

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

**DISSERTATION**

**Prospektiver, randomisierter Vergleich der  
MCRI On-X und Carbomedics Doppelflügelprothese  
für den mechanischen Aortenklappenersatz:  
postoperative Hämodynamik und klinische Ergebnisse**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marie-Luise Rogge  
aus Berlin

Gutachter:           1. Priv.-Doz. Dr. med. S. Beholz  
                          2. Prof. Dr. med. J. Bohm  
                          3. Priv. Doz. Dr. med C von Heymann

Datum der Promotion: 18.09.2009

**Danke Ert**

# Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Inhaltsverzeichnis.....  | 4  |
| 1 Einleitung .....   | 7  |
| 1.1 Ätiologie von Aortenklappenvitien.....                         | 7  |
| 1.1.1 Aortenklappenstenose .....                                   | 7  |
| 1.1.2 Aortenklappeninsuffizienz .....                              | 8  |
| 1.2 Mechanische Aortenklappenprothesen .....                       | 8  |
| 1.2.1 Ball-Käfig-Prothesen (Kugel-Käfig-Prothesen).....            | 8  |
| 1.2.2 Scheiben-Prothesen .....                                     | 9  |
| 1.2.3 Kippscheiben-Prothesen.....                                  | 9  |
| 1.2.4 Doppelflügel-Prothesen.....                                  | 9  |
| 1.3 Zielsetzung bei der Entwicklung von prothetischen Klappen..... | 10 |
| 1.4 Klappenprofil der zu vergleichenden Herzklappen.....           | 11 |
| 1.4.1 Carbomedics Standard Aortic valve.....                       | 11 |
| 1.4.2 On-X.....  | 12 |
| 1.4.2.1 Optimales Längen-Breiten Verhältnis.....                   | 12 |
| 1.4.2.2 Form .....   | 14 |
| 1.4.2.3 Supraannuläre Position des Nahtringes.....                 | 14 |
| 1.4.2.4 Verbesserter Öffnungsmechanismus.....                      | 14 |
| 1.5 Ziel der Studie .....  | 15 |
| 2 Material und Methoden .....                                      | 16 |
| 2.1 Aufbau der Studie.....   | 16 |
| 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....                             | 16 |
| 2.3 Untersuchungszeitpunkte und Datenerfassung .....               | 17 |
| 2.4 Klinische Evaluation des Patienten .....                       | 18 |
| 2.5 Operationsmethodik .....                                       | 18 |
| 2.5.1.1 Begleiteingriffe.....                                      | 19 |
| 2.6 Postoperatives Management und Antikoagulation.....             | 19 |
| 2.7 Methodik der Echokardiographie.....                            | 20 |
| 2.7.1 Linksventrikuläre Geometrie und Wanddicken .....             | 21 |
| 2.7.2 Linksventrikuläre Pumpfunktion.....                          | 22 |
| 2.7.3 Transvalvuläre Druckgradienten .....                         | 22 |
| 2.7.4 Aortenklappenöffnungsfläche .....                            | 23 |
| 2.7.5 Methodik der Stressechokardiographie.....                    | 24 |
| 2.8 Evaluation von Komplikationen nach Aortenklappenersatz.....    | 25 |
| 2.8.1 Mortalität.....  | 25 |
| 2.8.2 Dysfunktion der Prothese .....                               | 26 |
| 2.8.2.1 Strukturelle Dysfunktion der Prothese .....                | 26 |
| 2.8.2.2 Nichtstrukturelle Dysfunktion der Prothese.....            | 26 |
| 2.8.3 Thrombose der Prothese.....                                  | 26 |

|         |  |    |
|---------|--|----|
| 2.8.4   | Thromboembolien .....  | 26 |
| 2.8.5   | Blutungsereignis .....   | 27 |
| 2.8.6   | Prothesenendokarditis .....  | 27 |
| 2.8.7   | Reoperation .....  | 27 |
| 2.8.8   | Arrhythmien .....  | 27 |
| 2.8.9   | Herzinsuffizienz .....   | 27 |
| 2.9     | Statistik und Datenverarbeitung .....  | 28 |
| 3       | Ergebnisse .....   | 29 |
| 3.1     | Epidemiologische Daten .....   | 29 |
| 3.2     | Ätiologie der Klappendysfunktion .....   | 29 |
| 3.3     | Vollständigkeit der Datenerhebungen .....  | 30 |
| 3.4     | Präoperative Ergebnisse .....  | 31 |
| 3.4.1   | Präoperative NYHA Klassifikation .....   | 31 |
| 3.4.2   | Präoperativer Herzrhythmus .....   | 32 |
| 3.4.3   | Präoperative Ejektionsfraktion (EF) .....  | 32 |
| 3.5     | Intraoperative Ergebnisse .....  | 32 |
| 3.5.1   | Ischämiezeit = Aortenabklemmzeit .....   | 32 |
| 3.5.2   | Verteilung der implantierten Klappengrößen .....   | 33 |
| 3.6     | Postoperative Ergebnisse .....   | 34 |
| 3.6.1   | Postoperative NYHA Klassifikation .....  | 34 |
| 3.6.1.1 | Entwicklung der NYHA Klassifikation in beiden Gruppen .....  | 35 |
| 3.6.2   | Ergebnisse der Ruhe-Echokardiographie .....  | 35 |
| 3.6.2.1 | Entwicklung der Ejektionsfraktion (EF in Ruhe) .....   | 35 |
| 3.6.2.2 | Vergleich der Ejektionsfraktion in Ruhe zwischen den zu untersuchenden Klappenprothesen .....                      | 36 |
| 3.6.2.3 | Entwicklung der linksventrikulären Wanddicke .....   | 37 |
| 3.6.2.4 | Vergleich der linksventrikulären Wanddicke zwischen den zu untersuchenden Klappenprothesen .....                   | 37 |
| 3.6.2.5 | Entwicklung der linksventrikulären Geometrie .....   | 38 |
| 3.6.2.6 | Vergleich der linksventrikulären Geometrie zwischen den zu untersuchenden Klappenprothesen .....                   | 39 |
| 3.6.2.7 | Entwicklung der transvalvulären Druckgradienten .....  | 39 |
| 3.6.3   | Vergleich der transvalvulären Druckgradienten zwischen den zu untersuchenden Klappenprothesen .....                | 41 |
| 3.7     | Ergebnisse der Stress-Echokardiographie .....  | 42 |
| 3.7.1   | Entwicklung des Blutdrucks und der Herzfrequenz .....  | 42 |
| 3.7.2   | Anstieg der Ejektionsfraktion unter Belastung .....  | 43 |
| 3.7.3   | Entwicklung der transvalvuläre Druckgradienten unter Belastung .....   | 44 |
| 3.7.4   | Vergleich der transvalvuläre Druckgradienten unter Belastung zwischen den zu untersuchenden Klappenprothesen ..... | 46 |
| 3.8     | Postoperative Komplikationen .....   | 47 |
| 3.8.1   | Mortalität .....   | 47 |
| 3.8.1.1 | 30-Tage-Mortalität .....   | 47 |
| 3.8.1.2 | Späte Mortalität .....   | 47 |
| 3.8.2   | Dysfunktionen der Prothese .....   | 48 |
| 3.8.2.1 | Strukturelle Dysfunktion der Prothese .....  | 48 |

|         |  |    |
|---------|--|----|
| 3.8.2.2 | Nichtstrukturelle Dysfunktion der Prothese.....  | 48 |
| 3.8.3   | Thrombose der Prothese.....  | 48 |
| 3.8.4   | Thrombembolien.....  | 49 |
| 3.8.5   | Blutungsereignisse.....  | 49 |
| 3.8.6   | Prothesenendokarditis.....   | 49 |
| 3.8.7   | Rethorakotomien.....   | 49 |
| 3.8.8   | Reoperationen.....   | 49 |
| 3.8.9   | Arrhythmien.....   | 49 |
| 4       | Diskussion.....  | 50 |
| 4.1     | Ventrikuläre Restitution nach Aortenklappenersatz.....                                   | 50 |
| 4.2     | Interpretation der demographischen Daten.....  | 52 |
| 4.3     | Vergleich der transvalvulären Druckgradienten zwischen den beiden Gruppen.....           | 56 |
| 4.4     | Ergebnisse der Stress-Echokardiographie.....   | 57 |
| 4.5     | Vergleich der transvalvulären Druckgradienten unter Belastung zwischen den Gruppen<br>58 |    |
| 4.6     | Vergleich der ventrikulären Restitution in beiden Gruppen.....                           | 58 |
| 4.7     | Vergleich der klinische Ergebnisse in beiden Gruppen.....                                | 59 |
| 5       | Zusammenfassung.....   | 64 |
| 6       | Anhang.....  | 65 |
| 7       | Abkürzungsverzeichnis.....   | 68 |
| 8       | Abbildungsverzeichnis.....   | 70 |
| 9       | Lebenslauf.....  | 72 |
| 10      | Erklärung.....   | 73 |
| 11      | Literatur.....   | 74 |

# 1 Einleitung

Aortenklappenvitien gehören zu den häufigsten erworbenen Herzklappenfehlern; insbesondere Aortenklappenstenosen haben ohne chirurgische Behandlung im fortgeschrittenen Stadium eine schlechte Prognose<sup>1</sup>. Die mittlere Überlebenszeit beträgt vom Auftreten erster Symptome wie Angina pectoris fünf Jahre und sinkt bei Patienten mit Synkopen auf drei Jahre. Bei Patienten mit Zeichen der Linksherzinsuffizienz fällt die mittlere Überlebenszeit auf zwei Jahre ab<sup>2</sup>. Die einzige Erfolg versprechende Therapie ist der chirurgische Klappenersatz, welcher neben einer Verbesserung der Lebensqualität auch zur Verlängerung der Lebenserwartung führt. Derzeit stehen zwei große Gruppen von Herzklappenprothesen zur Verfügung: einerseits biologische Klappenprothesen und andererseits mechanische Klappenprothesen. Zusätzlich gibt es seltene rekonstruktive Verfahren und die Ross-Operation.

Ziel der Untersuchungen (vgl. Absatz 1.5, Seite 15) war es, zwei mechanische Doppelflügel-Klappenprothesen hinsichtlich Implantationsverhalten, Hämodynamik und klinischer Ergebnisse in einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr zu vergleichen: zum einen die ON-X-Klappe (Medical Carbon Research Institute, LLC, Austin Texas, USA), zum anderen die etablierte Carbomedics-Doppelflügelprothese (CarboMedics Inc, Austin, Texas, USA).

## 1.1 Ätiologie von Aortenklappenvitien

Grundsätzlich müssen Aortenklappenvitien in zwei funktionell unterschiedliche Formen unterschieden werden, die Aortenklappenstenose und die Aortenklappeninsuffizienz, auf die hier im Folgenden kurz eingegangen werden soll.

### 1.1.1 Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose stellt derzeit das häufigste Klappenvitium dar. Die Aortenklappenöffnungsfläche beträgt normalerweise 3,0-4,0 cm<sup>2</sup>. Unterschreitet die Öffnungsfläche diese Werte, spricht man von einer Aortenklappenstenose. Der Schweregrad dieser Klappenstenose wird bestimmt von der Klappenöffnungsfläche. Tabelle 15 und Tabelle 16 im Anhang stellen die Quantifizierung der Aortenklappenstenose dar. Bei einer hämodynamisch bedeutsamen Aortenklappenstenose kommt es vor allem zur Nachlasterrhöhung. Folge ist eine konzentrische Myokardhypertrophie. Zusätzlich kommt es zu einer Erhöhung der Vorlast. Sind die Grenzen der Vorlastreserve erreicht, oder kommt es als Folge der Nachlaststeigerung zu einem Abfall der systolischen Pumpfunktion, treten in der Regel klinische Symptome in Form von Angina pectoris, Synkopen oder Dyspnoe auf.

### 1.1.2 Aortenklappeninsuffizienz

Bei der Aortenklappeninsuffizienz ist die Einteilung in chronische und akute Aortenklappeninsuffizienz sinnvoll. Die Adaptation des linken Ventrikels an eine chronische Volumenüberlastung besteht in einer exzentrischen Muskelhypertrophie. Die akute Aortenklappeninsuffizienz ist höchst bedrohlich und erfordert den sofortigen operativen Eingriff, da es in der Regel zu einer akuten Linksherzinsuffizienz mit kardiogenem Schock und somit Blut-Rückstau in die Lungenstrombahn kommt.

Tabelle 17 im Anhang stellt die echokardiographische Quantifizierung der Aortenklappeninsuffizienz dar.

Tabelle 18 stellt die Indikation des operativen Aortenklappenersatzes bei Aortenklappenstenose bzw. Aortenklappeninsuffizienz dar.

## 1.2 Mechanische Aortenklappenprothesen

Im Wesentlichen lassen sich zwei Arten von Aortenklappenprothesen unterscheiden: die **mechanischen** Herzklappenprothesen und die **biologischen** Herzklappenprothesen, bei denen sich jeweils wieder verschiedene Untergruppen einteilen lassen. Gegenstand der vorliegenden Untersuchung waren mechanische Aortenklappenprothesen, weshalb im Folgenden lediglich eine kurze Darstellung der Entwicklungsgeschichte von den ersten mechanischen Kugel-Käfigprothesen bis zu den heute verwendeten mechanischen Doppelflügelprothesen gegeben werden soll.

### 1.2.1 Ball-Käfig-Prothesen (Kugel-Käfig-Prothesen)

Zu dieser Gruppe zählte die 1952 von Charles Hufnagel erstmals implantierte Herzklappenprothese. Sie wurde bei Patienten mit Aorteninsuffizienz eingesetzt. Die Implantation erfolgte jedoch ohne Resektion der nativen Klappe in die Aorta descendens<sup>3</sup>. Es folgten weitere Entwicklungen mit Ball-Käfig-Prothesen. Ziel war dabei vor allem, ein geeignetes Material zu finden, um die Biokompatibilität und die Haltbarkeit zu verbessern. Die ersten erfolgreichen Herzklappen waren die 1961 eingeführten Modelle von Albert Starr und Lowell Edwards. Trotz großer struktureller Stabilität erwies sich dieses Klappendesign in vielerlei Hinsicht jedoch als problematisch. Zum einen ist es aufgrund seiner Größe für Patienten mit kleinem aortalen Anulus ungeeignet. Des Weiteren neigt dieser Klappentyp im Vergleich zu den anderen Klappentypen zu einer erhöhten Thrombogenität, einer teilweise ausgeprägten Hämolyse, einer stärkeren Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes und einer höheren klappenbedingten Morbidität und Mortalität<sup>4</sup>.



### **1.2.2 Scheiben-Prothesen**

1962 entwickelte der Chirurg Christian Barnard die erste sogenannte Scheiben-Prothese<sup>5</sup>. Prothesen dieser Art besitzen als Verschlussmechanismus eine Scheibe, die ohne weitere Befestigung nur durch an den Außenring angebrachte Bügel zurückgehalten wird. Trotz zahlreicher Modifikationen konnten sich diese Prothesen nicht durchsetzen.

### **1.2.3 Kippscheiben-Prothesen**

Die Weiterentwicklung von Herzklappen führte zu den Kippscheiben-Prothesen. Walton Lillehei und Mitarbeiter veröffentlichten im Jahr 1970 mit der Lillehei-Kaster-Prothese die erste Kippscheibenprothese. Hierfür kam erstmals pyrolisiertes Carbon zur Beschichtung der mit Blut in Kontakt stehenden Bestandteile zum Einsatz. Dieses Material findet seither bei der Herstellung fast aller mechanischen Klappenprothesen Verwendung. Weitere ebenfalls erfolgreiche Modelle dieser Prothesenart waren die Kippscheiben-Prothesen von Björk-Shiley (1969) – hier vor allem das sogenannte Monostrut-Modell – und die Medtronic-Hall (1977), die zum Teil heute noch eingebaut werden<sup>6,7</sup>. Sie besitzen als Verschlussmechanismus ebenfalls eine frei bewegliche Scheibe, die jedoch durch zwei am Ring befestigte Bügel so geführt wird, dass sie sich während des Blutausstoms in gekippter Position zum Ring befindet. Auf diese Weise wird bei vergleichsweise geringer Implantationshöhe (low-profile-Prothesen) eine relativ große Öffnungsfläche freigegeben. All diese Modelle sind jedoch von den Doppelflügelprothesen in den Hintergrund gedrängt worden.

### **1.2.4 Doppelflügel-Prothesen**

Nach einigen Versuchen mit flexiblen Klappenflügeln führte die Firma St. Jude Medical mit der SJM Standard-Prothese, die mit Ausnahme des Nahtrings praktisch nur aus pyrolisiertem Carbon besteht, den bis heute meist verwendeten Typ aller mechanischen Prothesen ein: die Doppelflügel-Prothesen. Der Blutfluß erfolgt bei diesen Klappen durch eine kleine, zentrale Öffnung und zwei größere, periphere Öffnungen. Im Hinblick auf die Hämodynamik zeigen sie gegenüber den anderen mechanischen Klappentypen eine deutliche Überlegenheit<sup>8</sup>.

### 1.3 Zielsetzung bei der Entwicklung von prothetischen Klappen

Trotz zahlreicher Verbesserungen der Material-Haltbarkeit, der Biokompatibilität als auch der hämodynamischen Eigenschaften, kann der mechanische Klappenersatz auch heute weder funktionell noch strukturell die Leistungsfähigkeit einer gesunden Herzklappe erreichen. Neben Verbesserungen im Bereich der Biokompatibilität konzentriert sich die Forschung und Entwicklung neuer mechanischer Herzklappen vor allem auf die Verbesserung des hämodynamischen Profils. Vor allem im Bereich kleiner Klappengrößen besteht das Problem erhöhter Strömungswiderstände. Veranschaulicht wird dieses Problem durch die physikalische Formel:

Gleichung 1 
$$PG=Q^2/K \times EOA^2$$

Hierdurch wird definiert, dass der Druckgradient (PG) abhängig ist von der Flussgeschwindigkeit (Q) und der Öffnungsfläche (EOA); K= Konstante. Die Konstante (k) zeigt auf, dass die Bestimmung des transvalvulären Druckgradienten alleine nicht ausreicht, um eine genaue Analyse der physikalischen Verhältnisse zu geben.

Die Zielsetzung bei der Weiterentwicklung von prothetischen Klappen ist somit: erstens, eine möglichst große Klappenöffnungsfläche zu erzielen und zweitens, die Flussprofil und -geschwindigkeiten zu optimieren, wobei Turbulenzen so gering wie möglich gehalten werden sollen. Letzteres wird über die Optimierung des Aufhängemechanismus und der Öffnungsposition der Klappenflügel versucht. Um die effektive Öffnungsfläche zu vergrößern, gibt es verschiedene Ansätze. Zum einen gelingt dies durch die Reduktion des Nahtringes bei der intraanulären Implantationstechnik, zum anderen in der Fixierung der Klappe über einen supraanulär gelegenen Nahtring bei intraanulärer Klappenposition. Eine letzte Möglichkeit ist die vollständige supraanuläre Implantation der Herzklappe, bei der sowohl Nahtring als auch Klappenapparat supraanulär zu liegen kommen. Abbildung 1 stellt diese Implantationsmöglichkeiten und die Nahtringkonfigurationen schematisch dar.

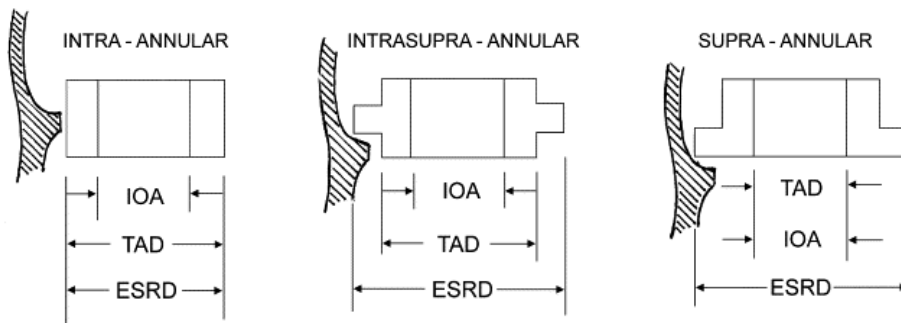


Abbildung 1: Aus: Sievers, H: Prosthetic aortic valve replacement J Thorac Cardiovasc Surg<sup>9</sup>. Schematische Darstellung eines longitudinalen Schnitts durch die Aortenwurzel in Höhe des Anulus. Festlegung der Dimensionen in Abhängigkeit von der Naht-Ring Konfiguration gemäß International Organization for Standardization 5840.

IOA=Internal orifice area; TAD=tissue annulus diameter; ESRD=external sewing ring diameter.

## 1.4 Klappenprofil der zu vergleichenden Herzklappen

### 1.4.1 Carbomedics Standard Aortic valve

Die Carbomedics-Herzklappe ist eine seit 1986 verfügbare mechanische Doppelflügel-Prothese für den Aortenklappenersatz in den Größen 19-29mm. Jeder Flügel aus Pyrolite-Kohlenstoff wird durch zwei Aufhänger in Aussparungen in einem ebenfalls aus Pyrolite-Kohlenstoff gefertigten Gehäuse fixiert. Geschlossen weist die Flügelebene einen Winkel von 25° zur Ringebene auf, voll geöffnet beträgt der Winkel 78°. Zum Erhöhen der Röntgendichte sind die Klappenflügel mit einem wolframimprägnierten Graphitsubstrat beschichtet. Das Gehäuse ist zur Stabilisierung mit einem Titan-Band verstärkt und drehbar mit einem Biolite-Kohlenstoff beschichteten Polyester-Nahtring versehen. Abbildung 2 stellt die Klappe dar.



Abbildung 2: Carbomedics Standard Aortic valve aus: Produktinformation Carbomedics, Inc.

## 1.4.2 On-X

Bei der On-X Klappenprothese handelt es sich ebenfalls um eine mechanische Doppelflügel-Prothese. Abbildung 3 stellt die Klappe dar.



Abbildung 3: On-X Klappenprothese. aus: Produktinformation On-X, Inc.

Folgende Designeigenschaften der Prothese sollen zu einer verbesserten Hämodynamik führen.

### 1.4.2.1 Optimales Längen-Breiten Verhältnis

Die Länge einer Röhre ist ein wesentlicher Parameter für den Druckgradienten, der sich in dieser aufbaut, wenn die Röhre mit einer Flüssigkeit durchflossen wird. Der Volumenstrom  $\dot{V}$ , d.h. das geflossene Volumen  $V$  pro Zeiteinheit, bei einer laminaren Strömung einer homogenen viskosen Flüssigkeit durch ein Rohr mit dem Radius  $r$  und der Länge  $l$  wird durch die Gleichung von Hagen-Poiseuille beschrieben.

