen Ischämiezeiten, guter Handhabung für den Operateur, einer sehr niedrigen operativen Sterblichkeit und einer geringen Zahl an frühen postoperativen Komplikationen. Zusammen mit den sehr guten hämodynamischen Ergebnissen spricht dies vor allem bei älteren Patienten, bei denen die Langzeithaltbarkeit der Prothese vor dem unmittelbaren Operationsrisiko eher in den Hintergrund tritt, für einen risikoarmen und für seine Verhältnisse unkomplizierten Einsatz der Prothese.

6 Quellenverzeichnis

Akar AR, Szafranek A, Alexiou C et al.: Use of stentless xenografts in the aortic position: determinants of early and late outcome. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1450-1458.

Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC et al.: Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Surg* 1997; 226: 501-513.

Badano LP, Zamorano JL, Pavoni D et al.: Clinical and hemodynamic implications of supra-annular implant of biological aortic valves. *J Cardiovasc Med* 2006; 7: 524-532.

Barmeyer, J: Die Aortenstenose. In: Barmeyer J: Das kardiologische Gutachten. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1998: 71-73.

Barrat Boyes BG, Lowe GB, Cole JB et al.: Homograft replacement for aortic valve disease. *Thorax* 1965; 20: 495.

Beholz S, Dushe S, Konertz W.: The Freedom Solo valve: Superior hemodynamic results with a new stentless pericardial valve for aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis* 2007; 16: 49-55.

Binet JP, Duran CG, Carpentier A et al.: Heterologous aortic valve transplantation. *Lancet* 1965,2: 1275-1278.

Blackstone EH, Crosgrove DM, Jamieson WR et al.: Prosthesis size and long-term survival after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 783-796.

Bloomstein LZ, Gielchinsky I, Bernstein AD et al.: Aortic valve replacement in geriatric patients: Determinants of in hospital mortality. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 597-600.

Bonacchi M, Giunti G, Prifti E et al.: Early postoperative outcome and hemodynamic performance of the Sorin Pericarbon stentless aortic valve. *J Heart Valve Dis* 2002; 11: 703-709.

Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, Edmunds LH et al.: ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/ AHA taskforce on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32 (5): 1486-1588.

Braunwald E., Valvular heart disease. In Braunwald E., Heart disease. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokio 1992: 1035-1048.

Bruckenberg E., Herzbericht 2005: Sektionsübergreifende Versorgungsanalyse der Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland.

Bucerius J, Gummert JF, Borger MA: Stroke after cardiac surgery: A risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 472-478.

Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A et al.: Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995, 59: 398-402.

Chambers J, Shah PM. Recommendation for the echocardiographic assessment of replacement heart valves. *J Heart Valve Dis* 1995; 4: 9-13.

Cohen G, Christakis GT, Joyner CD et al.: Are stentless valves hemodynamically superior to stented valves? A prospective randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 767-778.

David TE, Ropchan GC, Butnay JW: Aortic valve replacement with stentless porcine bioprostheses. *J Cardiac Surg* 1988; 3: 501-505.

David TE, Puschmann R, Ivanov J et al.: Aortic valve replacement with stentless and stented porcine valves: a case match study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 236-241.

Del Rizzo DF, Abdoh A, Cartier P et al.: Factors affecting left ventricular mass regression after aortic valve replacement with stentless valves. *Sem Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 11: 114-120.

Dumesnil JG, LeBlanc MH, Cartier PC: Hemodynamic features of the Freestyle aortic bioprosthesis compared with stented bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 130-133.

Edmunds H, Clark RE, Cohn LH et al.: Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 932-935.

Erdogan HB, Kayalar N, Ardal H et al.: Riskfactors for requirement of permanent pacemaker implantation after aortic valve replacement. *J Card Surg* 2006; 21 (3): 211-215.

Edwards FH, Peterson ED, Coombs LP et al.: Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 885-92.

Ennker J, Florath I, Rosendahl U et al.: Perioperatives Mortalitäts- und Komplikationsrisiko nach biologischem Aortenklappenersatz bei älteren Patienten: ungestentete vs. gestentete Bioprothesen. *Z. Kardiol* 2001, 90; Suppl 6: VI/58-VI/68.