Es lautet

$$\dot{V} = \frac{dV}{dt} = \frac{\pi r^4 \Delta p}{8\eta l} = \frac{\pi r^4 \partial p}{8\eta \partial z}$$

Gleichung 2

$\dot{V}$  = Volumenstrom durch das Rohr [ $\text{m}^3 \times \text{sek}^{-1}$ ]

$r$  = Radius [m]

$\eta$  = dynamische Viskosität der strömenden Flüssigkeit [Pa·s]

$l$  = Länge des Rohres [m]

$\Delta p$  = Druckdifferenz zwischen Anfang und Ende des Rohres [Pa]  $Z$  = Flussrichtung [m]

Diese Beobachtung gilt jedoch nur für den laminaren Fluß und ist somit nicht uneingeschränkt auf Herzklappen anzuwenden, die einen turbulenten Fluß aufweisen. Nach Beobachtungen des Herstellers der On-X Prothese wird die minimale Resistenz nicht bei einem maximal kurzen Längenprofil erreicht, sondern bei einer Länge, die 70 Prozent des Breitendurchmessers entspricht. Ist das Längenprofil größer, kommt es zu einer Erhöhung des Widerstands durch Reibungskräfte; ist es kürzer, kommt es zu einer Erhöhung des Widerstands durch auftretende Turbulenzentwicklung. Beobachtungen zeigen, dass auch die native Herzklappe ein Längen-

Breiten-Verhältnis von 70 % besitzt. Die On-X Klappe versucht dieses zu imitieren und erlangt ein Längen-Breiten-Verhältnis von 62%

Der Klappenöffnungsring der On-X Klappe ist deutlich länger als bei herkömmlichen Klappen. Das Konzept, das optimale Längen-Breiten Verhältnis an 70% anzupassen, führt dazu, dass der Hersteller ab der Klappengröße 27 mm keine Zunahme der Öffnungsfläche anstrebt. Somit gibt es bei der On-X Klappe im Vergleich zu anderen mechanischen Klappenprothesen ab einer Klappengröße von 27 mm keine Zunahme der Klappenöffnungsfläche, sondern lediglich eine Verbreiterung des Nahringes. Damit besitzen die On-X Klappenprothesen der Größen 27 mm und 29 mm identische Klappenöffnungsflächen.

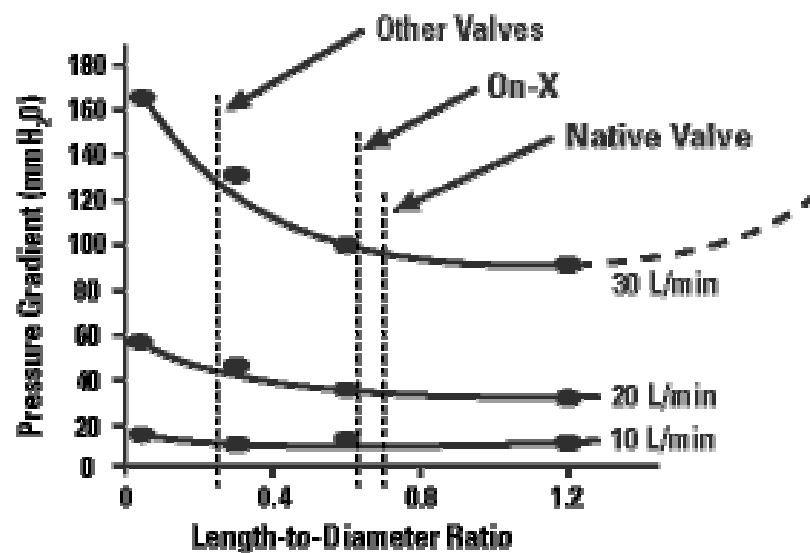


Abbildung 4: Darstellung des transvalvulären Druckgradienten in Abhängigkeit von dem Längen-Breiten Verhältnis. Aus On-X Heart Valve, Produkt Information.

### 1.4.2.2 Form

Die Formgebung der On-X Klappe unterliegt folgender Theorie: An einem geraden zylindrischen Rohr entstehen Flusseparationen an der Einflußseite, die sich negativ auswirken, ein Phänomen, das als „vena contracta“ bezeichnet wird. In der Aerodynamik werden daher Einlassöffnungen so gestaltet, dass durch ausgebauchte Öffnungen dieses Phänomen reduziert wird. Die On-X Klappe besitzt eine ausgebauchte „konische“ Einlassöffnung, um den turbulenten Fluß zu reduzieren und dadurch einen maximal effizienten Fluss zu erzielen.

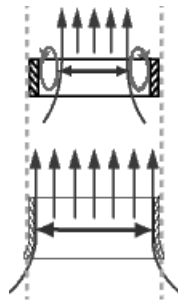


Abbildung 5: Darstellung von Turbulenzphänomenen in zylindrischen Röhren. An der Einlassseite entstehen Turbulenzen (oben). Die On-X Klappe besitzt ausgebauchte Einlassöffnungen, die diese Turbulenzen reduzieren sollen (unten). Abbildung aus: On-X Heart Valve, Produkt Information.

### 1.4.2.3 Supraannuläre Position des Nahtringes

Die On-X Klappe wurde so konstruiert, dass der Nahtring nach Implantation oberhalb des Klappenannulus liegt, wodurch eine Vergrößerung der Klappenöffnungsfläche erreicht werden soll (vgl. Abbildung 1, Seite 11).

### 1.4.2.4 Verbesserter Öffnungsmechanismus

Durch eine neue Art des Aufhängemechanismus der Klappenflügel und Verlagerung des Rotationspunktes soll eine vollständige Klappenöffnung erreicht werden.

## 1.5 Ziel der Studie

In dieser Arbeit sollte anhand von klinischen und echokardiographischen Untersuchungen überprüft werden, in wie weit der Vertreter einer neueren Generation von Doppelflügel-Prothese -die On-X Aortenklappe- Vorteile bezüglich des Implantationsverhaltens, der Hämodynamik, und klinischer Ergebnisse gegenüber der traditionellen Doppelflügelprothese -der Carbomedics Aortenklappe- besitzt.

Im Besonderen sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Erleichtern die Veränderungen im Klappendesign die Implantation?
2. Zeigt die neue mechanische Doppelflügelprothese (On-X) eine bessere Hämodynamik im Vergleich zu einer traditionellen Klappenprothese (Carbomedics)?
3. Zeigt die neue mechanische Doppelflügelprothese nicht nur in Ruhe, sondern auch unter Belastung eine bessere Hämodynamik?
4. Gibt es Unterschiede hinsichtlich klinischer Ergebnisse (klappenassoziierte Komplikationen)?
5. Zeigen die beiden Gruppen Unterschiede in der Restitution des linken Ventrikel in einer postoperativen Verlaufsuntersuchung bis zu einem Jahr?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Aufbau der Studie

Die Studie wurde in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie, Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte klinische Studie. Zwischen Dezember 2000 und Januar 2004 wurden 100 Patienten in die Studie eingeschlossen. Es erfolgte die Einteilung in zwei Gruppen: die Patientengruppe, die mit einer Carbomedics Prothese versorgt wurde [n=50] sowie die Patientengruppe, die mit einer On-X Prothese versorgt wurde [n=50].

Wenn die Indikation zur Implantation einer mechanischen Klappenprothese bestand und das Einverständnis des Patienten zur Implantation einer mechanischen Klappenprothese vorlag, wurden diese durch Losentscheid mindestens 24 Stunden präoperativ der einen oder anderen Gruppe zugeteilt.

### 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden festgelegt.

| <b>Einschlusskriterien</b>   | <b>Ausschlusskriterien</b>  |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Operationspflichtiges Aortenklappenitium</li><li>- Isolierter Aortenklappenersatz oder kombiniert mit aortokoronarer Bypassoperation oder Rekonstruktion einer anderen Klappe</li><li>- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion &gt; 30%</li><li>- Patient hat sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Alter &lt; 18 Jahre</li><li>- Schwere Allgemeinerkrankungen, welche das Operationsrisiko und die Mortalität innerhalb des Beobachtungszeitraumes deutlich erhöhen</li><li>- Kontraindikationen für orale Antikoagulation</li><li>- Schwangerschaft</li><li>- Zusätzlicher Klappenersatz</li></ul> |

Tabelle 1: Darstellung der Einschluss- und Ausschluss-Kriterien.

Patienten, die im Beobachtungszeitraum erneut im Bereich der Aorten- oder einer anderen Herzklappe operiert werden mussten, wurden laut Studienprotokoll von allen weiteren Nachuntersuchungen ausgeschlossen.



## 2.3 Untersuchungszeitpunkte und Datenerfassung

Die Patienten wurden präoperativ, intraoperativ, postoperativ (5. bis 7. Tag) und nach einer Verlaufsperiode von 12-14 Monaten untersucht. Im Folgenden wird in tabellarischer Form dargestellt, wie und zu welchem Zeitpunkt die untersuchten Parameter erhoben wurden.

| <b>Zeitpunkt der Datenerfassung</b> | <b>Datenerhebung</b>   |
|-------------------------------------|--|
| Präoperativ                         | Patientenbefragung, Einsicht in bisherige erhobene Befunde, echokardiographische Untersuchung  |
| Intraoperativ                       | OP-Protokoll, Befragung des Operateurs   |
| Postoperativ (5. bis 7. Tag)        | Patientenakte, echokardiographische Untersuchung   |
| Postoperativ (12-14 Monate)         | Patientenanamnese und Untersuchung, Einsicht in Antikoagulationsausweis, Laboruntersuchung (Quick, INR) Ruhe-und Stressechokardiographie |

Tabelle 2: Untersuchungszeitpunkte und Datenerfassung: Teil A.

| <b>Parameter</b>       | <b>Prä-OP</b> | <b>Intra-OP</b> | <b>Entlassung</b> | <b>12-14 Monate</b> |
|------------------------|---------------|-----------------|-------------------|---------------------|
| Anamnese               | X             |                 |                   | X                   |
| Art des Klappenvitiums | X             |                 |                   |                     |
| Ätiologie des Vitiums  | X             | X               |                   |                     |
| EKG                    | X             |                 | X                 | X                   |
| NYHA-Klassifikation    | X             |                 |                   | X                   |
| Antikoagulation        | X             |                 | X                 | X                   |
| Blutbild, Gerinnung    | X             |                 | X                 | X                   |
| OP Daten               |               | X               |                   |                     |

Tabelle 3: Datenerfassung Teil: B

## 2.4 Klinische Evaluation des Patienten

Um die Leistungsfähigkeit der Patienten zu erfassen, erfolgte die Einteilung nach der New York Heart Association (NYHA) Klassifikation gemäß den Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.<sup>10</sup>. Die Einteilung erfolgte sowohl präoperativ als auch zu den jeweiligen Nachuntersuchungen postoperativ. Tabelle 4 gibt die Stadieneinteilung der NYHA Klassifikation gemäß den Leitlinien wieder.

| <b>Stadium</b> | <b>Subjektive Beschwerden</b>  |
|----------------|--|
| NYHA I         | Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris   |
| NYHA II        | Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris                          |
| NYHA III       | Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris |
| NYHA IV        | Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägrigkeit  |

Tabelle 4: New York Heart Association (NYHA) Klassifikation

## 2.5 Operationsmethodik

Die Operation erfolgte in Allgemeinanästhesie unter kontinuierlicher Überwachung der Vitalparameter. Nach medianer Sternotomie und Eröffnung des Perikards erfolgte die Heparinisierung des Patienten. Mit Erreichen einer ACT von >450 Sekunden wurden Aorta ascendens und rechter Vorhof für die extrakorporale Zirkulation kanüliert. Nach Aortenabklemmung und Induktion des kardioplegischen Herzstillstandes durch intermittierende antegrade warme Blutkardioplegie nach Calafiore erfolgte die quere Aortotomie und Resektion der nativen Klappe und eine Entkalkung des Klappenringes. Nach Bestimmung der Klappengröße mit dem entsprechenden Klappensizer erfolgte die Implantation der Klappe mit filzarmierten Einzelnähten und die Prüfung auf ungehinderte Bewegung der Klappenflügel. Charakteristisch für die On-X Prothese ist, dass, in Abhängigkeit von der Anulusgröße, zwei verschiedene Implantationstechniken zur Anwendung kommen. Bei den On-X Prothesengrößen 19mm bis 25mm erfolgt eine supraanuläre, bei größerem Anulus eine intraanulär Implantation.

Im Gegensatz hierzu wurden alle Carbomedics Prothesen, unabhängig von ihrer Größe, mit evertierenden U-Nähten intraanulär platziert. Nach Verschluss der Aortotomie und Entlüftung wurde die Koronarperfusion freigegeben. Nach Entlüftung des linken Ventrikels und ausreichender Reperfusion wurde die extrakorporale Zirkulation beendet. Nach Aufnähen von epikardialen Schrittmacherdrähten und Einlage der Drainagen erfolgte der schichtweise Thorax- und Wundverschluss.

### 2.5.1.1 Begleiteingriffe

Neben dem Aortenklappenersatz wurden bei einigen Patienten begleitende Eingriffe durchgeführt. Dies waren Rekonstruktion der Mitralklappe (MKR) oder Anlage aortokoronarer Bypasses (CABG). Tabelle 5 gibt die Verteilung dieser Begleiteingriffe in den beiden Gruppen an.

| <b>begleitende Eingriffe</b> | <b>Carbomedics</b> | <b>ON-X</b> |
|------------------------------|--------------------|-------------|
| CABG                         | n=6                | n=13        |
| MKR                          | n=0                | n=1         |

Tabelle 5: Verteilung der Begleiteingriffe in den beiden zu vergleichenden Gruppen.

## 2.6 Postoperatives Management und Antikoagulation

Postoperativ erfolgte die Verlegung des beatmeten Patienten auf die Intensivstation. Die Antikoagulation wurde in Abhängigkeit von den Blutverlusten über die liegenden Thoraxdrainagen mit der Gabe von unfraktioniertem Heparin begonnen. Ziel war eine PTT von 50-60 Sekunden. Patienten mit begleitender koronarer Herzerkrankung erhielten zusätzlich 100 mg Acetylsalicylsäure intravenös. Nach Entfernung der pleuromediastinalen Drainagen am zweiten postoperativen Tag wurde überlappend mit der oralen Antikoagulation (Cumarintherapie) begonnen. Mit Erreichen der Ziel-INR (international normalized ratio) von 2,5-3,5 wurde die Heparin-gabe beendet.

Bei unkompliziertem Verlauf erfolgte die Verlegung des Patienten am 1. postoperativen Tag auf die chirurgische Überwachungsstation. Nach weiteren 24 Stunden konnten die Patienten in der Regel auf eine chirurgische Normalstation verlegt werden. Am fünften bis siebten postoperativen Tag erfolgte die Verlegung von der chirurgischen Klinik auf eine internistische Station im Hause oder eines externen Krankenhauses. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte die erste postoperative Verlaufsuntersuchung (siehe 2.3).

Ähnlich wie bei der Blutzuckerbestimmung können Patienten, die gerinnungshemmende Medikamente einnehmen, ihren INR-/Quickwert mit einem Testsystem (CoaguChek) selbst

überwachen. Mit diesem Messgerät wird aus einem Tropfen Blut der Gerinnungswert ermittelt. In Absprache mit dem behandelnden Arzt kann der Patient dann die Medikamentendosis entsprechend anpassen. Durch die engmaschige Selbstkontrolle können Veränderungen des Gerinnungsstatus erkannt werden und mögliche Komplikationen vermieden werden.

## 2.7 Methodik der Echokardiographie

Die echokardiographischen Untersuchungen erfolgten mit einem Gerät der Firma Hewlett Packard (Typ Sonos 5500). Für die transthorakale Untersuchung wurde ein 2,5-3,5 MHz Sektor-Schallkopf verwendet. Alle echokardiographischen Untersuchungen wurden von einem Untersucher nach einem festgelegten Studienprotokoll durchgeführt.

Tabelle 6 zeigt die zu verschiedenen Zeitpunkten erfassten Parameter der echokardiographischen Untersuchung.

| Parameter              |         | Prä OP | Post OP | 12-14 Monate |
|------------------------|---------|--------|---------|--------------|
| LVEDD                  | [mm]    | X      |         | X            |
| LVESD                  | [mm]    |        |         |              |
| LVPWs                  | [mm]    | X      |         | X            |
| IVSs                   | [mm]    | X      |         | X            |
| EF                     | [%]     | X      |         | X            |
| $\Delta P$ mean        | [mmHg]  | X      | X       | X            |
| $\Delta P$ max         | [mmHg]  | X      | X       |              |
| v LVOT                 | [m/Sek] | X      | X       |              |
| LVOT                   | [mm]    | X      |         |              |
| EF stress              | [%]     |        |         | X            |
| $\Delta P$ mean stress | [mmHg]  |        |         | X            |
| $\Delta P$ max stress  | [mmHg]  |        |         | X            |

Tabelle 6: Erhobene Messwerte in der Echokardiographie.

Die Durchführung der echokardiographischen Untersuchung erfolgte am linksgedrehten, auf dem Rücken liegenden Patienten. Als Schallfenster diente der links-parasternale Bereich in Höhe des 3. und 4. Intercostalraums.

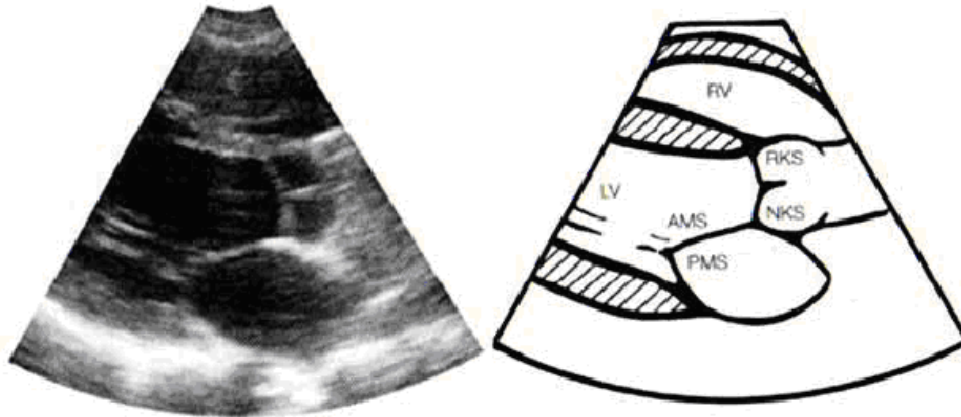


Abbildung 6: B-Mode, Darstellung der Aortenklappe im parasternalen Längsschnitt.

RV=rechter Ventrikel  
RKS=rechtskoronares Segel

LV=linker Ventrikel  
NKS= akoronares Segel

AMS=anteriores Mitralsegel  
PMS=posteriores Mitralsegel

In der B-Mode Darstellung der parasternal langen Achse erfolgte neben der Beurteilung der Klappenmorphologie die Messung des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT). Mittels Farbdoppler konnten bestehende Insuffizienzjets über Aorten- und Mitralklappe dargestellt werden. In der parasternal kurzen Achse erfolgte, soweit möglich, die Planimetrie der Aortenklappe. Im apikalen 2-,3-,4-und 5-Kammerblick wurden mittels Farbdoppler Insuffizienzjets über Aorten-, Trikuspidal- und Mitralklappe quantifiziert. Im CW-Doppler und PW-Doppler wurden die maximalen und mittleren Flussgeschwindigkeiten über den entsprechenden Herzklappen und dem LVOT ermittelt.

### 2.7.1 Linksventrikuläre Geometrie und Wanddicken

Die Erfassung der Dimensionen des linken Ventrikels erfolgte mit der M-Mode-Echokardiographie in der linksparasternalen Längsachsebene. In dieser Ebene wurde der M-Mode-Schallstrahl im Bereich der Übergangsregion von Mitralsegel zu Mitralsegelsehnenfäden positioniert, so dass die Ermittlung der Wanddicken beziehungsweise Durchmesser des Interventrikularseptums (IVS), des linken Ventrikels (LVD) und der linksventrikulären Hinterwand (LVPW) in der Diastole (IVSd, LVDd, LVPWd) und in der Systole (IVSs, LVDs, LVPWs) ermöglicht wurde. Diese Parameter wurden sowohl präoperativ, postoperativ (5. bis 7. Tag) als auch in der Nachuntersuchung nach 12-14 Monaten erhoben.

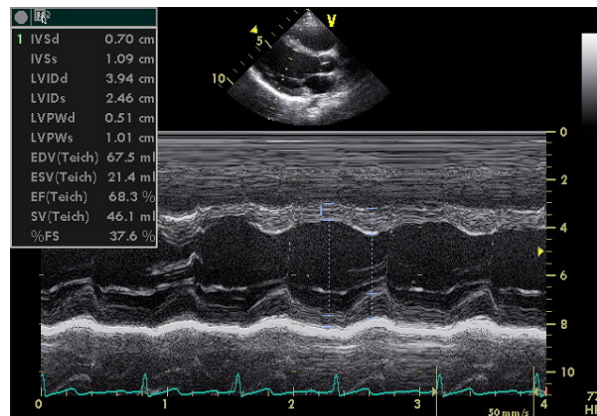


Abbildung 7: Darstellung der linksventrikulären Diameter und Wanddicken im M-Mode, parasternaler Längsschnitt.

### 2.7.2 Linksventrikuläre Pumpfunktion

Als Parameter der globalen linksventrikulären Pumpfunktion wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach der Flächen-Längen Methode durch Ausmessen der endsystolischen (ALVES) und enddiastolischen Fläche (ALVED) des linken Ventrikels aus dem B-Mode im apikalen 4-Kammerblick bestimmt.

Die Abgrenzung der Konturen wurde durch Markierung der Endokardgrenzfläche durchgeführt. Anhand der Flächen konnte das enddiastolische (EDV) und das endsystolische Volumen (ESV) der linken Herzkammer bestimmt werden. Nach Ermittlung beider Volumina wurde die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels (EF) bestimmt. Diese ergab sich aus Gleichung 3.

(Gleichung 3) 
$$EF = (EDV - ESV) / EDV$$

### 2.7.3 Transvalvuläre Druckgradienten

Die Bestimmung der Druckgradienten über den Klappenprothesen erfolgt über die Messung der transvalvulären Flussgeschwindigkeiten im B-Mode. Hierzu wird im cw-Doppler-Modus der Dopplerstrahl so positioniert, dass klar abgrenzbare Hüllkurven und im Audiosignal die maximale Dopplerverschiebung erreicht wird. Durch Umfahren der erhaltenen Hüllkurven wird die maximale und mittlere Flussgeschwindigkeit ( $v_{max}$ ,  $v_{mean}$ ) sowie der maximale und mittlere Druckgradient ( $\Delta P_{max}$ ,  $\Delta P_{mean}$ ) über den jeweiligen Klappenprothesen beziehungsweise über der stenosierten Aortenklappe bestimmt.

Der Standard zur Berechnung der Druckgradienten in der Doppler-Echokardiographie ist die vereinfachte Bernoulli-Gleichung:

$$\text{(Gleichung 4)} \quad \Delta P = 4 \times v^2$$

$\Delta P$  = Druckgradient

$v$  = intrastenotische Geschwindigkeit

### 2.7.4 Aortenklappenöffnungsfläche

Die Aortenklappenöffnungsfläche wird mit Hilfe der Kontinuitätsgleichung ermittelt.

$$\text{(Gleichung 5)} \quad A_1 \times v_1 = A_2 \times v_2 = \text{konstant}$$

$A_1$  = Querschnittsfläche vor der Stenose

$A_2$  = Querschnittsfläche in der Stenose

$v_1$  = Strömungsgeschwindigkeit vor der Stenose

$v_2$  = Strömungsgeschwindigkeit in der Stenose

Sie besagt, dass durch jeden Querschnitt eines geschlossenen, Flüssigkeit durchströmten Systems die gleiche Flüssigkeitsmenge fließt und dass der Volumenfluss an jeder Stelle konstant bleibt. Je kleiner der Querschnitt an einer bestimmten Stelle in dem System ist, desto größer ist demzufolge die Flussgeschwindigkeit an dieser Stelle und umgekehrt. Vor allem bei kombinierten Klappenvitien mit relevanter Aortenklappeninsuffizienz ist die Berechnung der Aortenklappenöffnungsfläche durch Anwendung der Kontinuitätsgleichung genauer.