Ennker J, Rosendahl U, Ennker IC et al.: Die gerüstlose Freestyle-Bioprothese in älteren Patienten: Operatives Risiko und 7 Jahre Follow-up. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 2004; 18: 32-37.

Florath I, Rosendahl UP, Mortasawi A et al.: Current determinants of operative mortality in 1400 Patients requiring aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 75-83.

Gegouskov VA, Eckstein FS, Kipfer B et al.: Die Sorin Perikard-Bioprothese- eine Stentless Aortenklappe mit sehr guter hämodynamischer Leistung. *Swiss Surg* 2003; 9: 247-252.

Gelsomino S, Morocutti G, Frassani R et al.: Usefulness of the Cryolife O'Brien stentless supraannular aortic valve to prevent prosthesis-patient mismatch in the small aortic root. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1845-1851.

Gohlke H, **Gohlke-Bärwolf G**: In Roskamm H., Reindl H (Hrsg.): *Herzkrankheiten*. Springer 1989, Berlin, Heidelberg, New York.

Grabewöger M, Sider F, Fitzal F et al.: Impact of glutaraldehyde on calcification of pericardial bioprosthetic heart valve material. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 772-777.

Grossmann W: Profiles in valvular heart disease. In Grossmann W und Baum D (Hrsg.): *Cardiac Catheterization and Angiography*. 4th edition 1991, Philadelphia, Lea and Febiger.

Grubitzsch H, Linneweber J, Kossagk C et al.: Aortic valve replacement with new-generation stentless pericardial valves: Short term clinical and hemodynamic results. *J Heart Valve Dis* 2005; 14: 623-629.

Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG et al.: Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthesis valve: Final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1152-1158.

Hanamaya N, Christakis GT, Mallidi HR et al.: Patient prosthesis mismatch is rare after aortic valve replacement: Valve size may be irrelevant. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1822-1829.

Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ et al.: Partial and complete prosthesis in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960; 40: 744.

Hatle L, Angelsen BA, Tomsdal A: Non-invasive assessment of aortic stenosis by Doppler-ultrasound. *Br Heart J* 1980; 43: 284-292.

He GW, Acuff TE, Ryan WH et al.: Aortic valve replacement: Determinants of operative mortality. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1140-1146.

He GW, Grunkemeier GL, Gately HL et al.: Up to thirty-year survival after aortic valve replacement in the small aortic root. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1056-1062.

Hegreveas L, Hatle I: Aortic stenosis in adults- non-invasive estimation of pressure differences by continuous wave Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1985; 54: 396-404.

Hufnagel CA, Harvey WP, Rabil PJ et al.: Surgical correction of aortic insufficiency. *Surgery* 1954; 35: 673-683.

Hvass U, Chatel D, Assayag JM et al.: The stentless Bravo 300 aortic porcine xenograft: Supra-annular versus annular implantation. *Cardiovasc Surg*, 1997; 5: 220-224.

Hvass U, O'Brien MF: The stentless Cryolife-O'Brien aortic porcine xenograft: A five year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 134-138.

Hvass U. Posterior aortoventricular bleeding after aortic valve replacement with the stentless Cryolife-O'Brien valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 857-858.

Jaggers J, Chetham PM, Kinnard TL. Intraoperative prosthetic valve dysfunction by transesophageal echocardiography. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 755-757.

Jamieson WR, Edwards FH, Schwartz M et al.: Risk stratification for cardiac valve replacement. National cardiac surgery database. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 943-951.

Jin XY, Gibson DG, Yacoub MH, Pepper JR. Perioperative assessment of aortic homograft, Toronto stentless valve and stented valve in the aortic position. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 395-401.

Jin XY, Zhang ZM, Gibson DG: Effects of valve substitute on changes in left ventricular function and hypertrophy after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 683-690.

Jin XY, Westaby S: Pericardial and porcine stentless aortic valves: Are they hemodynamically different? *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 311-314.