Setzt man für  $A_1 = A_{LVOT}$  und für  $A_2 = KÖF$  sowie  $v_1 =$  Strömungsgeschwindigkeit im LVOT und  $v_2 =$  Strömungsgeschwindigkeit in der Klappe, ergibt sich aus Gleichung 5:

$$\text{(Gleichung 5)} \quad KÖF = (A_{LVOT} \times v_{LVOT}) / v_{Klappe}$$

### 2.7.5 Methodik der Stressechokardiographie

In dieser Studie wurde in der stressechokardiographischen Untersuchung die medikamentöse kardiale Stimulation gewählt. Vor der Belastungsuntersuchung erfolgte eine ausführliche Anamnese mit klinischer Untersuchung, um mögliche Kontraindikationen für eine Dobutaminbelastung zu erfassen (Tabelle 7). Eine komplette echokardiographische Ruheuntersuchung wurde wie unter Absatz 2.7 Seite 20 beschrieben durchgeführt. Am Tag der Untersuchung nahmen alle Patienten ihre übliche Medikation ein. Zur Durchführung der pharmakologischen Belastungsuntersuchungen wurde ein peripher-venöser Zugang angelegt und über einen Perfusor Dobutamin kontinuierlich intravenös appliziert. Beginnend mit einer Dosierung von 5µg/kg/min wurde die Infusionsrate auf maximal 15µg/kg/min gesteigert. Der erwünschte Effekt war ein Anstieg der Herzfrequenz, des arteriellen Blutdrucks und der Kontraktilität über eine  $\alpha$ - und  $\beta$ -Adrenorezeptor Stimulation. Von Beginn der Dobutamininfusion bis zum Erreichen der Ruheherzfrequenz nach Belastung erfolgte ein kontinuierliches EKG- und Blutdruckmonitoring. Abbruchkriterien der Stressechokardiographie waren deutliche Wandbewegungsstörungen, Angina pectoris, pathologische EKG-Veränderungen im Sinne von Veränderungen im Erregungsablauf, Herzrhythmusstörungen und oder andere schwere Nebenwirkungen. Echokardiographische Aufzeichnungen wurden in Ruhe vor Infusionsbeginn und nach Erreichen der Infusionsdosis bei submaximaler Belastung durchgeführt. Als Indikatoren einer Belastung mittels Dobutamin wurden ein signifikanter Blutdruckanstieg um mehr als 30 mmHg systolisch gegenüber der Ruhe-Blutdruckmessung, sowie ein Anstieg der Herzfrequenz um mindestens 30 Schläge/min im Vergleich zu den Ruhewerten festgelegt. Die Bestimmung von Diametern, Wanddicken und Flussgeschwindigkeiten erfolgte entsprechend den Anlotpositionen der Ruheuntersuchung.

| <b>Ausschlusskriterien für die Durchführung der Belastungsuntersuchung</b>     |
|--|
| - therapierelevante Epilepsie  |
| - höhergradige Vitien,   |
| - Ablehnung der Untersuchung durch den Patienten.                              |
| - deutliche Verschlechterung der LV-EF $<30^\circ$ zum Zeitpunkt des follow up |

Tabelle 7: Ausschlusskriterien für die Durchführung der Stressechokardiographie.



## **2.8 Evaluation von Komplikationen nach Aortenklappenersatz**

Die Erfassung und Dokumentation der Komplikationen erfolgte an Hand der „Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions ” erstellt durch Akins et al.<sup>11</sup> für die “Society of Thoracic Surgeons”, die “American Association for Thoracic Surgery” und die “European Association for Cardio-Thoracic Surgery”.

### **2.8.1 Mortalität**

Die Mortalität nach Herzklappenersatz wird unterteilt in die 30-Tage-Mortalität, als Tod innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation unabhängig vom Aufenthaltsort des Patienten und die späte Mortalität. Die Krankenhausmortalität erfasst die Mortalität des primären Krankenhausaufenthalts nach Herzklappenoperation unabhängig vom Zeitintervall. Sie endet bei Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus, wobei eine Verlegung in ein anderes Krankenhaus nicht als Entlassung gilt. Eine Verlegung in ein Pflegeheim oder ein Rehabilitationszentrum gilt als Entlassung, es sei denn der Patient verstirbt an direkten Folgen der Operation. Folgende Todesursachen werden unterscheiden:

1) Die prothesenbedingte Todesursache als Folge struktureller bzw. nicht struktureller Klappendysfunktion, Thrombembolien, Klappenthrombosierung, Blutungen, Prothesenendokarditis, Tod in Folge einer Reoperation an der Prothese.

Patienten die an einem Herzversagen versterben, jedoch gleichzeitig eine Herzmuskelerkrankung bei regelrecht funktionierender Prothese aufweisen, sind aus dieser Gruppe ausgeschlossen.

2) Der plötzliche Todesfall mit unbekannter Ursache bei Patienten mit einer künstlichen Herzklappe.

In dieser Gruppe ist die Todesursache ungeklärt und ein Zusammenhang mit der Herzklappenprothese unklar. Diese Todesfälle zählen als spezielle Untergruppe der prothesenbedingten Mortalität.

3) Kardiale Todesursachen sind sämtliche Todesfälle, die aus einer kardialen Erkrankung resultieren.

Zusätzlich wird die Gesamtmortalität erfasst. Hierzu zählen alle Todesfälle nach Herzklappenersatz.

## **2.8.2 Dysfunktion der Prothese**

### **2.8.2.1 Strukturelle Dysfunktion der Prothese**

Als strukturelle Dysfunktion einer Prothese wird eine Störung oder Veränderung des Prothesenmaterials bezeichnet. Hieraus resultiert eine Stenose oder Insuffizienz. Ein strukturelles Klappenversagen liegt beispielsweise bei Materialbruch der Klappenflügel vor. In dieser Gruppe werden keine Infektionen an der Prothese bzw. eine Thrombosierung der Prothese erfasst.

### **2.8.2.2 Nichtstrukturelle Dysfunktion der Prothese**

In dieser Gruppe wird jede Abnormität der Prothesenfunktion erfasst, die in einer Stenose oder in einer Insuffizienz endet, jedoch nicht durch einen Schaden an der Struktur der Prothese selbst entsteht. Beispielhaft seien paravalvuläre Leckagen oder eine Behinderung der Motilität der Klappenflügel etwa durch Nahtmaterial oder Gewebe genannt. Eine Thrombose oder Infektion an der Prothese zählen nicht dazu.

## **2.8.3 Thrombose der Prothese**

Diese Störung ist definiert als ein Thrombus, der sich an einer Prothese oder in ihrer Nähe entwickelt und die Strombahn des Blutes beeinträchtigt bzw. die Funktion der Prothese stört. Es dürfen keine Zeichen einer Infektion an der Prothese vorliegen.

## **2.8.4 Thromboembolien**

Diese Gruppe wird unterteilt in zentrale Embolien und periphere Embolien ohne Infektion an der Prothese. Wenn der Patient nicht wieder aus der Narkose erwacht bzw. nach Erwachen aus der Narkose eine neu aufgetretene neurologische Störung zeigt, wird er aus dieser Gruppe ausgeschlossen. Als neurologische Störung in Folge einer zerebralen Embolie gilt jedes neu aufgetretene permanente bzw. temporäre, globale bzw. fokale neurologische Defizit.

Formen sind:

1. die transitorische ischämische Attacke (TIA ): Sie ist gekennzeichnet durch eine Dauer unter 24 Stunden und volle Reversibilität.
2. das prolongierte, reversible, ischämisch bedingte, neurologische Defizit (PRIND): Es ist gekennzeichnet durch eine Dauer von mehr als 24 Stunden, jedoch weniger als 3 Wochen bei voller Reversibilität.
3. Apoplektischer Insult: Dieser ist gekennzeichnet durch Irreversibilität der neurologischen Ausfälle oder den Tod des Patienten.

Die periphere Embolie ist definiert als symptomatischer, kompletter oder incompletter Verschluss einer peripheren, nichtzerebralen Arterie. Ausgeschlossen aus dieser Gruppe sind Patienten, die mit einem neu aufgetretenen Myokardinfarkt aus der Narkose erwachen. Ebenfalls wird ein Verschlussgeschehen einer Arterie ausgeschlossen, dass nachweislich durch nichtthrombotisches Material (Arteriosklerose, Myxombestandteile) hervorgerufen wird.

### **2.8.5 Blutungsereignis**

In dieser Gruppe sind alle inneren oder äußeren Blutungen erfasst, die zum Tod des Patienten, einer Hospitalisierung, einer Transfusion oder einer permanenten Gesundheitsbeeinträchtigung führen. Eine antikoagulatorische Therapie des Patienten ist hierbei unerheblich. Im Falle eines Blutungsereignisses wurden hämostaseologische Untersuchungen einschließlich des INR-Wertes durchgeführt und die Dosierung gerinnungshemmender Substanzen erfasst.

### **2.8.6 Prothesenendokarditis**

Jede Infektion, die eine Herzklappenprothese mit einbezieht und jede Symptomatik in Kombination mit einer Infektion an der Prothese werden unter diesem Punkt erfasst. Die Diagnose der Prothesenendokarditis erfolgt durch die klinische Symptomatik, ergänzt durch Blutkulturen und histologische Untersuchungen des Klappenmaterials im Falle einer Reoperation oder Autopsie.

### **2.8.7 Reoperation**

Als Reoperation gilt jede Operation, die die zuvor implantierte Herzklappe repariert, ersetzt oder verändert.

### **2.8.8 Arrhythmien**

Arrhythmien sind neu aufgetretene Abweichungen des Herzrhythmus vom normofrequenten Sinusrhythmus, welche eine medikamentöse- oder Schrittmachertherapie erfordern.

### **2.8.9 Herzinsuffizienz**

Hier erfolgt eine Einteilung in die klappenassoziierte und die nicht klappenassoziierte Herzinsuffizienz. Die nicht klappenassoziierte Herzinsuffizienz beinhaltet unter anderem ein Herzversagen aufgrund von Myokardinfarkt, hypertoner Krise, Kardiomyopathien, Cor pulmonale etc. Das klappenassoziierte Herzversagen beinhaltet in der Regel die unter 2.8.2 genannten Komplikationen wie strukturelles oder nicht strukturelles Klappenversagen.

## 2.9 Statistik und Datenverarbeitung

Die gesammelten Daten wurden vollständig mit Hilfe des Tabellen- und Kalkulationsprogramms Excel XP Professional archiviert. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SAS und SPSS, Version 12. Im Rahmen der Datenanalyse wurden sowohl der Mittelwert und die Standardabweichung als auch Maximal- und Minimalwerte erfasst und berechnet. Die erhobenen Häufigkeiten beziehen sich auf die absoluten Werte. Ausgehend von einer nicht- normalen Verteilung innerhalb der Population der Probanden kamen folgende Tests zur Anwendung: Bei nicht vorliegen von Normalität und ungleichen Varianzen erfolgte die statistische Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test. Bei dem Vergleich einer Variablen im Verlauf der Zeit wurde eine nichtparametrische Analyse longitudinaler Daten nach Brunner<sup>12</sup>, entsprechend Anova/ Chi<sup>2</sup> verwendet. Um zwei abhängige Variablen miteinander zu vergleichen, wurde in beiden Bereichen der Wilcoxon- Test verwendet. Mit Hilfe der statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau  $\alpha$  erarbeitet. Die Ergebnisse galten als signifikant, wenn  $p < \alpha$  ist. Diese Voraussetzung galt als erfüllt wenn der p-Wert  $\leq 0,05$  ausfiel. War der p-Wert kleiner 0,01 lag eine sehr große Signifikanz vor, war der p- Wert  $< 0,001$  lag höchste Signifikanz vor<sup>13</sup>.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Epidemiologische Daten

Tabelle 8 gibt die demographischen Daten der beiden Gruppen wieder. Bei der statistischen Auswertung der demographischen Daten wurden die Werte für das Alter bzw. den BMI als normalverteilt angesehen. Die Auswertung erfolgte mittels t-Test für zwei unabhängige Stichproben. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Insgesamt lag der Anteil der weiblichen Patienten bei 31%. In der Carbomedics-Gruppe betrug der Anteil der Frauen 40%, in der On-X Gruppe betrug der Anteil der Frauen 22%. Auch hier zeigte sich statistisch kein signifikanter Unterschied (Geschlecht nominalskaliert, Chi<sup>2</sup>-Test für Vierfeldertafel).

|                |          | <b>Carbomedics (n=50)</b> | <b>On-X (n=50)</b> | <b>P</b> |
|----------------|----------|---------------------------|--------------------|----------|
| Alter (median) | [Jahre]  | 65                        | 61                 | 0,085    |
| (min/max)      |          | 18/88                     | 26/79              |          |
| Geschlecht     | weiblich | n=20                      | n=11               | 0,082    |
|                | männlich | n=30                      | n=39               |          |
| BMI (median)   |          | 26,23                     | 27,61              | 0,069    |

Tabelle 8: Demographie der zu vergleichenden Gruppen

### 3.2 Ätiologie der Klappendysfunktion

In der Mehrzahl der Patienten fand sich in beiden Gruppen eine Aortenklappenstenose auf der Grundlage einer kalzifizierenden Klappendegeneration. Wie in Tabelle 9 dargestellt, lag in der Carbomedics-Gruppe in 54% der Fälle eine Aortenklappenstenose der Krankheit zugrunde, in der On-X Gruppe waren es 50%. Kombinierte Klappenvitien fanden sich hauptsächlich bei Patienten mit subakuter Endokarditis und rheumatischem Fieber. Bei 36% der Patienten, die eine Carbomedics Klappe erhielten, lag ein kombiniertes Vitium vor. In der On-X Gruppe waren es 34%. Bei Patienten mit akuter Endokarditis und Prothesendysfunktion nach biologischem Aortenklappenersatz zeigte sich überwiegend eine Aortenklappeninsuffizienz. In der Carbomedics-Gruppe fanden sich 16%, in der On-X-Gruppe zeigten 10% eine

operationspflichtige Aortenklappeninsuffizienz. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Chi<sup>2</sup> Test und zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Tabelle 9 und Tabelle 10 zeigen die absoluten Zahlen bezüglich Ätiologie und Art des Klappenvitiums.

| <b>Art des Klappenvitiums</b> | <b>Carbomedics</b> | <b>On-X</b> | <b>p</b> |
|-------------------------------|--------------------|-------------|----------|
| Aortenstenose                 | n=27               | n=25        | 0.8415   |
| Aorteninsuffizienz            | n=5                | n= 8        | 0.5536   |
| Kombiniertes Klappenvitium    | n=18               | n=17        | 1.000    |

Tabelle 9: Art des Klappenvitiums in den zu vergleichenden Gruppen.

| <b>Ätiologie des Vitiums</b>          | <b>Carbomedics</b> | <b>On-X</b> | <b>p</b> |
|---------------------------------------|--------------------|-------------|----------|
| Bakterielle Endokarditis akut/subakut | n=6/6              | n=5/8       | 0.6951   |
| Kalzifizierende Degeneration          | n=29               | n=26        | 0.6879   |
| Rheumatisches Fieber                  | n=7                | n=11        | 0.4356   |
| Prothesendysfunktion                  | n=2                | n=0         | NA*      |

Tabelle 10: Ätiologie des Klappenvitiums in den zu vergleichenden Gruppen.

\* Die Art des Klappenvitiums wurde mittels Chi<sup>2</sup>-Test ausgewertet. Voraussetzung hierfür ist, dass das Merkmal mindestens fünf Mal in der Vierfeldertafel enthalten sein muss. Daher ist das Feld Prothesendysfunktion aufgrund der geringen Fallzahl nicht auswertbar.

### **3.3 Vollständigkeit der Datenerhebungen**

96 Patienten konnten innerhalb von sieben Tagen nach der Operation untersucht werden. Vier Patienten starben und konnten nicht frühpostoperativ untersucht werden (vgl. 3.8.1). Im weiteren Beobachtungszeitraum der Studie mussten sechs Patienten gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. 2.2,) nachträglich aus der Studie ausgeschlossen werden. Drei weitere Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum nach Entlassung aus der Klinik (vgl. 3.8.1). Vier Patienten lehnten eine erneute Untersuchung ab, sechs Patienten (6,5% [der Überlebenden]) waren trotz wiederholter Bemühungen nicht mehr kontaktierbar. Somit konnten zur Nachuntersuchung nach 12-14 Monaten 76 Patienten sowohl körperlich untersucht werden, als auch der Ruhe-Echokardiographie unterzogen werden. Von den 76 Patienten sprachen sich jedoch sieben Patienten gegen eine Stressechokardiographie aus.

Bei zwei Patienten wurde aus medizinischen Gründen keine stressechokardiographische Untersuchung durchgeführt. Tabelle 11 fasst die Vollständigkeit der Untersuchungen in den beiden Gruppen zusammen.

|  | <b>Carbomedics</b>  | <b>On-X</b>  |
|--|---|--|
| präoperativ  | n=50  | n=50   |
| postoperativ 5. bis 7. Tag                             | n=48<br>2 verstorben  | n=48<br>2 verstorben   |
| Postoperativ 12- 14 Monate<br>Ruhe Echokardiographie   | n=40<br>1 ausgeschlossen<br>(Prothesenwechsel)<br>4 lost to follow-up<br>3 Untersuchung abgelehnt | n=37<br>3 verstorben<br>2 lost to FU<br>1 abgelehnt<br>5 ausgeschlossen<br>(2 MKE, 3 Prothesenwechsel) |
| Postoperativ 12- 14 Monate<br>Stress Echokardiographie | n=35<br>1 ausgeschlossen wegen<br>Epilepsie<br>4 abgelehnt  | n=33<br>1 ausgeschlossen wegen Shunt<br>LVOT/RA<br>3 abgelehnt   |

Tabelle 11: 32Vollständigkeit der Datenerhebung in den zu vergleichenden Gruppen.

### 3.4 Präoperative Ergebnisse

#### 3.4.1 Präoperative NYHA Klassifikation

Die Patienten wurden präoperativ und nach einem Jahr gemäß NYHA-Klassifikation (vgl. 2.4) eingeteilt. Tabelle 12 und Abbildung 9 geben die Verteilung der präoperativen NYHA Klassifikationen in den beiden Gruppen wieder.

In beiden Gruppen befindet sich der überwiegende Teil der Patienten in NYHA Klasse II oder III. Jeweils zwei Patienten der NYHA Klasse I fielen durch eine Angina-pectoris-Symptomatik bei hämodynamisch relevanter Koronarsklerose bei nur mittelgradiger Aortenstenose auf.

Bei zwei Patienten wurde die Operationsindikation aufgrund stark erhöhter Flussgeschwindigkeiten über der Aortenklappe gestellt, obwohl keine klinische Symptomatik bestand.

Bei der statistischen Analyse zeigte sich (Chi<sup>2</sup> Test), dass sich die Einteilungen in die jeweiligen NYHA Klassen nicht signifikant unterschieden.

### **3.4.2 Präoperativer Herzrhythmus**

In beiden Gruppen zeigte sich im präoperativen EKG bei 83% der Patienten ein stabiler Sinusrhythmus. Aufgrund eines bestehenden Vorhofflimmerns standen insgesamt vierzehn Patienten unter oraler Therapie mit Vitamin K Antagonisten. Drei Patienten waren trotz permanenten Vorhofflimmerns präoperativ nicht antikoaguliert.

### **3.4.3 Präoperative Ejektionsfraktion (EF)**

In der Carbomedics-Gruppe lag die mittlere Ejektionsfraktion präoperativ bei  $55,9 \pm 11,0$  %, in der On-X- Gruppe bei  $57,7 \pm 10,5$  %. Bei Nichtvorliegen von Normalität und ungleichen Varianzen erfolgte die statistische Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test. Hier zeigte sich, dass sich beide Gruppen hinsichtlich der präoperativen Ejektionsfraktion statistisch nicht unterschieden ( $p=0,489$ ).

## **3.5 Intraoperative Ergebnisse**

### **3.5.1 Ischämiezeit = Aortenabklemmzeit**

Die Ischämiezeit (=Aortenabklemmzeit) wird definiert als die Zeit, in der keine Myokardperfusion über die Koronargefäße erfolgt. Während dieser Zeit wird wie unter Absatz 2.5 beschrieben, das Herz intermittierend mit warmer Blutkardioplegie versorgt. Hierbei wurden die Operationen, bei denen Begleiteingriffe durchgeführt wurden, aus jeweils beiden Gruppen herausgenommen, so dass die Werte die Ischämiezeiten für den isolierten Aortenklappenersatz widerspiegeln. Die mittlere Aortenabklemmzeit lag in der Carbomedics Gruppe bei  $54,8 \pm 13,8$  Minuten, in der ON-X Gruppe bei  $59,9 \pm 14,1$  Minuten. Bei nicht Vorliegen von Normalität und ungleichen Varianzen erfolgte die statistische Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p=0.094$ ).



### 3.5.2 Verteilung der implantierten Klappengrößen

Sowohl in der Carbomedics- als auch in der On-X Gruppe lag die Mehrzahl der implantierten Klappengrößen bei 23 mm und 25 mm. Wie unter Absatz 1.4.2.1, beschrieben, vergrößert sich bei der On-X Klappe die Klappenöffnungsfläche ab einem Klappenringdurchmesser von 27 mm nicht mehr. Wie beschrieben, wird eine 29 mm Klappengröße lediglich durch eine Verdickung des äußeren Nahttrings bewirkt, was jedoch keinen Einfluß auf die effektive Klappenöffnungsfläche hat. Somit sind die Klappenöffnungsflächen der 27mm und 29mm On-X Klappe identisch und werden in einer Gruppe (27mm) zusammengefasst. Abbildung 8 stellt die Verteilung der implantierten Klappengrößen dar.

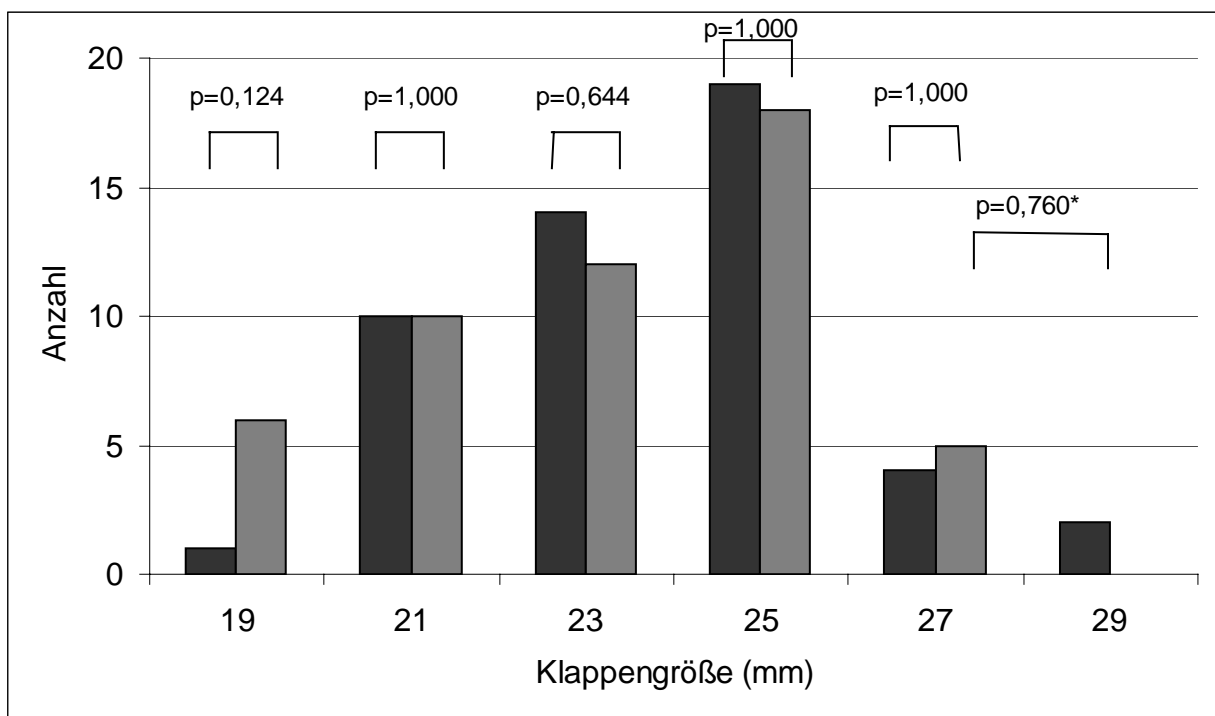


Abbildung 8.:Verteilung der implantierten Klappengrößen in der Carbomedics Gruppe (■) und der On-X Gruppe (▒). \* Die Auswertung erfolgte zwischen der 29mm Carbomedics- und der 27mm On-X Prothese.

## 3.6 Postoperative Ergebnisse

### 3.6.1 Postoperative NYHA Klassifikation

Die Patienten wurden nach einem Jahr erneut gemäß NYHA-Klassifikation (vgl. Absatz 2.4) eingeteilt. Tabelle 12 und Abbildung 9 Seite 35 geben die Verteilung der postoperativen NYHA Klassifikationen in den beiden Gruppen wieder.

Zusammenfassend zeigte sich bei der Analyse der postoperativen NYHA-Klassifikationen ein homogenes Verteilungsmuster. In beiden Gruppen stellte sich die zu erwartende Verbesserung in der NYHA Klassifikation gleichermaßen ein. In der Carbomedics- bzw. On-X Gruppe waren 97,5% bzw. 94,4% der untersuchten Patienten in NYHA Klasse I oder II. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Ein Patient der Carbomedics Gruppe und zwei Patienten der On-X Gruppe befanden sich in NYHA Klassifikation III aufgrund nichtkardialer Komorbiditäten.

| <b>Präoperativ</b> | <b>Carbomedics</b> | <b>On-X</b> | <b>p</b> |
|--------------------|--------------------|-------------|----------|
| NYHA I             | 3                  | 3           | 1.000    |
| NYHA II            | 25                 | 18          | 0.2654   |
| NYHA III           | 18                 | 25          | 0.2254   |
| NYHA IV            | 4                  | 4           | 1.000    |

| <b>postoperativ</b> | <b>Carbomedics</b> | <b>On-X</b> | <b>p</b> |
|---------------------|--------------------|-------------|----------|
| NYHA I              | 30                 | 30          | 1.000    |
| NYHA II             | 9                  | 4           | 0,051    |
| NYHA III            | 1                  | 2           | NA       |
| NYHA IV             | 0                  | 0           | NA       |

Tabelle 12: Verteilung der präoperativen NYHA Klassifikation in beiden Gruppen

### 3.6.1.1 Entwicklung der NYHA Klassifikation in beiden Gruppen

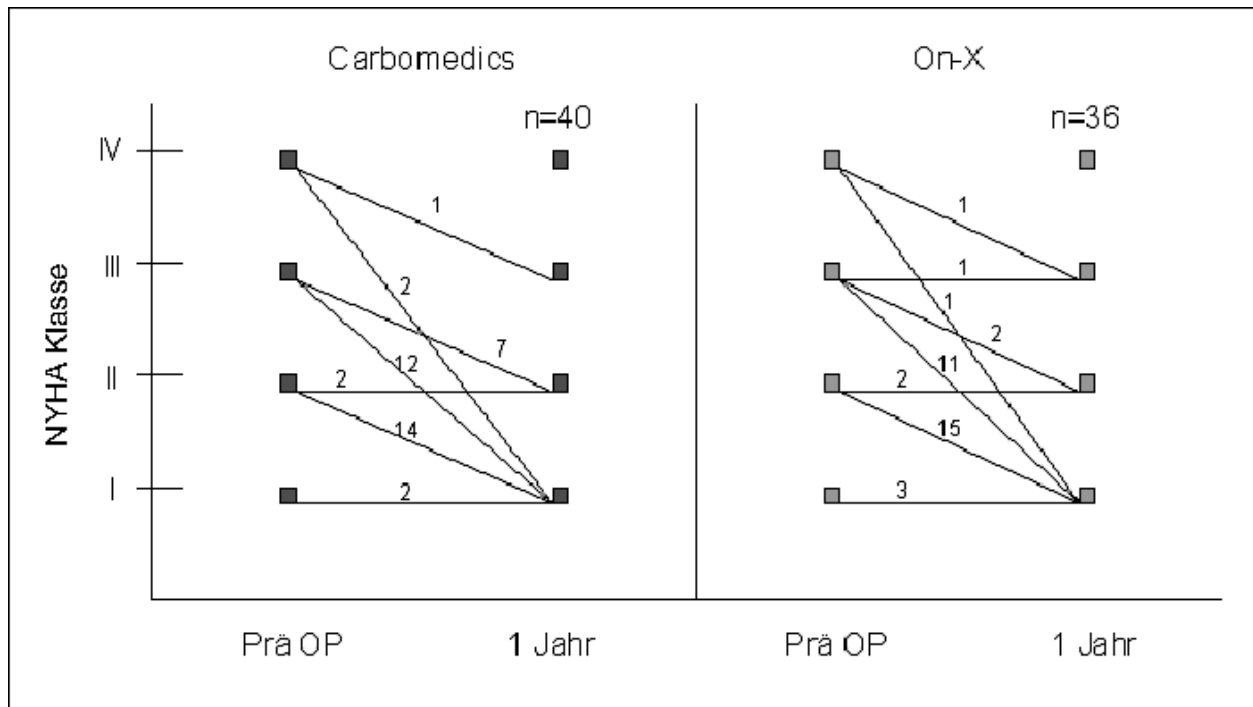


Abbildung 9: Entwicklung der NYHA Klassifikation in beiden Gruppen.

### 3.6.2 Ergebnisse der Ruhe-Echokardiographie

#### 3.6.2.1 Entwicklung der Ejektionsfraktion (EF in Ruhe)

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde sowohl präoperativ als auch in der Nachuntersuchung nach 12-14 Monaten postoperativ ermittelt. In der Carbomedics-Gruppe lag die mittlere Ejektionsfraktion präoperativ bei  $55,6 \pm 9,8$  %, in der On-X- Gruppe bei  $54,8 \pm 11,0$  %. In der Carbomedics-Gruppe stieg die linksventrikuläre Ejektionsfraktion innerhalb des Beobachtungszeitraums um 9,5 % auf  $60,9 \pm 8,8$  %. Dieser Anstieg war statistisch signifikant (Wilcoxon rank sum Test,  $p=0,005$ ). In der On-X-Gruppe stieg die linksventrikuläre Ejektionsfraktion innerhalb des Beobachtungszeitraums um 6,4 % auf  $58,3 \pm 11,0$  %. Im Gegensatz zur Carbomedics Gruppe war dieser Anstieg statistisch nicht signifikant (Wilcoxon rank sum Test,  $p=0,176$ ).

### 3.6.2.2 Vergleich der Ejektionsfraktion in Ruhe zwischen den zu untersuchenden Klappenprothesen

Der statistische Vergleich zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden zu vergleichenden Gruppen: weder präoperativ, noch nach 12 Monaten unterschied sich die Ejektionsfraktion zwischen den beiden Gruppen. (Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,489$ , bzw.  $p=0,149$ ).

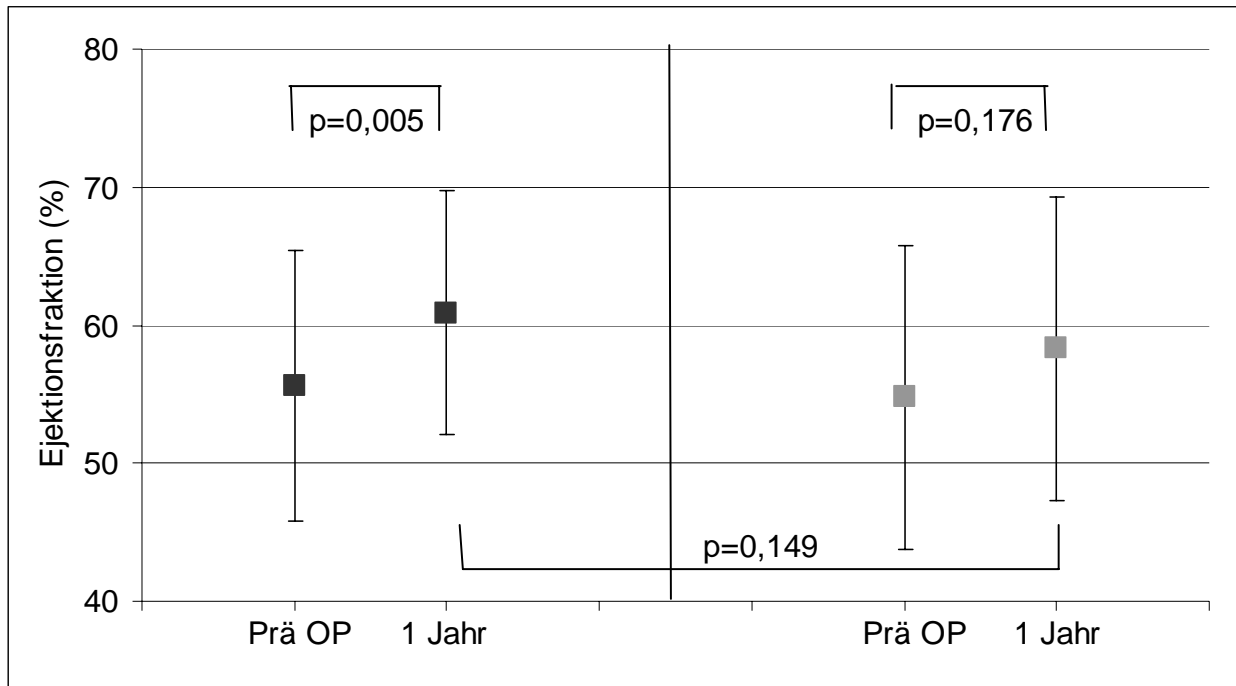


Abbildung 10: Entwicklung der linksventrikulären Ejektionsfraktion in Ruhe über den Beobachtungszeitraum in der Carbomedics Gruppe (■) und der On-X Gruppe (■) Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung.

### **3.6.2.3 Entwicklung der linksventrikulären Wanddicke**

In der Carbomedics-Gruppe lag die mittlere Dicke des interventrikulären Septums präoperativ bei  $13,1 \pm 3,0$  mm, in der On-x-Gruppe bei  $12,0 \pm 2,6$  mm. Der statistische Vergleich (Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,279$ ) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen bezüglich dieses präoperativen Parameters.

In der Nachuntersuchung nach 12-14 Monaten reduzierte sich die Dicke des interventrikulären Septums in der Carbomedics Gruppe um 10,9 % auf  $11,1 \pm 2,6$  mm. Diese Reduktion war statistisch signifikant (Wilcoxon rank sum Test  $p= 0,005$ ). In der On-X-Gruppe reduzierte sich die Dicke des interventrikulären Septums innerhalb des Beobachtungszeitraums um 3,1% auf  $11,8 \pm 2,6$  mm. Diese Reduktion war statistisch nicht signifikant (Wilcoxon rank sum Test  $p=0,813$ ).

Entsprechend entwickelte sich die in der Systole gemessene Dicke der Hinterwand: In der Carbomedics-Gruppe lag sie präoperativ bei  $12,6 \pm 2,6$  mm, in der On-x-Gruppe bei  $11,9 \pm 2,5$  mm. Der statistische Vergleich der präoperativen Werte ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden zu vergleichenden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,116$ ). In der Nachuntersuchung nach 12-14 Monaten reduzierte sich die Dicke der Hinterwand in der Carbomedics Gruppe um 5,0 % auf  $11,5 \pm 2,0$  mm. Entsprechend den Veränderungen beim intraventrikulären Septum war diese Reduktion ebenfalls statistisch signifikant (Wilcoxon rank sum Test  $p=0,028$ ). Dem gegenüber reduzierte sich die Dicke der Hinterwand in der On-X-Gruppe innerhalb des Beobachtungszeitraums um 2,3 % auf  $11,6 \pm 2,3$  mm. Diese Reduktion war statistisch nicht signifikant (Wilcoxon rank sum Test  $p= 0,658$ ).

### **3.6.2.4 Vergleich der linksventrikulären Wanddicke zwischen den zu untersuchenden Klappenprothesen**

Der Vergleich der linksventrikulären Wanddicken zwischen den zu untersuchenden Klappenprothesen erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test (korrigiert für Bindungen). Sowohl die präoperativen- als auch die 1-Jahres-Ergebnisse wurden zwischen den Gruppen verglichen. Die präoperativen Ausgangswerte der linksventrikulären Hinterwanddicke bzw. die Dicke des Interventrikulärseptums unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant ( $p=0,075$  bzw.  $p=0,823$ ). Auch in der Nachuntersuchung nach einem Jahr unterschieden sich diese Parameter zwischen den zu vergleichenden Gruppen nicht signifikant ( $p=0,939$  bzw.  $p=0,624$ ). Abbildung 11 stellt den Vergleich der linksventrikulären Wanddicken zwischen den Gruppen graphisch dar.

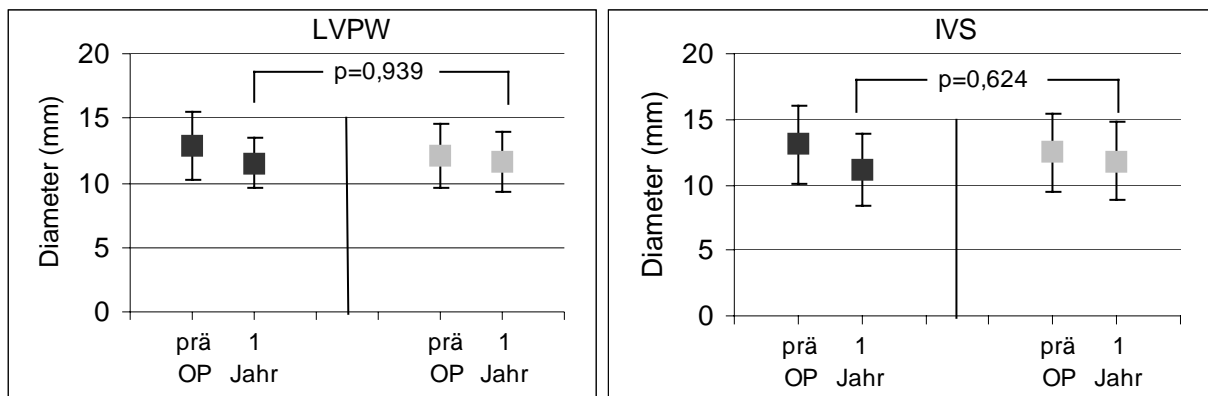


Abbildung 11: Entwicklung und Vergleich der linksventrikulären Wanddicken über den Beobachtungszeitraum in der Carbomedics Gruppe (■) und der On-X Gruppe (■). LVPW=Dicke der linksventrikulären Hinterwand, IVS= Dicke des interventrikulären Septums.

### 3.6.2.5 Entwicklung der linksventrikulären Geometrie

In der Carbomedics-Gruppe lag der mittlere linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser präoperativ bei  $51,7 \pm 7,1$  mm, in der On-x-Gruppe bei  $54,1 \pm 8,6$  mm. In der Nachuntersuchung nach 12 - 14 Monaten reduzierte sich der mittlere linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser in der Carbomedics Gruppe um 3,2 % auf  $48,4 \pm 6,7$  mm. Diese Reduktion war statistisch nicht signifikant (Wilcoxon rank sum Test  $p=0,089$ ). In der On-X-Gruppe reduzierte sich der mittlere linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser innerhalb des Beobachtungszeitraums um 3,9 % auf  $50,8 \pm 6,3$  mm. Diese Reduktion war statistisch signifikant (Wilcoxon rank sum Test  $p=0,045$ ).

Die in der Systole gemessenen linksventrikulären Durchmesser zeigten folgende Entwicklung: In der Carbomedics-Gruppe lag der mittlere linksventrikuläre endsystolische Durchmesser präoperativ bei  $38,0 \pm 8,2$  mm, in der On-x-Gruppe bei  $42,2 \pm 8,2$  mm. In der Nachuntersuchung nach 12 - 14 Monaten zeigte der mittlere linksventrikuläre endsystolische Durchmesser in der Carbomedics Gruppe mit Werten von  $38,1 \pm 6,1$  mm nahezu gleiche Werte zu präoperativ (Reduktion um 5,8%). Diese Veränderung war statistisch nicht signifikant (Wilcoxon rank sum Test  $p=0,950$ ). In der On-x Gruppe reduzierte sich die Dicke der Hinterwand innerhalb des Beobachtungszeitraums um 1,1 % auf  $41,3 \pm 7,0$  mm. Diese Reduktion war statistisch nicht signifikant (Wilcoxon rank sum Test  $p=0,412$ ).

### 3.6.2.6 Vergleich der linksventrikulären Geometrie zwischen den zu untersuchenden Klappenprothesen

Der Vergleich der linksventrikulären Durchmesser der zu untersuchenden Gruppen erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test (korrigiert für Bindungen). Sowohl die präoperativen als auch die 1-Jahres-Ergebnisse wurden zwischen den Gruppen verglichen. Die präoperativen Ausgangswerte für den linksventrikulären endsystolischen Diameter bzw. den linksventrikulären enddiastolischen Diameter unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,055$  bzw.  $p=0,723$ ). In der Nachuntersuchung nach einem Jahr unterschieden sich diese Parameter zwischen den zu vergleichenden Gruppen ebenfalls nicht signifikant ( $p=0,067$  bzw.  $p=0,074$ ). Abbildung 12 stellt den Vergleich der linksventrikulären Geometrie zwischen den beiden Gruppen graphisch dar.

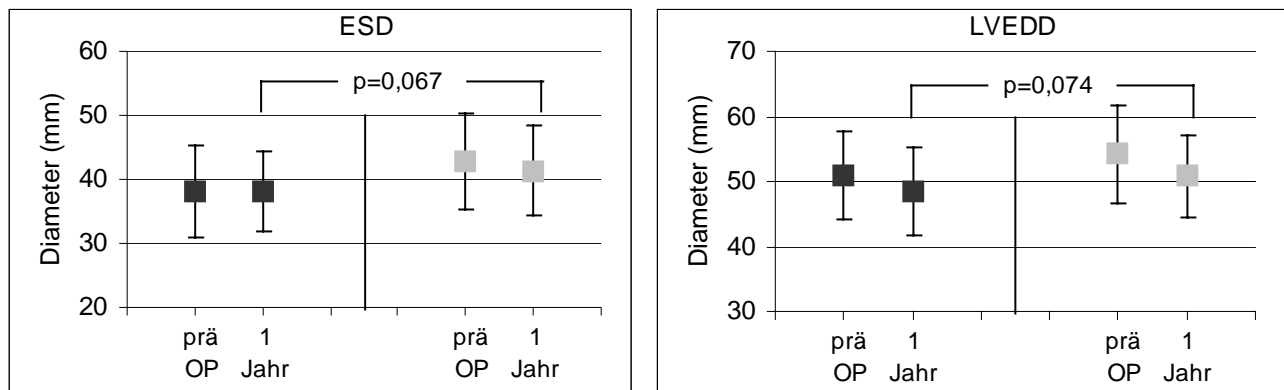
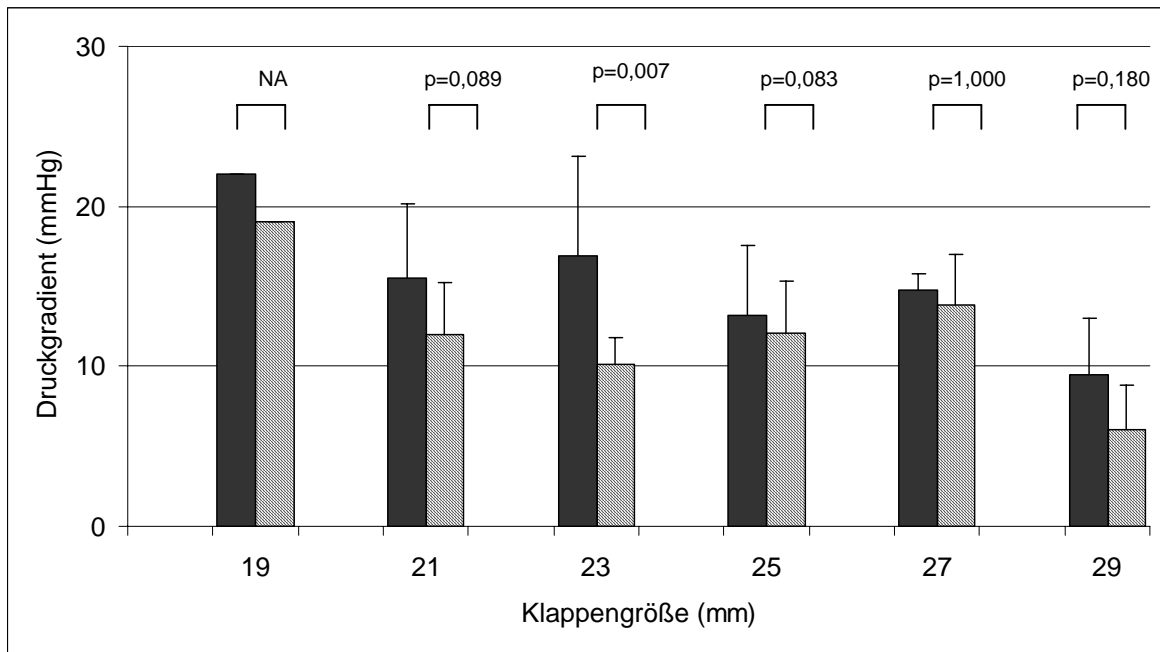


Abbildung 12: Entwicklung und Vergleich der linksventrikulären Geometrie über den Beobachtungszeitraum in der Carbomedics Gruppe (■) und der On-X Gruppe (■). LVEDD=linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVESD=linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser. Dargestellt sind Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.

### 3.6.2.7 Entwicklung der transvalvulären Druckgradienten

Die folgenden Abbildungen zeigen die gemessenen transvalvulären Druckgradienten über der jeweiligen Aortenklappenprothese. Hierbei wurden Gruppen mit Klappen gleicher Größe gebildet. Die entsprechenden Druckgradienten wurden innerhalb der jeweiligen Prothesengröße zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (postoperativ und 12-14 Monate) verglichen. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Wilcoxon rank sum Test.

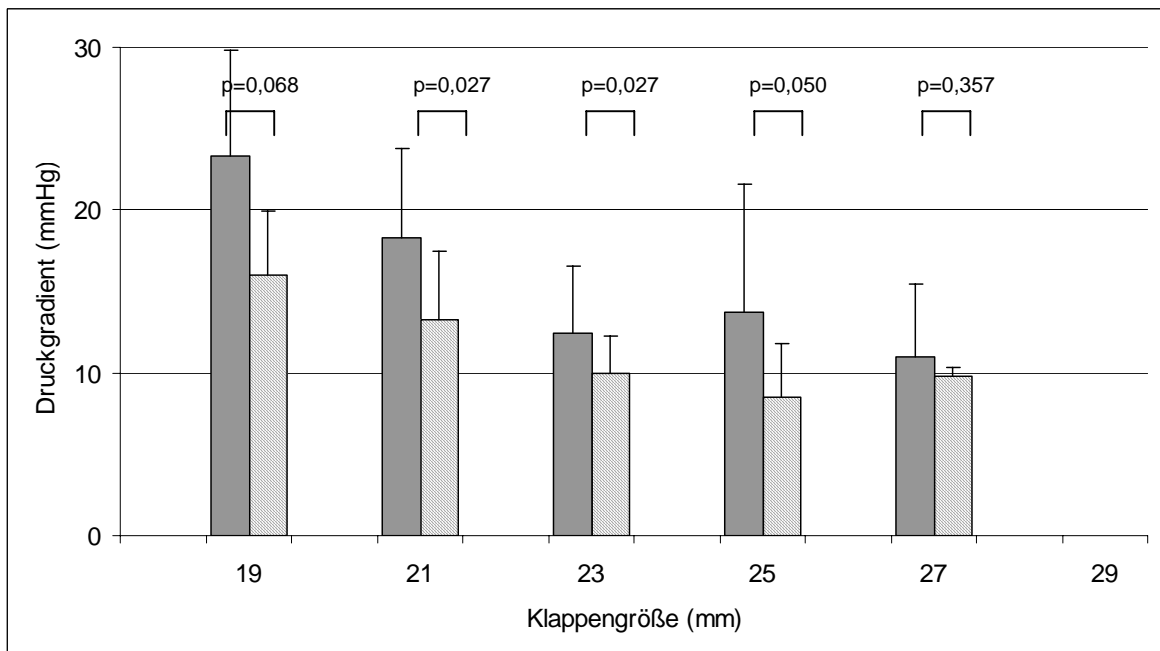
### Carbomedics



■ = postoperativ   ▨ = 12-14 Monate

Abbildung 13: Entwicklung des mittleren transvalvulären Druckgradienten im Beobachtungszeitraum in der Carbomedics Gruppe.

### On-X



■ = postoperativ   ▨ = 12-14 Monate

Abbildung 14: : Entwicklung des mittleren transvalvulären Druckgradienten im Beobachtungszeitraum in der On-X Gruppe.



### 3.6.3 Vergleich der transvalvulären Druckgradienten zwischen den zu untersuchenden Klappenprothesen

Die korrespondierenden transvalvulären Druckgradienten wurden sowohl postoperativ als auch nach einem Jahr mittels Mann-Whitney-U-Test (korrigiert für Bindungen) zwischen den zu vergleichenden Klappenprothesen analysiert. Hierbei wurden wieder Klappen gleicher Größe miteinander verglichen. Die 27mm On-X Klappe wurde sowohl mit der 27mm- als auch 29mm-Carbomedics Klappe verglichen. Abbildung 15 und Abbildung 16 stellen den Vergleich der transvalvulären Druckgradienten postoperativ bzw. nach einem Jahr graphisch dar.

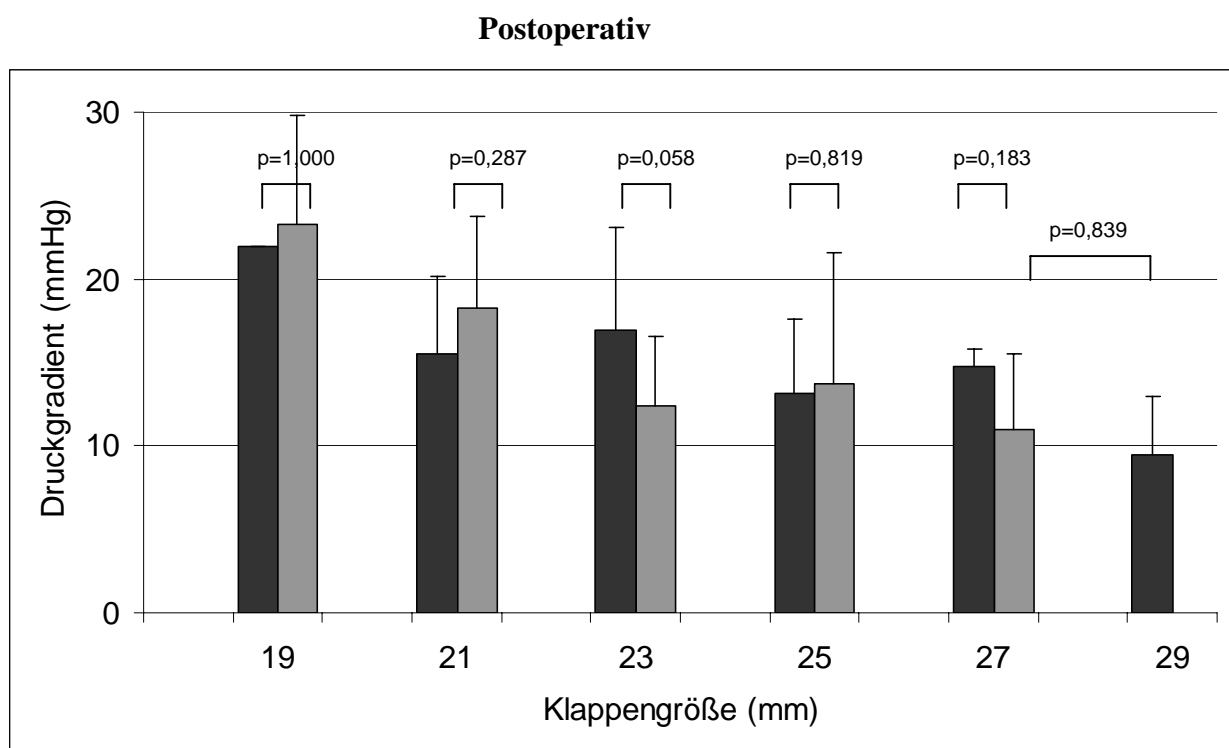


Abbildung 15: Vergleich der postoperativen transvalvulären Druckgradienten zwischen der Carbomedics Gruppe (schwarz) und der On-X Gruppe (grau).

## 12 – 14 Monate

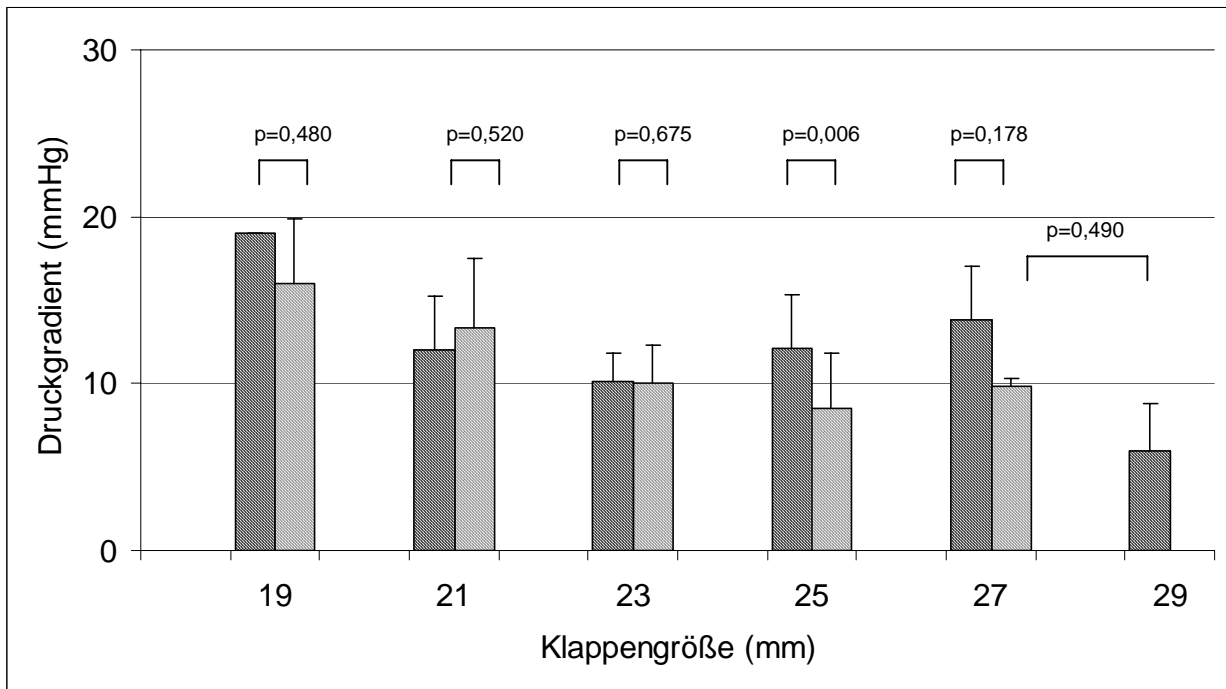


Abbildung 16: Vergleich der transvalvulären Druckgradienten zwischen der Carbomedics Gruppe (schwarz) und der On-X Gruppe (grau) nach 12-14 Monaten.

### 3.7 Ergebnisse der Stress-Echokardiographie

#### 3.7.1 Entwicklung des Blutdrucks und der Herzfrequenz

Als Parameter für die stressbedingte Reaktion wurden Herzfrequenz und Blutdruck sowie die Ejektionsfraktion erhoben. In der Carbomedics-Gruppe lag die mittlere Herzfrequenz vor Gabe von Dobutamin bei  $62 \pm 9$  Schläge/Min. In der On-X-Gruppe lag die mittlere Herzfrequenz vor Gabe von Dobutamin bei  $66 \pm 11$  mm Schläge/Min. In der Carbomedics-Gruppe stieg die Herzfrequenz unter Dobutamingabe um 32% auf durchschnittlich  $91 \pm 15$  Schläge/Min. Dieser Anstieg war statistisch signifikant (Vergleich mittels gepaartem T-Test;  $p=0,001$ ). In der On-X-Gruppe stieg die Herzfrequenz unter Dobutamingabe um 28 % auf  $92 \pm 13$  Schläge/Min. Wie in der Carbomedics Gruppe war dieser Anstieg statistisch ebenfalls signifikant (Vergleich mittels gepaartem T-Test;  $p=0,005$ ).

Der statistische Vergleich zwischen den beiden zu untersuchenden Gruppen zeigte weder in Ruhe noch unter Belastung einen signifikanten Unterschied (T-Test für unabhängige Stichproben bei Normalverteilung,  $p=0,411$  bzw.  $p=0,376$ ). Sinngemäß stiegen wie erwartet auch die Werte

für den Blutdruck in beiden Gruppen signifikant an. In der folgenden Abbildung sind die Herzfrequenz unter Ruhe und Belastung innerhalb der beiden Gruppen dargestellt.

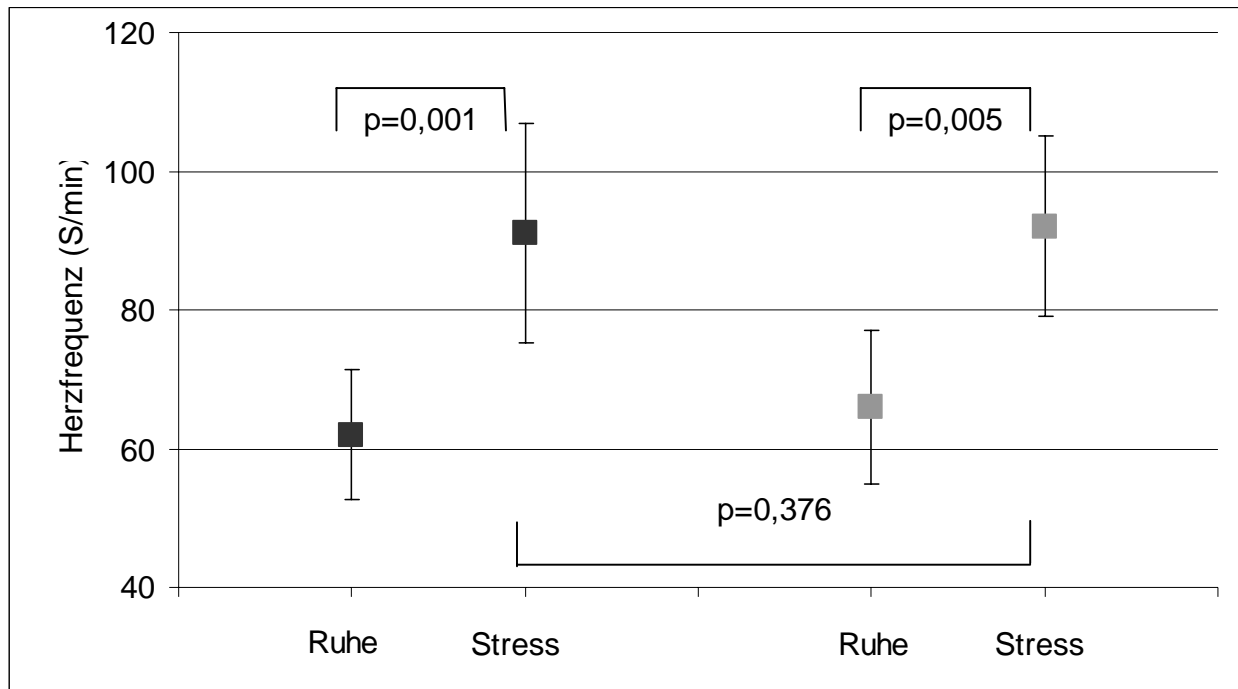


Abbildung 17: Anstieg und Vergleich der Herzfrequenz zwischen der Carbomedics Gruppe (schwarz) und der On-X Gruppe (grau) unter Dobutamingabe. Mittelwert und Standardabweichung.

### 3.7.2 Anstieg der Ejektionsfraktion unter Belastung

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde während der 12-14 Monate Nachuntersuchung sowohl in Ruhe als auch unter Dobutamingabe erhoben. In der Carbomedics-Gruppe lag die mittlere Ejektionsfraktion in Ruhe bei  $60,9 \pm 8,8 \%$ , in der On-X-Gruppe bei  $58,3 \pm 11,0 \%$ .

In der Carbomedics-Gruppe stieg die linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter Dobutamingabe um 10,2% auf  $67,6 \pm 8,9 \%$ . Dieser Anstieg war statistisch signifikant (Wilcoxon rank sum Test,  $p=0,000$ ). In der On-X-Gruppe stieg die linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter Dobutamingabe um 14,6% auf  $66,7 \pm 12,7 \%$ . Wie in der Carbomedics Gruppe war dieser Anstieg statistisch ebenfalls signifikant (Wilcoxon rank sum Test,  $p=0,000$ ).

Der statistische Vergleich zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden zu untersuchenden Gruppen bezüglich der Ejektionsfraktion in Ruhe (Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,149$ ) bzw. unter Stress ( $p=0,734$ ).

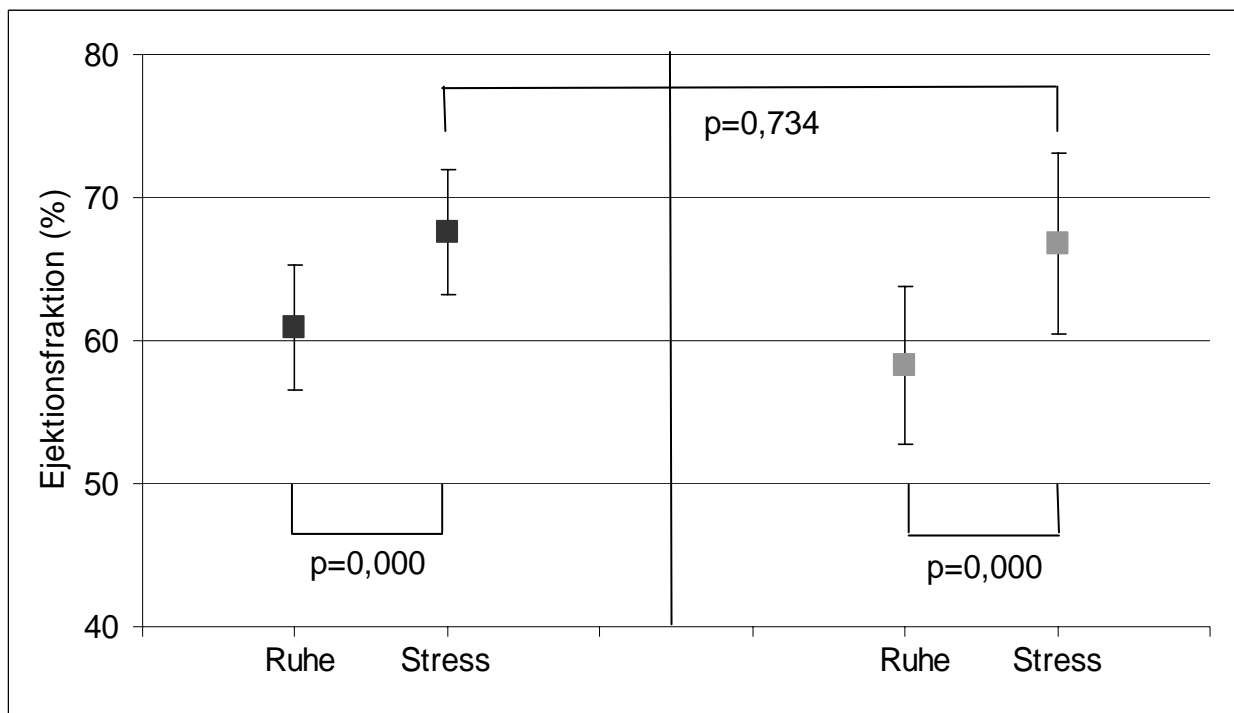


Abbildung 18: Anstieg und Vergleich der Ejektionsfraktion zwischen der Carbomedics Gruppe (schwarz) und der On-X Gruppe (grau) unter Dobutamingabe.

### 3.7.3 Entwicklung der transvalvuläre Druckgradienten unter Belastung

Die folgenden Abbildungen zeigen die gemessenen transvalvulären Druckgradienten über der jeweiligen Aortenklappenprothese. Hierbei wurden wieder Gruppen mit Klappen gleicher Größe gebildet. Die entsprechenden Druckgradienten wurden innerhalb der jeweiligen Aortenklappenprothese in Ruhe und unter Belastung verglichen. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Wilcoxon rank sum Test.

### Carbomedics

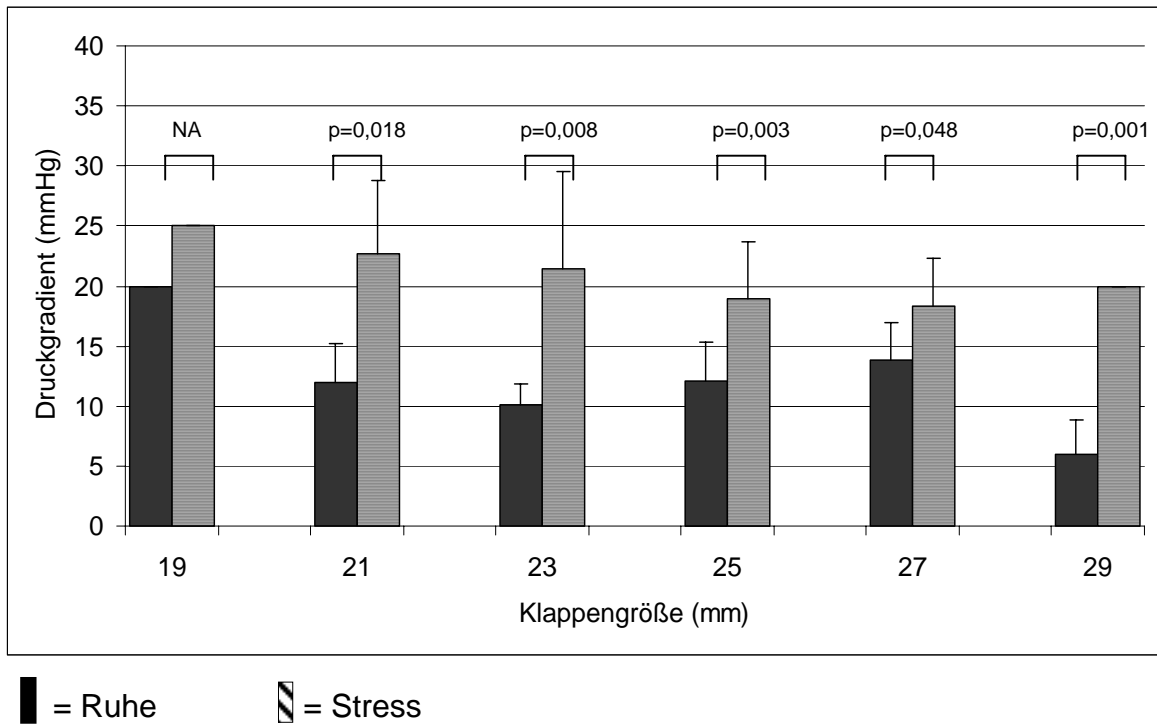


Abbildung 19: Transvalvuläre Druckgradienten unter Ruhe und unter Stress für die Carbomedics Gruppe.

### On-X

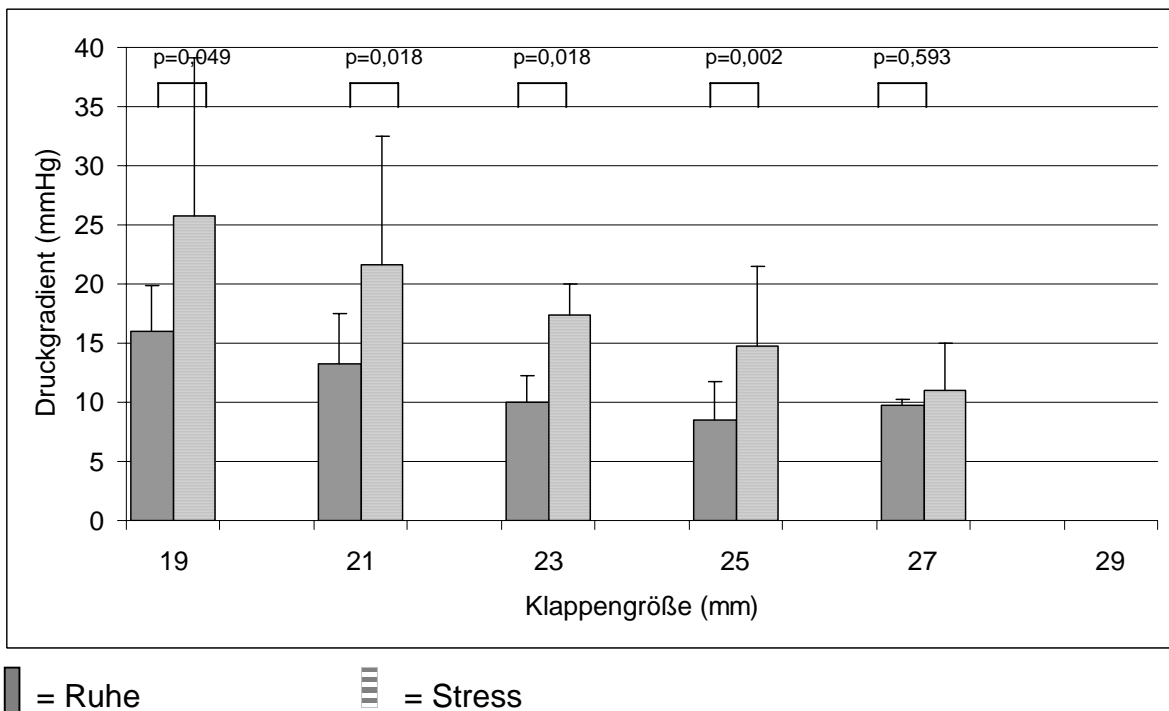


Abbildung 20: Transvalvuläre Druckgradienten unter Ruhe und unter Stress für die On-X Gruppe.

### 3.7.4 Vergleich der transvalvuläre Druckgradienten unter Belastung zwischen den zu untersuchenden Klappenprothesen

Die korrespondierenden transvalvulären Druckgradienten unter Belastung wurden zwischen den zu untersuchenden Klappentypen mittels Mann-Whitney-U- Test analysiert. Hierbei wurden Klappen gleicher Größe miteinander verglichen. Die 27mm On-X Klappe wurde sowohl mit der 27mm- als auch 29mm-Carbomedics Klappe verglichen. Abbildung 21 stellt den Vergleich der transvalvulären Druckgradienten unter Belastung dar.

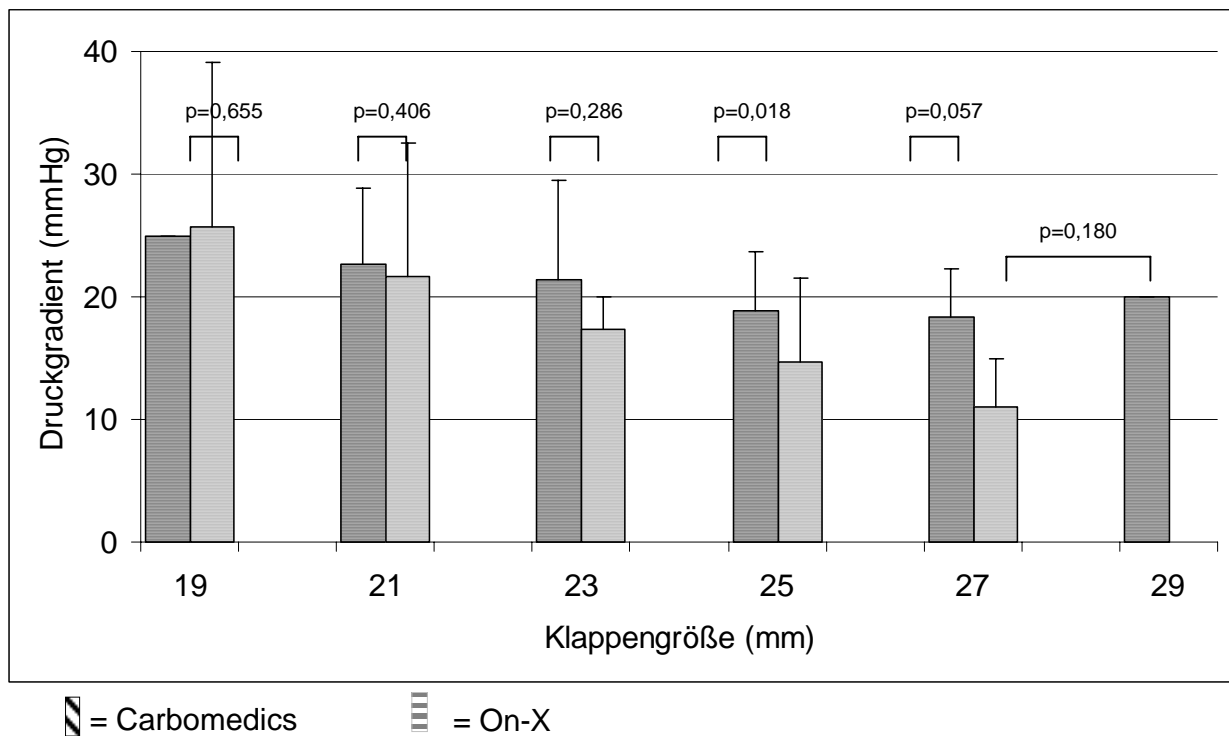


Abbildung 21: Transvalvuläre Druckgradienten unter Stress für die Carbomedics Gruppe (schwarz) und die On-X Gruppe (grau).

## **3.8 Postoperative Komplikationen**

Im Folgenden werden die aufgetretenen Komplikationen an Hand der „Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions“ (vgl. Absatz 2.8) dargestellt.

### **3.8.1 Mortalität**

Insgesamt sind sieben Patienten im Beobachtungszeitraum verstorben. Zwei Patienten verstarben in der Carbomedics Gruppe (Gesamtmortalität Carbomedics Gruppe = vier Prozent), fünf Patienten verstarben in der On-X Gruppe (Gesamtmortalität On-X Gruppe = zehn Prozent).

#### **3.8.1.1 30-Tage-Mortalität**

Insgesamt verstarben vier Patienten innerhalb des Krankenhausaufenthalts- zwei in der Carbomedics Gruppe und zwei in der On-X Gruppe. Die 30-Tage Gesamtmortalität liegt somit bei vier Prozent.

Von den zwei Patienten, die in der Carbomedics Gruppe verstarben, erlag ein Patient am vierten postoperativen Tag einem akuten Myokardinfarkt. Der zweite in der Carbomedics Gruppe verstorbene Patient erlitt im postoperativen Verlauf eine fulminante Sepsis ausgehend von einer Pneumonie. Im Rahmen dieser Sepsis kam es trotz intensivmedizinischer Maßnahmen zu einem Multiorganversagen, an dessen Folge der Patient verstarb. Von den zwei Patienten, die in der On-X Gruppe verstarben, erlag ein Patient am dritten postoperativen Tag ebenfalls einem akuten Myokardinfarkt. Bei dem zweiten Patient, der in der On-X Gruppe verstarb, kam es am sechsten postoperativen Tag aus völligem Wohlbefinden plötzlich zu einer therapierefraktären elektromechanischen Entkopplung.

#### **3.8.1.2 Späte Mortalität.**

Im weiteren Beobachtungszeitraum verstarben insgesamt weitere drei Patienten. Alle drei Patienten gehörten der On-X Gruppe an. Todesursache war in zwei Fällen eine akutes Herzversagen. Ein Patient verstarb am 68. postoperativen Tag an einer Klappenprothesen-Thrombose. Hierzu kam es, nachdem orale Antikoagulantien durch den Patienten nicht mehr eingenommen wurden.

Abbildung 22 stellt die Gesamtmortalität, aufgeteilt in die 30- Tage und Spätmortalität dar. Vergleicht man 30- Tage- und Spätmortalitätsraten statistisch, zeigt sich sowohl hinsichtlich der Früh- als auch der Gesamtmortalität kein signifikanter Unterschied zwischen der On-X und der Carbomedics Gruppe ( $p=1,000$  bzw.  $p=0,436$ ).

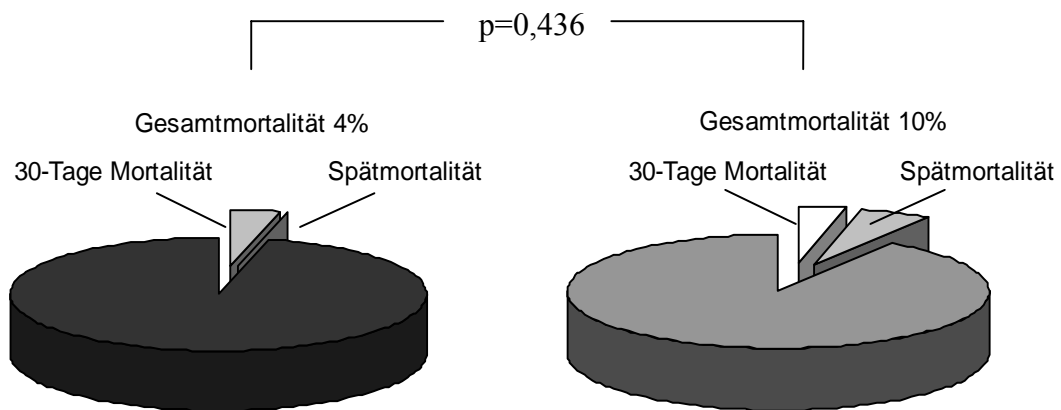


Abbildung 22: Mortalität in der Carbomedics Gruppe (schwarz) und der On-X Gruppe (grau), aufgeteilt in 30- Tage und Spätmortalität.

## 3.8.2 Dysfunktionen der Prothese

### 3.8.2.1 Strukturelle Dysfunktion der Prothese

Während des gesamten Beobachtungszeitraums sind in keiner der beiden Gruppen strukturelle Dysfunktionen der Klappenprothesen aufgefallen. Im Nachuntersuchungsintervall nach 12-14 Monaten zeigten alle zu untersuchenden Klappen eine regelrechte Funktion.

### 3.8.2.2 Nichtstrukturelle Dysfunktion der Prothese

Während des Beobachtungszeitraums sind in beiden Gruppen paravalvuläre Leckagen beobachtet worden. Insgesamt erzwangen diese in vier Fällen eine Reoperation, wobei einmal eine Carbomedics Klappe und dreimal eine On-X Klappe betroffen waren. Ein weiterer Patient aus der Carbomedics Gruppe zeigte ein mildes paravalvuläres Leck, welches bis zum Ende der Beobachtungsperiode kontrolliert wurde, aber wegen einer fehlenden Progredienz des Befundes nicht operativ korrigiert werden musste.

## 3.8.3 Thrombose der Prothese

Ein Patient verstarb in der On-X Gruppe wie unter 3.8.1 beschrieben an einer fulminanten Thrombose an der mechanischen Klappenprothese.



### **3.8.4 Thrombembolien**

Ein Patient der Carbomedics-Gruppe zeigte am 9. postoperativen Tag klinisch und radiologisch einen cerebralen Insult im Stromgebiet der linken Arteria cerebri media. Der Patient erlitt hierdurch ein dauerhaftes neurologisches Defizit.

### **3.8.5 Blutungsereignisse**

Im Beobachtungszeitraum sind keine Blutungskomplikationen beobachtet worden.

### **3.8.6 Prothesenendokarditis**

Während des gesamten Beobachtungszeitraums sind in keiner der beiden Gruppen neu aufgetretene Prothesenendokarditiden beobachtet worden.

### **3.8.7 Rethorakotomien**

Drei Patienten der Carbomedics Gruppe und zwei Patienten der On-X Gruppe mussten aufgrund erhöhter postoperativer Nachblutungen (bis zum einschließlich zweiten postoperativen Tag) rethorakotomiert werden.

### **3.8.8 Reoperationen**

In der Gruppe der On-X Patienten wurden zwei Reoperationen innerhalb der ersten 7 postoperativen Tage notwendig. Diese Patienten erhielten initial einen Aortenklappenersatz aufgrund einer akuten bakteriellen Aortenklappenendokarditis mit flottierender Vegetation. Postoperativ zeigten sich dann Vegetationen im Bereich der Mitralklappe, woraufhin ein mechanischer Mitralklappenersatz am 6. bzw. 7. postoperativen Tag durchgeführt werden musste. Vier Patienten mussten im Beobachtungszeitraum aufgrund eines hämodynamisch relevanten paravalvulären Lecks reoperiert werden. Gemäß der Ausschlusskriterien wurden aufgrund des Prothesenwechsels diese vier Patienten von den anschließenden Nachuntersuchungen ausgeschlossen.

### **3.8.9 Arrhythmien**

Jeweils drei Patienten aus den beiden Gruppen mussten aufgrund einer postoperativ neu aufgetretenen AV-Blockierung III. Grades mit einem permanenten Schrittmacher versorgt werden.

## 4 Diskussion

Die Aortenklappenstenose ist in den Industrieländern, bedingt durch die zunehmende Lebenserwartung der Bevölkerung, zu einer häufig auftretenden Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems geworden. Im Alter von 75 Jahren liegt eine mittelgradige bis schwere Aortenklappenstenose bei 3 bis 5% der Allgemeinbevölkerung vor. Aufgrund der zunehmenden medizinischen und chirurgischen Erfahrung kann ein operativer Aortenklappenersatz sicher und mit gutem Erfolg durchgeführt werden. Der Ersatz der Aortenklappe unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine stellt nach wie vor das operative Standardvorgehen dar. Für den Ersatz der Aortenklappe stehen neben den selten verwendeten Homografts und der Ross-Operation vor allem biologische und mechanische Klappen zur Verfügung.

### 4.1 Ventrikuläre Restitution nach Aortenklappenersatz

Die chronische Volumenbelastung bei Aortenklappeninsuffizienz bzw. die chronische Druckbelastung bei Aortenklappenstenose führen zu einer Dilatation und exzentrischen Hypertrophie bzw. zu einer konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels. Nach erfolgreichem Aortenklappenersatz ist eine Erholung des Ventrikels (=ventrikuläre Restitution) zu beobachten. Der Beurteilung der linksventrikulären Restitution kommt eine besondere Rolle in der Beurteilung von Herzklappenprothesen im postoperativen Verlauf zu<sup>14</sup>. Bedeutung für Verlauf und Ausmaß der Restitution besitzen die Art des Klappentyps, die Klappengröße, sowie die Natur der zugrunde liegenden Funktionsstörung der nativen Aortenklappe. Daten bezüglich des Einflusses des Klappentyps auf die Regression der pathologischen Veränderungen des linken Ventrikels lassen keinen eindeutigen Schluss auf die Überlegenheit einzelner Klappentypen zu. Dennoch scheinen sich tendenziell mechanische gegenüber gestenteten biologischen Klappen bezüglich der linksventrikulären Restitution als vorteilhafter zu erweisen. Stentfreie, biologische Klappenprothesen, ebenso wie Homograft-Prothesen scheinen dagegen sowohl den mechanischen, als auch den gestenteten biologischen Klappen überlegen zu sein<sup>15,16,17</sup>. Die Bedeutung der Klappengröße auf die muskuläre Rekonstitution wird ebenfalls kontrovers diskutiert. Eigentlich zu erwartende signifikante Unterschiede zwischen Klappen kleinen Durchmessers (<23 mm) und Klappen größeren Durchmessers (>25mm) konnten bisher nicht generell bestätigt werden<sup>18,19</sup>. Zur Charakterisierung der linksventrikulären Restitution ist außerdem das zugrunde liegende Aortenklappenvitium zu berücksichtigen. So ist bei einer Aortenklappenstenose ausgehend von einer konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels postoperativ ein deutlicher Rückgang der Muskelmasse, allerdings in der Regel nicht bis auf den

Ausgangspunkt, zu verzeichnen. Für den bei der Aortenklappenstenose verkleinerten linksventrikulären Durchmesser ist dagegen ein Wiedererlangen des Normalzustandes zu erwarten. Bei der Aortenklappeninsuffizienz beobachtet man, ausgehend von der exzentrischen Hypertrophie, einen deutlichen Rückgang des vergrößerten linksventrikulären Innendurchmessers, wobei ein Erreichen des Normalzustands nicht generell gesehen wird. Auch die linksventrikuläre Muskelmasse erreicht trotz deutlicher Regression die Normalgröße in der Regel nicht mehr<sup>20</sup>. Trotz der bei beiden Vitien zurückbleibenden Residuen wird die funktionelle Restitution des linken Ventrikels oftmals erreicht, da die für die Funktion des linken Ventrikels wichtige Relation von Wanddicke zu Durchmesser unabhängig von der Art des Vitiums in den meisten Fällen in den Normalbereich zurückkehrt. Diese Veränderungen sind jedoch in einem Zeitraum von bis zu fünf Jahren zu beobachten<sup>21</sup>.

Zahlreiche mechanische Doppelflügelprothesen sind im klinischen Einsatz, wobei die Carbomedics Doppelflügelprothese eine der am häufigsten implantierten mechanischen Prothesen ist. Erstmals wurde sie 1987 klinisch erprobt. Seit 1993 wird sie weltweit implantiert. 1997 wurde eine neue mechanische Klappenprothese, die „On-X Doppelflügelprothese“ vorgestellt, welche durch geringe Turbulenzen und Reibungsverluste innerhalb des Klappengehäuses und durch eine vollständige Öffnung der Klappenflügel von 90° hämodynamische Vorteile gegenüber etablierten Doppelflügelprothesen besitzen soll. Charakteristisch für diese Prothese ist die Implantationstechnik, wobei der Nahtring bei den Prothesengrößen 19mm bis 25mm supraanulär, bei größerem Anulus intraanulär eingesetzt wird. Da aufgrund der supraanulären Lage des Nahtrings keine Beeinträchtigung des Durchmessers im Anulusbereich gegeben ist, soll diese Prothese vor allem bei kleineren Klappengrößen hämodynamische Vorteile zeigen. Erste in-vitro Studien<sup>22</sup> sowie frühpostoperative echokardiographische Untersuchungen<sup>23</sup> deuteten auf eine Überlegenheit bezüglich der hämodynamischen Eigenschaften dieser Doppelflügelprothese hin.

Gegenstand der Untersuchungen war die Evaluation dieser mechanischen On-X Carbon Doppelflügelprothese. Insbesondere standen neben den zu beobachtenden klinischen Ergebnissen vor allem die Hämodynamik in Ruhe und unter Belastung im Mittelpunkt der Untersuchungen. Ferner erfolgte eine Auswertung bezüglich klappenassoziierter Komplikationen, Morbidität und Mortalität. Hierzu wurde die On-X Prothese in einer randomisierten, prospektiven klinischen Studie mit der etablierten Carbomedics Doppelflügelprothese verglichen.

## 4.2 Interpretation der demographischen Daten

In der Bundesrepublik Deutschland lag im Jahr 2004 der Alters-Mittelwert bei Patienten, die einen isolierten Aortenklappenersatz erhielten, bei 68,4 Jahren<sup>24</sup> (Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (BQS), Qualitätsbericht für das 2004). Das Durchschnittsalter in den beiden hier zu vergleichenden Gruppen unterschied sich nicht signifikant voneinander, lag jedoch mit 65 bzw. 61 Jahren leicht unter dem Bundesdurchschnitt. Hierbei ist zu bedenken, dass es sich in der hier vorliegenden Studie um mechanische Klappenprothesen handelt, die vor allem bei jüngeren Patienten zur Anwendung kommen, mechanische Klappen werden hier verwendet, um einen erneuten Klappenersatz zu vermeiden.

Auch in Bezug auf die körperliche Konstitution (BMI) unterschieden sich die beiden zu vergleichenden Gruppen nicht signifikant voneinander. Weiterhin zeigten beide Gruppen eine gute Korrelation mit den BMI Werten, wie sie aus den Angaben der Bundesauswertung 2004 der BQS zu errechnen sind (Größe im Mittel 169cm, 78,0kg, BMI 27,6). Beide Gruppen zeigten zudem ein gleiches Verteilungsmuster hinsichtlich der Art sowie der Ätiologie des Klappenitiums. In beiden Gruppen lag bei ca. der Hälfte der Patienten eine führende Aortenklappenstenose und in 34% bzw. 36% ein kombiniertes Aortenklappenitium als Grunderkrankung vor. Ferner stand bei beiden Gruppen die kalzifizierende Klappendegeneration im Vordergrund. Auch hier wurden annähernd gleiche Verteilungen beobachtet. Die Studie schloss insgesamt 100 Patienten ein. Abgesehen von vier Patienten, die frühpostoperativ verstorben waren, konnten alle Patienten zur Entlassung (4.–7. postoperativer Tag) untersucht werden. Lediglich vier Patienten aus der Carbomedics Gruppe und zwei Patienten aus der On-X Gruppe waren trotz mehrfacher Bemühungen für die 1-Jahres Nachuntersuchung nicht zu erreichen und wurden als „lost to follow-up“ erfasst. Unter Berücksichtigung der Mortalität lag eine Vollständigkeit der Datenerhebung von 94% vor. Bei über zwei Drittel aller Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, konnte auch eine stressechokardiographische Untersuchung nach einem Jahr durchgeführt werden. Auch hierbei zeigte sich zwischen den zu vergleichenden Gruppen kein statistischer Unterschied bezüglich der Anzahl an durchgeführten Stress-Echokardiographien.

Zusammenfassend wird geschlossen, dass sich die zu vergleichenden Gruppen bezüglich der demographischen Werte nicht unterschieden. Ferner zeigten die in die Studie aufgenommenen Kohorten eine gute Korrelation bezüglich der demographischen Daten, wie sie im bundesdeutschen Durchschnitt für den isolierten Aortenklappenersatz zu beobachten sind. Sowohl die Nachuntersuchungen als auch die Stress-echokardiographischen Untersuchungen

schlossen den Großteil der Patienten ein. Die Ergebnisse sind daher als repräsentativ und vollständig anzusehen.

Bei der Analyse der präoperativen NYHA-Klassifikation zeigte sich ein homogenes Verteilungsmuster zwischen den zu vergleichenden Gruppen. Insgesamt befanden sich 86% der Patienten in NYHA Klasse II oder III. Dies korreliert sehr gut mit den Werten, wie sie durch die BQS für das Jahr 2004 veröffentlicht wurden. Hier lag die Zahl der Patienten in NYHA II und III bei zusammen 87,3%. Auch hinsichtlich der präoperativen Ejektionsfraktion unterschieden sich die beiden Gruppen statistisch nicht. Diese Ergebnisse untermauern, dass es bei dem gewählten Patientenkollektiv zu keiner positiven oder negativen Selektion gekommen ist. Im Beobachtungszeitraum verbesserte sich die NYHA Klassifikation in beiden Gruppen signifikant, wie dies nach erfolgreichem Aortenklappenersatz erwartet wird<sup>25</sup>. Die klinische Untersuchung zeigte keine wesentlichen Unterschiede in den zu vergleichenden Gruppen. Nach einem Jahr waren jeweils über 90 Prozent der untersuchten Patienten in NYHA Klasse I und II.

Neben den klinischen Ergebnissen ist das Implantationsverhalten ein entscheidendes Kriterium für die Auswahl einer Prothese. Bei der Implantation der On-X Prothese ist besonders darauf zu achten, dass der konische Einlass exakt im linksventrikulären Ausflußtrakt positioniert wird. Darüber hinaus muss aufgrund des hohen Profils eine exakte Ausrichtung der Prothese sichergestellt werden. Behutsame Manipulation sowie exaktes „sizing“ sind hierbei von Nöten, um diese Ausrichtung zu gewährleisten. Dieses Manöver gestaltet sich bisweilen schwierig und scheint sich in den verwendeten Klappengrößen niederzuschlagen. Diese Beobachtung machten auch Walther et al <sup>26</sup> in einer Untersuchung, in der die On-X Prothese mit der SJM HP Prothese verglichen wurde. Auch diese Autoren berichten, dass für das exakte „sizing“ der On-X Prothese ein erhebliches Maß an Erfahrung von Nöten ist.

Bei dem Vergleich zweier Klappenprothesen wird erwartet, dass das „sizing“ auf dem wahren Anulusdiameter des Patienten basiert. Zur Bestimmung des Anulusdurchmessers kamen in der hier vorgestellten Studie objektive metrische Kugelsizer zur Anwendung, um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Prothesentypen zu gewährleisten. Ausschlaggebend für die Auswahl der jeweiligen Klappenprothesengröße war jedoch der zusätzlich verwendete produktspezifische Sizer. Sowohl in der Carbomedics- als auch in der On-X Gruppe lag die Mehrzahl der implantierten Klappengrößen bei 23 mm und 25 mm. Es zeigte sich jedoch ein Trend, dass in der 23mm, 25mm und 27/29mm Gruppe jeweils mehr Carbomedics Implantationen vorgenommen wurden, während bei der 19mm Gruppe ein signifikanter

Unterschied zugunsten der On-X Klappe bestand. Bei gegebenem Anulus wurde offenbar öfter eine „kleinere“ On-X Klappen gewählt. Wie beschrieben erscheint die exakte Platzierung der On-X Prothese durch den hochgezogenen und konkaven Stent erschwert. Sitzt die Klappenprothese nicht optimal in der supraanulären Position, besteht die Gefahr der Verlegung der Koronarostien durch die hoch ausgelegten Stents. Um dennoch ein einfaches und atraumatisches „Herunterführen“ und Positionieren der Klappe sicherzustellen, wurde eher ein leichtes „undersizing“ gewählt.

Letztlich stellt jedoch die effektive Öffnungsfläche der Klappenprothese ein entscheidendes Kriterium für die transvalvuläre Hämodynamik dar. Tabelle 13 stellt die publizierten Referenzwerte für die beiden Klappentypen dar. Hier zeigt sich, dass die effektiven Öffnungsflächen der On-X Prothesen in allen Prothesengrößen der Carbomedics Klappe zum Teil deutlich überlegen sind. So besitzt eine 19mm On-X Prothese mit 1,50cm<sup>2</sup> etwa die gleiche Öffnungsfläche wie eine 21mm Carbomedics Prothese mit 1,54cm<sup>2</sup>. Dieser Unterschied zeigt sich auch bei den mittleren Prothesengrößen. Hier besitzt eine 25mm On-X Prothese bereits die gleiche effektive Öffnungsfläche wie eine 27mm Carbomedics Prothese. Diese größere effektive Öffnungsfläche sollte sich bei gleicher oder besserer Prothesenfunktion (Öffnungsverhalten der Flügel, Längen-Breitenverhältnis etc.) im Vergleich der beiden Prothesen in niedrigeren transvalvulären Druckgradienten niederschlagen.

|                    | Klappengröße (mm) |      |      |      |      |      | Referenz                    |
|--------------------|-------------------|------|------|------|------|------|-----------------------------|
|                    | 19                | 21   | 23   | 25   | 27   | 29   |                             |
| <b>On-X</b>        | 1,50              | 1,70 | 2,00 | 2,40 | 3,20 | 3,20 | <sup>27</sup> Chambers 1998 |
| <b>Carbomedics</b> | 1,00              | 1,54 | 1,63 | 1,98 | 2,41 | 2,63 | <sup>28</sup> Pibarot 2000  |

Tabelle 13: Referenzwerte der effektiven Öffnungsfläche der On-X und Carbomedics Prothesen.

Die echokardiographische Planimetrie zur Bestimmung von Klappenöffnungsflächen ist sehr komplex und bei mechanischen Klappenprothesen schwierig. Zur Berechnung der KÖF müssen sowohl die Größe des LVOT als auch die Flussgeschwindigkeiten durch den LVOT und durch die Klappe bestimmt werden. Aufgrund der echodichten Strukturen und der daraus resultierenden Überlagerungseffekte ist eine sichere Bestimmung dieser Parameter technisch ausgesprochen anspruchsvoll und nicht selten eine häufige Fehlerquelle für falsch hohe oder niedrige Messwerte.

Darüber hinaus ist bei mechanischen Klappen aufgrund der starren Bauart eine feste Geometrie vorgegeben. Die daraus resultierenden Klappenöffnungsflächen werden in der Regel durch den Hersteller bestimmt. Im Gegensatz zu den ausgesprochen flexiblen gerüstlosen Prothesen, bei denen durch die Implantation eine Verkleinerung der Öffnungsfläche ausgelöst werden kann, ist dies bei mechanischen Prothesen kaum möglich. Bei mechanischen Prothesen ist eine Verkleinerung der Klappenöffnungsfläche in der Regel nur bei strukturellen Klappendysfunktionen (z.B. durch Thrombose oder mechanische Beweglichkeitseinschränkung eines Klappenflügels) zu beobachten. Somit sollte bei regelrechter Klappenfunktion die effektive Klappenöffnungsfläche der gemessenen Klappenöffnungsfläche entsprechen.

Neben der technischen Schwierigkeit bei der Bestimmung der KÖF besteht jedoch ein weiterer, wesentlich wichtigerer Nachteil dieses Parameters. So sagt die formale Angabe einer Klappenöffnungsfläche nichts über eine hämodynamische Relevanz aus. Eine gegebene KÖF kann für eine Patientin mit niedrigem BMI und mäßiger körperlicher Belastungstätigkeit durchaus ausreichend sein, während die gleiche KÖF für einen Patienten mit extrem großem BMI und erheblich höherer körperlicher Belastungssituation unter Umständen nicht ausreichend sein kann. Hieraus resultiert die Forderung, dass die hämodynamische Situation bei der Bewertung der Prothesenfunktion mit berücksichtigt werden muss. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit auf die formale Bestimmung der KÖF verzichtet und das Augenmerk auf die Bestimmung der transvalvulären Druckgradienten gerichtet, welche in Ruhe als auch unter Belastung valide erhoben werden können und somit die hämodynamische Situation berücksichtigen.

Wie erwartet, kam es bei beiden Prothesentypen im Beobachtungszeitraum zu einer Abnahme der frühpostoperativ gemessenen transvalvulären Druckgradienten. Diese Abnahme der Druckgradienten war über allen Prothesengrößen zu beobachten. Eine solche Abnahme der gemessenen transvalvulären Druckgradienten nach Aortenklappenersatz wird regelmäßig beobachtet. Die Ursachen für höhere Druckgradienten frühpostoperativ scheinen multifaktoriell zu sein und sind bis heute nicht vollständig geklärt. Unter anderem kann ein postoperativ erniedrigter Hämatokritwert und eine daraus resultierende hyperdynamische Kreislaufsituation zu einer Überschätzung der gemessenen transvalvulären Druckgradienten führen. Darüber hinaus beruhen höhere Druckgradienten vermutlich auch auf einer perioperativ entstandenen Gewebsreaktion mit Ödembildung. In der Regel kommt es nach Rückbildung dieser operativen Einflüsse zu einer Verringerung der gemessenen transvalvulären Druckgradienten. Diese war in beiden Gruppen gleichermaßen zu beobachten.

### **4.3 Vergleich der transvalvulären Druckgradienten zwischen den beiden Gruppen**

Bemerkenswert ist, dass der Vergleich der transvalvulären Druckgradienten zwischen den beiden Prothesentypen sowohl postoperativ als auch nach 12 Monaten keinen statistischen Unterschied ergab. Diese Beobachtung gilt für alle untersuchten Klappengrößen mit Ausnahme der 27 mm Gruppe. Lediglich hier konnte in der 1-Jahres-Untersuchung ein signifikant besserer Wert in der On-X Gruppe gegenüber der Carbomedics Gruppe beobachtet werden. Hierbei muss jedoch die geringe Fallzahl bei der Interpretation der statistischen Daten berücksichtigt werden. Entgegen den Erwartungen ergaben die oben publizierten größeren Öffnungsflächen der On-X Prothese keine niedrigeren Druckgradienten. Insgesamt konnten durch die neuen Designkriterien der On-X Klappe keine verbesserten transvalvulären Druckgradienten bei den Klappengrößen beobachtet werden. Dies gilt insbesondere auch für die kleinen Klappengrößen. Darüber hinaus lagen die gemessenen transvalvulären Druckgradienten in der On-X Gruppe erheblich über den veröffentlichten Vorgaben des Herstellers. So liegen die veröffentlichten Werte für den mittleren Druckgradienten laut der jeweiligen Hersteller für die 19 mm On-X und Carbomedics Prothese bei 8,3 mmHg bzw. 19,4 mmHg. In der hier vorgestellten Studie lagen die späten transvalvulären Druckgradienten in der On-X Gruppe mit 16,0 mmHg doppelt so hoch wie die publizierten Herstellerangaben. Dem gegenüber entsprachen die gemessenen 19,0 mmHg für die Carbomedics Prothese den Angaben des Herstellers.

Moidl et al.<sup>29</sup> veröffentlichten transvalvuläre Druckgradienten der On-X Prothese aus einer europäischen und US amerikanischen Multicenter Studie. Hierbei wurden zwischen 1996 und 2001 bei 303 Patienten eine On-X Prothese in Aortenklappenposition implantiert. Echokardiographische Untersuchungen ergaben mittlere transvalvuläre Druckgradienten zwischen 14 mmHg und 7,5 mmHg für die 19 mm bis 27/29 mm Prothesengrößen. Dem gegenüber berichten Palatianos et al.<sup>30</sup> im Jahre 2007 niedrigere transvalvuläre Druckgradienten aus dem europäischen Arm dieser Studie mit 184 Patienten aus 11 Zentren. Hier lagen die mittleren transvalvulären Druckgradienten bei 8,3 mmHg für die 19 mm Prothese und 4,7 mmHg für die 25 mm Prothesen. Diese Druckgradienten wurden jedoch nach einem Jahr oder im weiteren Verlauf des follow-up (bis zu 84 Monaten) erhoben, wobei eine zeitliche Zuordnung nicht gegeben wurde. Somit ist ein Vergleich mit den hier erhobenen Daten nur eingeschränkt möglich. Die folgende Tabelle gibt die mittleren transvalvulären Druckgradienten der On-X Prothese wieder.



| Prothesengröße (mm) |        |        |       |       |           |                       |
|---------------------|--------|--------|-------|-------|-----------|-----------------------|
| 19                  | 21     | 23     | 25    | 27/29 | Zeitpunkt | Referenz              |
| 12,8±6              | 10,3±3 | 9,0±4  | 8,3±4 | 6,2±3 | 1 Jahr    | Özyurda <sup>31</sup> |
| 14                  | 11,9±4 | 10,2±4 | 6,2±1 |       | 3 Monate  | Fraund <sup>32</sup>  |
| 14                  |        |        | 7,5   |       | 1 Jahr    | Moidl                 |
| 8,3±3               | 7,8±3  | 6,6±3  | 4,7±3 |       | 1Jahr     | Palatianos            |

Tabelle 14: Publierte mittlere transvalvuläre Druckgradienten [mmHg] der On-X Prothese

Darüber hinaus ist bei der Bewertung von transvalvulären Druckgradienten zu berücksichtigen, dass der direkte Vergleich oftmals schwierig ist, da in der Regel keine ausreichenden Informationen über das korrespondierende Herzzeitvolumen bereitgestellt werden. Andererseits normalisiert die in dieser wie auch in den anderen Studien zur Anwendung gekommene Kontinuitätsgleichung die Gradientendaten und verbessert somit den direkten Vergleich der Druckgradienten.

#### 4.4 Ergebnisse der Stress-Echokardiographie

Mechanische Klappenprothesen zeigen gegenüber biologischen Prothesen, und hier vor allem gegenüber den gerüstlosen („stentless“) Prothesen, schlechtere hämodynamische Eigenschaften. Dies manifestiert sich vor allem unter körperlicher Belastung<sup>33</sup>.

Vor allem bei kleinen Klappengrößen besteht die Gefahr, dass unter körperlicher Belastung residuelle Druckgradienten verbleiben. Diese werden unter anderem für eine plötzliche Verschlechterung der Herzfunktion oder den plötzlichen Herztod nach Aortenklappenersatz verantwortlich gemacht<sup>34</sup>.

In der hier vorgestellten Studie wurde eine Dobutamin Stress-Echokardiographie angewendet, um die hämodynamischen Eigenschaften der zwei Prothesentypen zu vergleichen. Als Parameter für die stressbedingte Reaktion wurde neben Blutdruck und Herzfrequenz auch der Anstieg der Kontraktilität (EF) erhoben. Durch die Dobutamininfusion kam es in beiden untersuchten Gruppen zu einem signifikanten Anstieg von Blutdruck, Herzfrequenz und EF, wobei sich sowohl die jeweiligen Ausgangsniveaus, als auch das erreichte Niveau unter Belastung in der On-X- und der Carbomedics-Gruppe nicht signifikant unterschieden. Hieraus wird geschlossen, dass die medikamentös induzierte Belastung in beiden Gruppen gleich ausgeprägt war und zudem ausreichend dosiert war, um eine moderate hämodynamische Stressreaktion

hervorzurufen. Somit stiegen die gemessenen transvalvulären Druckgradienten (mit Ausnahme der 27 mm On-X Gruppe) bei allen Klappengrößen signifikant an. Noera et. al.<sup>35</sup> ermittelten einen Anstieg des mittleren Druckgradienten über einer 19mm Carbomedics Prothese von 24,4 mmHg in Ruhe auf 37,4 mmHg unter Dobutamin Stress Echokardiographie. Diese entsprechen den in dieser Studie gemessenen Werten (19,9 bzw. 25,0 mmHg unter Ruhe bzw. Stress). Für eine 21 mm Carbomedics Prothese ermittelte Izzat et al.<sup>36</sup> einen Anstieg von 4,9 mmHg auf 8,8 mmHg unter Dobutamin Stress-Echokardiographie.

#### **4.5 Vergleich der transvalvulären Druckgradienten unter Belastung zwischen den Gruppen**

Der in dieser Studie durchgeführte direkte Vergleich der Druckgradienten unter Dobutamin Stressbelastung zwischen der Carbomedics Prothese und der On-X Prothese zeigte keinen Vorteil der neuen Prothesengeneration gegenüber der etablierten Carbomedics Prothese. Auch hier ließen sich keine signifikant niedrigeren Druckgradienten bei den unterschiedlichen Klappengrößen feststellen. Dies gilt insbesondere auch für die kleineren Klappengrößen, bei denen durch die neuen Designkriterien ein positiver Effekt erwartet wurde.

#### **4.6 Vergleich der ventrikulären Restitution in beiden Gruppen**

Transvalvuläre Druckgradienten über einer Aortenklappenprothese werden zwar als Indikator für eine Prothesenfunktion herangezogen, hierbei sind jedoch die Kontraktilität und das während der Bestimmung zugrunde liegende Herzzeitvolumen zu berücksichtigen. Letztlich entscheidet jedoch nicht der Druckgradient, sondern die „ventrikuläre Rekonstitution“ über Morbidität und Mortalität nach Aortenklappenersatz. Denn nicht die Verringerung eines transvalvulären Druckgradienten über der Aortenklappenprothese sondern der Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie ist das Primärziel des Aortenklappenersatzes.

Somit wurden in dieser Studie neben der Ejektionsfraktion auch die linksventrikulären Diameter und Wanddicken als Maß für die Morphologie und Funktion des linken Ventrikels herangezogen. Der statistische Vergleich der beiden untersuchten Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der präoperativen Ejektionsfraktion. In beiden Gruppen zeigte sich ein Trend zur Verbesserung der linksventrikulären Kontraktilität während des zwölfmonatigen Beobachtungszeitraums. Jedoch war der Anstieg in beiden Gruppen nicht signifikant.

Wie beschrieben, geht eine Stenose der Aortenklappe mit einer Störung der linksventrikulären Funktion und nachfolgend mit einer Hypertrophie des Herzmuskels im linksventrikulären Bereich einher. In beiden Gruppen konnte über dem Beobachtungszeitraum eine Reduktion der linksventrikulären Wanddicken beobachtet werden. Jedoch zeigte sich nur in der Carbomedics Gruppe nach 12-14 Monaten eine signifikante Reduktion der Wanddicken gegenüber präoperativ. In der On-X Gruppe konnte lediglich ein nicht signifikanter Trend zu einer Verringerung verzeichnet werden. Auch bezüglich der linksventrikulären Geometrie konnten Veränderungen im Beobachtungszeitraum festgestellt werden. So reduzierte sich in beiden Gruppen der mittlere linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser um 5% bzw. 6%. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte jedoch auch hier nicht gezeigt werden.

Die hier beobachtete Reduktion der Wanddicken und die Verbesserung der linksventrikulären Geometrie entsprechen in Größe und zeitlichem Verlauf den Ergebnissen, wie sie nach mechanischem Aortenklappenersatz beschrieben wurden<sup>37,38</sup>.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich in dieser Studie eine nachhaltige Verbesserung der hämodynamischen Eigenschaften der On-X Doppelflügelprothese gegenüber der Carbomedics Prothese nicht beobachten ließ. Dies gilt sowohl für die Hämodynamik in Ruhe als auch unter Belastung. Ferner konnte durch die supraannuläre Implantation bei kleinen On-X Klappengrößen kein Vorteil gegenüber der herkömmlichen intraannulären Implantation der Carbomedics Prothese beobachtet werden.

#### **4.7 Vergleich der klinische Ergebnisse in beiden Gruppen**

Die klinische Verlaufsbeobachtung erbrachte Ergebnisse, wie sie nach mechanischem Aortenklappenersatz zu erwarten sind. Astor et al.<sup>39</sup> berechneten im Jahre 2000 aus einer nationalen US amerikanischen Datenbank mit 46.397 Patienten eine 30-Tage Mortalität von 4,3 Prozent für den isolierten Aortenklappenersatz bei Ersteingriff. Somit entspricht die in der hier vorgestellten Studie erhobene 30-Tage Gesamtmortalität von 4 Prozent dieser erwarteten Mortalität. Die 30-Tage Mortalität war in beiden Gruppen gleich. Bei keinem dieser Todesfälle konnte eine direkte Assoziation mit der implantierten Klappenprothese festgestellt werden. Todesursache war in zwei Fällen ein akuter Myokardinfarkt aufgrund eines akuten Bypassverschlusses. Ein Patient verstarb an einer fulminanten Sepsis auf dem Boden einer nosokomial erworbenen Pneumonie. Ein Patient verstarb an einer elektromechanischen Entkopplung. Dieser Patient zeigte präoperativ eine schlechte kardiale Funktion mit einer EF von

35% und einem LVEDD >60mm. Zusätzlich bestanden schwere extrakardiale Begleiterkrankungen mit terminaler Niereninsuffizienz und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung.

Insgesamt sind drei weitere Patienten (alle aus der On-X Gruppe) im weiteren Beobachtungszeitraum verstorben. Ein Patient verstarb an einer Klappenprothesen-Thrombose, wodurch die Todesursache formal als prothesenbedingt anzusehen ist. Jedoch kam es zu dieser Thrombose erst, nachdem die orale Antikoagulation sowie Acetylsalicylsäure durch den Patienten nicht mehr eingenommen wurden. Unter oraler Antikoagulation liegt die Inzidenz von Prothesenthrombosen bei ca. 0,2 pro 100 Patientenjahre<sup>40</sup>. Bei Patienten, die keine orale Antikoagulation einnehmen, steigt das Thromboserisiko auf das vierfache und wird mit 0.9 bis 3 pro 100 Patientenjahre angegeben. Aus diesem Grund ist dieser Todesfall nicht einer erhöhten Thrombogenität der On-X Prothese zuzuschreiben. Die beiden anderen Todesfälle konnten nicht sicher geklärt werden. Als Todesursache wurde in beiden Fällen „Herz-Kreislaufversagen“ bescheinigt. Eine Sektion wurde in beiden Fällen nicht durchgeführt. Eine Klappen-assoziierte Mortalität ist somit nicht sicher auszuschließen. Allerdings beschrieben die letzten durchgeführten echokardiographischen Untersuchungen einen unauffälligen Klappenbefund sowie eine INR im therapeutischen Bereich. Darüber hinaus unterscheiden sich die beiden zu vergleichenden Gruppen trotz dieser Todesfälle in der On-X Gruppe bei der Analyse der Gesamtmortalität nicht signifikant.

Während des gesamten Beobachtungszeitraums sind in keiner der beiden Gruppen strukturelle Dysfunktionen der Klappenprothesen aufgefallen. Nach einem Jahr zeigten alle Prothesen eine regelrechte Funktion. Die Haltbarkeit von modernen mechanischen Doppelflügelprothesen ist exzellent. Die Notwendigkeit zum Prothesenersatz liegt heutzutage für mechanische Doppelflügelklappen in Aortenposition bei weniger als 2% in 25 Jahren<sup>41</sup>. Keine der in dieser Studie implantierten Prothesen musste aufgrund von Strukturschäden ersetzt werden. Während des Beobachtungszeitraums sind jedoch in beiden Gruppen nichtstrukturelle Dysfunktionen in Form von paravalvulären Leckagen beobachtet worden. Insgesamt erzwangen diese in vier Fällen eine Reoperation, wobei einmal eine Carbomedics Klappe und dreimal eine On-X Klappe betroffen waren. Eine paravalvuläre Leckage ist die häufigste Ursache für eine nichtstrukturelle Prothesendysfunktion und ist in ca. einem Drittel der Fälle, in denen ein Prothesenversagen vorliegt, hierfür verantwortlich. Dieser Anteil steigt auf ca. zwei Drittel, wenn die initiale Indikation zur Operation eine infektiöse Endokarditis war<sup>42,43</sup>. In zwei von den hier vorliegenden Fällen von paravalvulären Leckagen war eine floride Endokarditis in der On-X- Gruppe Grund für die Primäroperation gewesen.

Ein Patient der Carbomedics Gruppe erlitt innerhalb 30 Tage postoperativ eine zentrale Ischämie mit Ausbildung eines nicht reversiblen zentralen neurologischen Defizits. Thromboembolische Episoden sind die zweithäufigste prothesenassoziierte Komplikation bei mechanischem Aortenklappenersatz. Aus diesem Grund ist eine aufmerksame Antikoagulation nach wie vor streng zu fordern. Khan et. al.<sup>44</sup> berichteten zwar in einer groß angelegten Studie, dass die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse bei Bioprothesen und mechanischen Prothesen gleich ist, hierbei ist jedoch zu bedenken, daß die Patienten mit mechanischen Prothesen einer oralen Antikoagulation unterliegen. Akzeptable Thromboembolieraten liegen zwischen 0,8 und 2,3% pro Patientenjahr<sup>45 - 52</sup>. Somit liegt die Inzidenz der in dieser Studie beobachteten thromboembolischen Komplikationen (1%) im unteren Bereich der zu erwartenden Ereignisse.

Durch Antikoagulantien bedingte Blutungen stellen die häufigste Komplikation nach mechanischem Klappenersatz dar. Darüber hinaus sind Blutungskomplikationen die häufigste Ursache für prothesenbedingte Mortalität. Die Rate an Blutungen aufgrund antikoagulatorischer Therapie wird mit 1,0 bis 2,5 % pro Patientenjahr angegeben<sup>53,54,55</sup>. Kein Patient erlitt in der hier vorliegenden Studie während des Beobachtungszeitraums eine Blutung. Somit lag die Inzidenz an Blutungskomplikationen in dieser Studie unter den zu erwartenden Ereignissen

Die Überwachung der Antikoagulation erfolgte in der Carbomedics bzw. On-X Gruppe bei 25 bzw. 28 Patienten durch den Hausarzt. In 15 bzw. 9 Fällen erfolgte die Kontrolle zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung durch den Patienten selbst mittels Coagu Check. Die Laborkontrollen bestätigten, dass alle Patienten am Tag der Nachuntersuchung eine INR im therapeutischen Bereich aufwiesen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Verlaufsbeobachtung zwischen beiden Gruppen gleiche klinische Ergebnisse erbrachten. Die erzielten klinischen Ergebnisse sind mit internationalen Studien vergleichbar und zeigen niedrige bis sehr niedrige Komplikationsraten. Entsprechend den hämodynamischen Ergebnissen, liess sich insgesamt jedoch kein wesentlicher klinischer Vorteil der neuen Prothesengeneration gegenüber der etablierten Doppelflügelprothese beobachten.

Forschung und Entwicklung haben über die letzten Jahrzehnte beeindruckende Fortschritte bei der Verbesserung von Hämodynamik, Hämolyse, Materialhaltbarkeit und Biokompatibilität bei mechanischen Klappenprothesen erbracht. Mit der Einführung der Doppelflügelprothesen scheint jedoch eine weitreichende Optimierung erzielt worden zu sein. Vertreter dieser Generation sind unter anderem die 1977 eingeführte St Jude Medical (SJM) sowie die

Carbomedics Prothese. Die Carbomedics Prothese wird neben der SJM Prothese als Maßstab für mechanische Prothesen angesehen. Insbesondere in den USA gelten beide heute noch als „die“ Standardtherapie. Bryan et al.<sup>56</sup> verglichen die klinischen Ergebnisse dieser beiden Prothesen in einer zehnjährigen Verlaufskontrolle. Beide Vertreter dieser „Doppelflügelklappen-Generation“ etablierten sehr gute klinische Ergebnisse. Darüber hinaus konnte kein Unterschied zwischen den beiden Prothesentypen beobachtet werden. Walther et al.<sup>57</sup> verglichen die On-X Prothese mit der St. Jude Medical HP Prothese. Übereinstimmend mit den in dieser Studie dargestellten Ergebnissen konnten auch hier keine Unterschiede bezüglich der hämodynamischen Eigenschaften zwischen den zu vergleichenden Doppelflügel-Prothesentypen beobachtet werden.

Somit zeigen die Ergebnisse dieser, wie auch anderer Studien, dass Verbesserungen bei Doppelflügelprothesen –wenn überhaupt- allenfalls nur noch im Grenzbereich möglich sind.

Die baulich bedingten Nachteile von „starrem Gerüst“ und „Kippflügel“ begrenzen die Möglichkeit, die optimalen Eigenschaften der natürlichen Klappe zu erreichen. Aufgrund dieser bautechnisch bedingten Nachteile sowie der ungelösten Problematik der dauerhaften Antikoagulation werden mechanischen Prothesen immer Limitationen gesetzt sein. Nicht zuletzt aus diesem Grund zeichnet sich seit einigen Jahren in Deutschland ein deutlicher Trend weg von mechanischen Prothesen, hin zu den biologischen Prothesen ab. War die Verteilung vor 10 Jahren noch 63% vs. 36% zugunsten der mechanischen Prothesen, konnte im Jahr 2001 bereits eine gleiche Verteilung zwischen mechanischen- und biologischen Klappenprothesen beobachtet werden. Auch in den letzten Jahren stieg das Verhältnis an implantierten Prothesen zugunsten der biologischen Herzklappen weiter stetig an, so dass heute überwiegend biologische Prothesen in Aortenposition Anwendung finden. Der Anteil mechanischer Prothesen ging seit 2001 von 50% auf 23% im Jahr 2007 zurück<sup>58</sup>.

Die Gründe für die vermehrte Implantation von Bioprothesen in Aortenposition sind hierbei jedoch vielfältig. Hierbei ist vor allem zu berücksichtigen, dass sich aufgrund der gestiegenen Lebenserwartung zunehmend ältere Patienten zum Klappenersatz vorstellen, bei denen im Regelfall eine Bioprothese verwendet wird. Ferner hat das Operationsrisiko eines erneuten Klappenersatzes vor allem durch die Fortschritte in der Myokardprotektion deutlich abgenommen. Dies bietet Patienten über Jahre eine normale Lebensqualität ohne Antikoagulation mit der Möglichkeit eines erneuten Klappenersatzes mit akzeptablem Operationsrisiko. Andererseits zeichnet sich in den aktuellen Studien eine deutlich längere Haltbarkeit der neuen Bioprothesen ab, wie sie zunächst nicht erwartet wurde<sup>59,60,61</sup>.

Trotz der immensen Fortschritte, die in der Entwicklung von homologen, biologischen und mechanischen Herzklappen in den letzten Jahrzehnten erzielt wurden, gelang es bis heute nicht, die Funktion von vitalem Herzklappengewebe zu erreichen. Alle diese Optionen des Herzklappenersatzes haben deutliche Limitationen. Sie benötigen entweder eine lebenslange Antikoagulation, einhergehend mit einer nicht unerheblichen Blutungsgefahr, oder haben eine durch Degeneration bedingte kürzere Langzeitfunktion.

## 5 Zusammenfassung

**Ziel der Untersuchung:** Diese Studie verglich die hämodynamische Funktion in Ruhe und unter Belastung sowie klinische Ergebnisse von 100 Patienten, die in einer randomisierten, prospektiven Studie entweder eine On-X oder eine Carbomedics Doppelflügelprothese zum mechanischen Aortenklappenersatz erhielten.

**Methodik:** Je 50 Patienten wurden in die Carbomedics (C)- bzw. On-X (O) Gruppe eingeschlossen. Das mittlere Alter lag bei 65 bzw. 61 Jahren; 86% der Patienten befanden sich präoperativ in NYHA Klasse II oder III. Echokardiographische und klinische Untersuchungen erfolgten frühpostoperativ (5-7 POD) sowie nach einem Jahr. Das 1 Jahres follow-up war mit 94% komplett. In der Nachuntersuchung erfolgte zusätzlich eine Dobutamin Stressechokardiographie.

**Ergebnisse:** Klappen der Größen 19, 21, 23, 25, 27 und 29 mm wurden implantiert. Die Aortenabklemmzeit war in beiden Gruppen gleich ( $54,8 \pm 13,8$  (C) vs.  $59,9 \pm 14,1$  (O) Minuten). Der mittlere transvalvuläre Druckgradient reduzierte sich in dem Beobachtungszeitraum in beiden Gruppen von postoperativ  $15,3 \pm 3,9$  (C) bzw.  $15,7 \pm 5,7$  (O) mmHg auf  $12,2 \pm 2,8$  (C) bzw.  $11,5 \pm 2,8$  mmHg (O). Die transvalvulären Druckgradienten der einzelnen Klappengrößen zeigten weder postoperativ noch nach 12-14 Monaten einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Dicke der linksventrikulären Hinterwand reduzierte sich um 5,0 % (C) bzw. 2,3 % (O). In der Carbomedics Gruppe war diese Reduktion signifikant ( $p=0,028$ ). Die Verbesserung der NYHA Klassifikationen waren in beiden Gruppen gleich; >90% der Patienten waren nach einem Jahr in NYHA Klasse I oder II. Unter Dobutamin Stressechokardiographie stieg der mittlere transvalvuläre Druckgradient in beiden Gruppen signifikant auf  $21,1 \pm 5,8$  (C) bzw.  $18,1 \pm 7,5$  (O) mmHg an. Der Vergleich zwischen den Gruppen ergab bei den einzelnen Klappengrößen keinen Unterschied. Die 30 Tage-Mortalität war 4 %. Weder in der 30 Tage- noch in der Gesamtmortalität unterschieden sich die beiden Gruppen. Die Rate thrombembolischer Komplikationen war mit 1% gering und unterschied sich in den Gruppen nicht. Blutungskomplikationen traten nicht auf. In beiden Gruppen kam es zu keiner strukturellen Dysfunktion der Prothesen. Nichtstrukturelle Prothesendysfunktionen unterschieden sich in beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant.

**Zusammenfassung:** Es ließen sich keine besseren hämodynamischen Eigenschaften der On-X- gegenüber der Carbomedics Doppelflügelprothese beobachten. Dies gilt sowohl für die Hämodynamik in Ruhe als auch unter Belastung. Ebenfalls zeigten sich bei der On-X Prothese keine besseren klinischen Ergebnisse gegenüber der etablierten Carbomedics Doppelflügelprothese. Insgesamt zeigte die zwölfmonatige Verlaufsbeobachtung der prospektiven Studie jedoch eine sehr niedrige Komplikationsrate mit guten klinischen Ergebnissen.



## 6 Anhang

Folgende Parameter normieren eine Aortenstenose:

| <b>Schweregrad der Aortenklappenstenose</b> | <b>Klappenöffnungsfläche (cm<sup>2</sup>)</b> |
|---|---|
| leichtgradig                                | > 1,5   |
| mittelgradig                                | 1 - 1,5                                       |
| hochgradig                                  | < 1   |

Tabelle 15: Quantifizierung der Aortenklappenstenose nach der Klappenöffnungsfläche<sup>62</sup>

Entsprechend der Höhe der transvalvulären Blutflussgeschwindigkeiten, die mittels Echokardiographie bestimmt werden können und des daraus berechenbaren Druckgradienten kann man die Aortenklappenstenose in vier Schweregrade einteilen.

| <b>Schweregrad der Aortenklappenstenose</b> | <b>Maximaler Druckgradient. (mmHg)</b> |
|---|--|
| 1   | < 40                                   |
| 2   | 40-80                                  |
| 3   | 80-120                                 |
| 4   | >120                                   |

Tabelle 16: Quantifizierung der Aortenstenose nach den transvalvulären Druckgradienten

Folgende Parameter normieren eine Aortenklappeninsuffizienz:

Beurteilung des Regurgitationsjets in der farbduplexsonographischen Untersuchung.

| <b>Grad der Insuffizienz</b> | <b>Jetbreite (cm)</b> | <b>Jetlänge (cm)</b>  | <b>Einschätzung des Befundes</b> |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------------|
| 0                            | < 1                   | < 2                   | Keine relevante Insuffizienz     |
| I                            | < 1,5                 | < 2                   | Geringe Insuffizienz             |
| II                           | < 1,5 oder<br>> 1,5   | > ½ LV oder<br>< ½ LV | Mäßige Insuffizienz              |
| III                          | > 1,5                 | > ½ LV                | Mittelschwere Insuffizienz       |
| IV                           | LV ausgefüllt         |                       | Schwere Insuffizienz             |

Tabelle 17: Quantifizierung der Aortenklappeninsuffizienz.

## Indikation zum Aortenklappenersatz

| Operationsindikation bei <b>Aortenklappenstenose</b> nach wissenschaftlicher Evidenz  | Evidenzklasse | Operationsindikation bei <b>Aortenklappeninsuffizienz</b> nach wissenschaftlicher Evidenz  | Evidenzklasse |
|---|---------------|--|---------------|
| Symptomatische Patienten mit schwerer Stenose   | I             | Patienten der NYHA Klasse III-IV mit erhaltener systolischer linksventrikulärer Funktion (EF<0,5)  | I             |
| Patienten mit schwerer Stenose und gleichzeitiger Operation an den Koronararterien, an einer anderen Herzklappe oder der Aorta  | I             | Patienten der NYHA Klasse II mit erhaltener systolischer linksventrikulärer Funktion (EF<0,5), aber progressiver LV-Dilatation oder Abnahme der EF, bzw. der Belastungstoleranz in Verlaufskontrollen        | I             |
| Patienten mit mäßiger Stenose und gleichzeitiger Operation an den Koronararterien, an einer anderen Herzklappe oder der Aorta   | Ia            | Patienten mit Angina pectoris CCS II oder höher mit oder ohne koronarer Herzkrankheit  | I             |
| Asymptomatische Patienten mit schwerer Stenose und linksventrikulärer systolischer Dysfunktion  | Ia            | Asymptomatische oder symptomatische Patienten mit geringer bis mäßiger systolischer LV-Dysfunktion in Ruhe (EF 0,25-0,49)  | I             |
| Asymptomatische Patienten mit schwerer Stenose und abnormer Belastungsreaktion (Hypotension, EKG)   | Ia            | Patienten mit notwendiger Operation an den Koronararterien, an einer anderen Herzklappe oder der Aorta   | I             |
| Asymptomatische Patienten mit schwerer Stenose und ventrikulärer Tachykardie  | Iib           | Patienten der NYHA Klasse II mit erhaltener systolischer linksventrikulärer Funktion (EF<0,5), mit stabiler Größe und Funktion des linken Ventrikels sowie stabiler Belastungstoleranz in Verlaufskontrollen | Ia            |
| Asymptomatische Patienten mit schwerer Stenose und erheblicher linksventrikulärer Hypertrophie (> 15mm)   | Iib           | Asymptomatische Patienten mit normaler systolischer LV-Funktion (EF> 0,5), aber schwerer LV Dilatation (LVEDD > 75 mm, LVEDS > 55 mm)  | Iib           |
| Asymptomatische Patienten mit schwerer Stenose und einer Klappenöffnungsfläche von <0,6cm <sup>2</sup>  | Iib           | Patienten mit schwerer LV-Dysfunktion (EF< 0,25)   | Iib           |
|   |               | Asymptomatische Patienten mit normaler systolischer LV-Funktion (EF> 0,5), mit progressiver aber nur mäßiger LV Dilatation (LVEDD > 70-75 mm, LVEDS > 50-55 mm)  | Iib           |
|   |               | Asymptomatische Patienten mit normaler systolischer LV-Funktion in Ruhe (EF> 0,5), aber mit Abnahme der EF in der Belastungsradionuklidventrikulographie   | IIB           |
| Evidenzklassen: Evidenzklasse I: Es gibt eine Evidenz bzw. einen allgemeinen Konsens, dass eine Prozedur hilfreich und wirksam ist. Evidenzklasse II: Die Meinung hinsichtlich der Evidenz ist unterschiedlich. IIa: Es gibt eher eine Evidenz oder Meinung der Wirksamkeit. Iib: Die Wirksamkeit ist weniger gut begründet durch Evidenz oder Meinung. Evidenzklasse III: Evidenz oder Meinung, dass eine Behandlung nicht hilfreich und unter Umständen sogar gefährlich sein kann. |               |  |               |

Tabelle 18: Evidenzbasierte Indikationen zum Aortenklappenersatz <sup>63,64,65</sup>

# Abkürzungsverzeichnis

| Abb.             | Abbildung   |
|------------------|---|
| ACT              | Activatet clotting time=Aktivierete Gerinnungszeit              |
| ALVED            | Linksventrikuläre enddiastolische Fläche                        |
| ALVES            | Linksventrikuläre endsystolische Fläche                         |
| AMS              | Anteriores Mitralsegel  |
| BMI              | Body mass index   |
| B-Mode           | Brightness  |
| BQS              | Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung                    |
| CABG             | Coronary artery bypass graft                                    |
| CCS              | Einteilung der Angina pectoris durch Canadian Heart Association |
| CW-Doppler       | Continuous wave   |
| EDV              | Enddiastolisches Volumen  |
| EF               | Ejektionsfraktion   |
| EKG              | Elektrokardiogramm  |
| EOA              | Effective Öffnungsfläche  |
| ESRD             | external sewing ring diameter                                   |
| ESV              | Endsystolisches Volumen   |
| FiO <sub>2</sub> | Inspiratorische Sauerstoffkonzentration                         |
| FU               | Follow-up (Nachuntersuchung)                                    |
| ICR              | Intercostalraum   |
| Inc.             | Incorporation   |
| INR              | International normalized ratio                                  |
| IOA              | Internal orifice area = innere Öffnungsfläche                   |
| IVS              | Interventrikulaseptum   |
| IVSd             | Intraventrikuläres Septum diastolisch                           |
| IVSs             | Intraventrikuläres Septum systolisch                            |
| KÖF              | Klappenöffnungsfläche   |
| LV               | linker Ventrikel  |
| LVD              | Linksventrikulärer Diameter                                     |
| LVDd             | Linksventrikulärer Diameter diastolisch                         |
| LVDs             | Linksventrikulärer Diameter systolisch                          |
| LVEDD            | Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser                 |
| LVEDP            | Linksventrikulärer enddiastolischer Druck                       |

|                  |  |
|------------------|--|
| LVESD            | Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser                 |
| LVOT             | Linksventrikulärer Ausflußtrakt                                |
| LVPW             | Linksventrikuläre Hinterwand                                   |
| LVPWd            | Linksventrikuläre Hinterwand diastolisch                       |
| LVPWs            | linksventrikuläre Hinterwand systolisch                        |
| MKR              | Mitralklappenrekonstruktion                                    |
| M-Mode           | Motion   |
| NA               | Not applicable (nicht analysiert)                              |
| NKS              | Nonkoronares Segel   |
| NYHA             | New York Heart Association                                     |
| OP               | Operation  |
| P                | Druck  |
| P                | Signifikanzniveau  |
| PMS              | Posteriores Mitralklappensegel                                 |
| PRIND            | Prolongiertes, reversibles, ischämisch, neurologisches Defizit |
| PTT              | Prothrombinzeit  |
| PW-Doppler       | Pulsed wave  |
| Q                | Flussgeschwindigkeit   |
| R                | Radius   |
| RA               | Rechtes atrium   |
| RKS              | rechtskoronares Segel  |
| RV               | Rechter Ventrikel  |
| SJM              | Saint Jude Medical   |
| SpO <sub>2</sub> | Sauerstoff Partialdruck  |
| TAD              | Tissue annulus diameter=Gewebe Anulus Diameter                 |
| TIA              | Transistorische ischämische Attacke                            |
| Tx               | Texas  |
| Y                | Volumenstrom   |
| vgl.             | Vergleiche   |
| Vol              | Volumen  |

## 8 Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Schematische Darstellung eines longitudinalen Schnitts durch die Aortenwurzel in Höhe des Anulus..    | 11 |
| Abbildung 2: Carbomedics Standard Aortic valve   | 11 |
| Abbildung 3: On-X Klappenprothese..  | 12 |
| Abbildung 4: Darstellung des transvalvulären Druckgradienten in Abhängigkeit von dem Längen-Breiten Verhältnis..   | 13 |
| Abbildung 5: Darstellung von Turbulenzphänomenen in zylindrischen Röhren.....                                      | 14 |
| Abbildung 6: B-Mode, Darstellung der Aortenklappe im parasternalen Längsschnitt.....                               | 21 |
| Abbildung 7: Darstellung der linksventrikulären Diameter und Wanddicken im M-Mode, parasternaler Längsschnitt..... | 22 |
| Abbildung 8.:Verteilung der implantierten Klappengrößen. ....  | 33 |
| Abbildung 9: Entwicklung der NYHA Klassifikation. ....   | 35 |
| Abbildung 10: Entwicklung der linksventrikulären Ejektionsfraktion in Ruhe über den Beobachtungszeitraum. ....     | 36 |
| Abbildung 11: Entwicklung und Vergleich der linksventrikulären Wanddicken über den Beobachtungszeitraum .....      | 38 |
| Abbildung 12: Entwicklung und Vergleich der linksventrikulären Geometrie über den Beobachtungszeitraum .....       | 39 |

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 13: Entwicklung des mittleren transvalvulären Druckgradienten im Beobachtungszeitraum in der Carbomedics Gruppe.....          | 40 |
| Abbildung 14: : Entwicklung des mittleren transvalvulären Druckgradienten im Beobachtungszeitraum in der On-X Gruppe.....               | 40 |
| Abbildung 15: Vergleich der postoperativen transvalvulären Druckgradienten zwischen der Carbomedics Gruppe und der On-X Gruppe.....     | 41 |
| Abbildung 16: Vergleich der transvalvulären Druckgradienten zwischen der Carbomedics Gruppe und der On-X Gruppe nach 12-14 Monaten..... | 42 |
| Abbildung 17: Anstieg und Vergleich der Herzfrequenz zwischen der Carbomedics Gruppe und der On-X Gruppe unter Dobutamingabe.....       | 43 |
| Abbildung 18: Anstieg und Vergleich der Ejektionsfraktion zwischen der Carbomedics Gruppe und der On-X Gruppe unter Dobutamingabe.....  | 44 |
| Abbildung 19: Transvalvuläre Druckgradienten unter Ruhe und unter Stress für die Carbomedics Gruppe.....                                | 45 |
| Abbildung 20: Transvalvuläre Druckgradienten unter Ruhe und unter Stress für die On-X Gruppe.....                                       | 45 |
| Abbildung 21: Transvalvuläre Druckgradienten unter Stress für die Carbomedics Gruppe und die On-X Gruppe .....                          | 46 |
| Abbildung 22: Mortalität in der Carbomedics Gruppe und der On-X Gruppe, aufgeteilt in 30-Tage und Spätmortalität. ....                  | 48 |

## **9 Lebenslauf**

**„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“**



## 10 Erklärung

„Ich, Marie-Luise Rogge, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema *Prospektiver, randomisierter Vergleich der MCRI On-X und Carbomedics Doppelflügelprothese für den mechanischen Aortenklappenersatz: postoperative Hämodynamik und klinische Ergebnisse* 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

# 11 Literatur

---

1 Carabello BA.; Evaluation and management of patients with aortic stenosis; *Circulation* 2002 Apr 16;105(15):1746-50.

2 Stouffer GA, Lenihan DJ, Lerakis S, Agahtehrani A, Ahn J, Martin RP.; Timing of aortic valve surgery in chronic aortic stenosis and regurgitation. *Am J Med Sci.* 2004 Jun;327(6):348-51.

3 Hufnagel CA.; Reflections on the development of valvular prostheses. *Med Instrum.* 1977 Mar-Apr;11(2):74-6.

4 Barner HB, Labovitz AJ, Fiore AC.; Prosthetic valves for the small aortic root. *J Card Surg.* 1994 Mar;9(2 Suppl):154-7.

5 Beck W, Fergusson DJ, Barnard CN, Schrire V.; Hemodynamic findings following replacement of the mitral valve with the University of Cape Town prosthesis. *Circulation.* 1965 Nov;32(5):721-31.

6 Björk VO.; Aortic valve replacement with the Björk-Shiley tilting disc valve prosthesis. *Br Heart J.* 1971;33:Suppl:42-6.

7 Nitter-Hauge S, Abdelnoor M.; Ten-year experience with the Medtronic Hall valvular prosthesis. A study of 1,104 patients. *Circulation.* 1989 Sep;80(3 Pt 1):I43-8.

8 Arom KV, Nicoloff DM, Kersten TE, Northrup WF 3rd, Lindsay WG, Emery RW.; Ten years' experience with the St. Jude Medical valve prosthesis. *Ann Thorac Surg.* 1989 Jun;47(6):831-7.

9 Sievers HH.; Prosthetic aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 May;129(5):961-5.

10 Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E.; Guidelines for therapy of chronic heart failure; *Z Kardiol.* 2005 Aug;94(8):488-509.

---

11 Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL, Takkenberg JJ, David TE, Butchart EG, Adams DH, Shahian DM, Hagl S, Mayer JE, Lytle BW.; Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Apr;135(4):732-8.

12 Brunner E, Langer F.; *Nichtparametrische Analyse longitudinaler Daten.* Oldenbourg Verlag, 1999

13 Harms V.; *Biomathematik, Statistik, Dokumentation.* 5. Auflage, Harms Verlag, Kiel 1988

14 Rossi A, Tomaino M, Golia G, Anselmi M, Fucá G, Zardini P.; Echocardiographic prediction of clinical outcome in medically treated patients with aortic stenosis. *Am Heart J.* 2000 Nov;140(5):766-71.

15 Thomson HL, O'Brien MF, Almeida AA, Tesar PJ, Davison MB, Burstow DJ.; Haemodynamics and left ventricular mass regression: a comparison of the stentless, stented and mechanical aortic valve replacement.

*Eur J Cardiothorac Surg.* 1998 May;13(5):572-5.

16 De Paulis R, Sommariva L, De Matteis GM, Caprara E, Tomai F, Penta de Peppo A, Polisca P, Bassano C, Chiariello L.; Extent and pattern of regression of left ventricular hypertrophy in patients with small size CarboMedics aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997 May;113(5):901-9.

17 Jin XY, Zhang ZM, Gibson DG, Yacoub MH, Pepper JR.; Effects of valve substitute on changes in left ventricular function and hypertrophy after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 1996 Sep;62(3):683-90.

18 Sim EK, Orszulak TA, Schaff HV, Shub C.; Influence of prosthesis size on change in left ventricular mass following aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1994;8(6):293-7.

---

19 Murakami T, Kikugawa D, Endoh K, Ishida A, Tabuchi A, Morita I, Masaki H, Inada H, Fujiwara T.; Left ventricular mass regression after implantation of St. Jude Medical cardiac valves in small aortic roots. *Artif Organs*. 1998 Sep;22(9):740-5.

20 Waszyrowski T, Kasprzak JD, Krzemińska-Pakuła M, Drozd J, Dziatkowiak A, Zaslónka J.; Regression of left ventricular dilatation and hypertrophy after aortic valve replacement. *Int J Cardiol*. 1996 Dec 13;57(3):217-25.

21 Murakami T, Kikugawa D, Endou K, Fukuhiro Y, Ishida A, Morita I, Masaki H, Inada H, Fujiwara T.; Changes in patterns of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement for aortic stenosis and regurgitation with St. Jude Medical cardiac valves. *Artif Organs*. 2000 Dec;24(12):953-8.

22 Hwang NH, Reul H, Reinhard P.; In vitro evaluation of the long-body On-X bileaflet heart valve. *J Heart Valve Dis*. 1998 Sep;7(5):561-8.

23 Chambers J, Ely JL.; Early postoperative echocardiographic hemodynamic performance of the On-X prosthetic heart valve: a multicenter study. *J Heart Valve Dis*. 1998 Sep;7(5):569-73.

24 Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (BQS), Qualitätsbericht 2004

25 Autschbach R, Walther T, Falk V, Kostelka M, Rösler A, Langebartels G, Krüger M, Diegeler A, Mohr FW.; Prospectively randomized comparison of different mechanical aortic valves. *Circulation*. 2000 Nov 7;102(19 Suppl 3):III1-4.

26 Walther T, Falk V, Tigges R, Krüger M, Langebartels G, Diegeler A, Autschbach R, Mohr FW.; Comparison of On-X and SJM HP bileaflet aortic valves. *J Heart Valve Dis*. 2000 May;9(3):403-7.

27 Chambers J, Ely JL.; Early postoperative echocardiographic hemodynamic performance of the On-X prosthetic heart valve: a multicenter study. *J Heart Valve Dis*. 1998;7:569-573.

---

28 Pibarot P, Dumesnil JG.; Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Oct;36(4):1131-41.

29 Moidl R, Simon P, Wolner E; On-X Prosthesis Heart