Kappetein AP, Braun J, Baur J et al.: Outcome and follow-up of aortic valve replacement with the Freestyle stentless bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 601-608.

Köhler E, **Tataru MC**: Aorteninsuffizienz (a), Mitralinsuffizienz (b), Trikuspidalinsuffizienz (c). In Köhler E, Tataru MC: *Klinische Echokardiographie*. Thieme Verlag, New York 2001: a) 394-401, b) 462-470, c) 492-495.

Kolh P, Kerzmann A, Lahaye L et al.: Cardiac surgery in octogenarians. *Eur Heart J* 2001; 22: 1235-1243.

Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al.: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566.

Lund O, Erlandsen M: Changes in left ventricular function and mass during serial investigations after valve replacement for aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2000; 9: 583-593.

Magilligan DJ, Lewis JW, Stein PD et al.: Decreasing incidence of porcine Bioprosthetic degeneration. In: Cohn LH, Gallucci V (Hrsg.): *Cardiac Bioprostheses*, Yorke medical books, NY, 1983: 559.

Maqsood ME, Khalid AO, Manjoi B et al.: Does the type of prosthesis influence the incidence of permanent pacemaker implantation following isolated aortic valve replacement. *Heart Surg Forum* 2005; 8 (6): E396-E400

Maqsood E, Khalid U: The bioprosthesis type and size influence the postoperative incidence of permanent pacemaker implantation in patients undergoing aortic valve surgery. *J Intervent Cardiac Electrophysiol* 2006; 15: 113-118.

Martinovic I, Everlin M, Farah I et al.: Midterm results after aortic valve replacement with a stentless bioprosthesis aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 198-203.

Mediratta N, Sosnowski W, Galinanes M: Posterior aortoventricular bleeding after supra-annular stentless aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 1031-1032.

Mosteller RD: Simplified calculation of body surface area. *N Engl J Med* 1987; 317: 1098-1099.

O'Brien MF, Clarebrough JK: Heterograft aortic valve replacement. *Lancet*; 1967; 29; 1: 929- 930.

O'Brien MF: The Cryolife- O'Brien composite aortic stentless xenograft: Surgical technique of implantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 410-413.

O'Brien MF, Gardner M, Garlick B et al.: CryoLife-O'Brien Stentless Valve: 10-Year Results of 402 Implants. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 757-766.

Orsinelli D, Aurigemma G, Battista S et al.: Left ventricular hypertrophy and mortality after aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1679-1683.

Otto CM, Pearlman AS, Gordon CL et al.: Simplification of the Doppler continuity equation for calculating aortic valve area. *J Am Soc Echo* 1988; 1: 155-157.

Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR et al.: Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc* 1987; 62 (2): 119-123.

Pibarot P, Dumesnil J, Jobin J et al.: Hemodynamic and physical performance during maximal exercise in patients with an aortic bioprosthetic valve. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1606-1617.

Pibarot P, Dumesnil JG, Cartier PC et al.: Patient-prosthesis mismatch can be predicted at the time of operation. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 265-268.

Qicai H, Zili C, Zhengfu H et al.: Continuous suture technique in aortic valve replacement. *J Card Surg* 2006; 21: 178-181.

Rahimtoola SH: The problem of valve Prosthesis-Patient Mismatch. *Circulation* 1978; 58 (1): 20-24.

Rahimtoola SH: Choice of prosthetic heart valve for adult patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 893-904.

Raja SG, MacArthur KJ, Pollock J: Impact of stentless aortic valves on left ventricular function and hypertrophy: Current best available evidence. *J Card Surg* 2006; 21: 313-319.

Reichenspurner H, Weinhold C, Nollert G et al.: Comparison of porcine biological valves with pericardial valves- a 12 year experience with 1123 bioprosthesis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 43: 19-26.

Repossini A, Kotelnikov I, Bouchikhi R et al.: Single suture line placement of a pericardial stentless valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 1265-1269.

Richards KL, Cannon SR, Miller JF et al.: Calculation of the aortic valve area by Doppler echocardiography: A direct application of the continuity equation. *Circulation* 1986; 73: 964-969.

Roques F, Nashef SA, Michel P et al.: Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational base of 19030 patients. *Eur J Cardio Thorac Surg* 1999; 15: 816-823.

Ross DN. Replacement of the aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet* 1967; 2: 956.

Rubay JE, El Khoury G, Buche M: Aortic valve replacement with the stentless bovine pericardial valve: early experience with the Sorin valve in Stentless Bioprostheses, Second edition, edited by Huysmans HA, David TE, Westaby S., Isis Medical Media, 1997.

Schoen FJ, Cohn LH: Explant analysis of porcine bioprosthetic heart valves: modes of failure and stant creep. Bodnar, E, Yacoub M (Hrsg.) Biologic and bioprosthetic valves. Yorke Medical Books, NY 1986: 356.

Scott WC, Miller C, Haverich A et al.: Determinants of operative mortality for patients undergoing aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 89: 400-413.

Sidiropoulos A, Hotz H, Tschesnow J, Konetz W: Stentless porcine bioprostheses for all types of aortic root pathology. Eur J Cardio Thorac Surg 1997; 11: 917-921.

Sievers HH, Lange PE, Bernhard A: Implantation of a xenogenic stentless aortic bioprosthesis. First experience. J Thorac Cardiovasc Surg 1980, 33: 225-226.

Sievers HH, Onnasch DG, Lange PE et al.: Dimensions of the Great Arteries, Semilunar Valve Roots and Right Ventricular Outflow Tract during Growth: Normative Angiocardiographic Data. Pediatr Cardiol 1983; 4: 189-196.

Stacchino C, Bona G, Rinaldi S, Vallana F: Design and performance characteristics of the Pericarbon stentless valve. J Heart Valve Dis 1995; 4: 102-105.

Stacchino C, Bona G, Bonetti F et al.: Detoxification Process for glutaraldehyde-treated bovine pericardium: Biological, chemical and mechanical characterization. J Heart Valve Dis 1998; 7: 190-194.

Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al.: Clinical factors associated with aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol 1997, 29 (3): 630-634.

The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass.: Little, Brown&Co 1994: 253-256.

Thubrikar M, Deck JD, Aouad J: Role of mechanical stress in calcification of aortic bioprosthetic valves. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 86: 115-125.

Tseng E, Chieh A, Cameron D et al: Aortic valve replacement in the elderly. Risk factors and longterm results Ann Surg 1997; 225 (6): 793-804.

Walther T, Falk V, Langebartels G et al.: Regression of left ventricular hypertrophy after stentless versus conventional aortic valve replacement. Sem Thorac Cardiovasc Surg 1999; 11 (4): 18-21.

Westaby S, Huysmans HA, David TE: Stentless aortic bioprostheses: Compelling data from the second international Symposium. Ann Thorac Surg 1998; 65: 235-240.

Westaby S, Jin XY, Vaccari G et al.: The Sorin stentless pericardial valve: Implant technique and hemodynamic profile. Sem Thorac Cardiovasc Surg 1999; 11 (4): 62-68.

Westaby S, Horton M, Jin XY et al.: Survival advantage of Stentless Aortic Bioprotheses; *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 785-91.

Westaby S.: Implant technique for the Sorin stentless pericardial valve. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2001; 6 (2): 101-115.

7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn OA PD Dr. Sven Beholz, der mir mit seiner zuverlässigen Betreuung, seinen vielfältigen Ratschlägen und seinem fachkundigen Wissen sehr geholfen hat.

Für die Hilfe bei der Statistik und mit dem Programm SPSS danke ich Frau Tania Schink vom Institut für Biomathematik der Charité.

Für das Korrekturlesen danke ich Nina Lichtenstern und meinem Vater, Wolfgang von Wasielewski.

Lebenslauf

„Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.“

Erklärung an Eides Statt

„Ich, Natalia von Wasielewski, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Frühe postoperative Ergebnisse einer neuen gerüstfreien Perikardklappe zum Aortenklappenersatz“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift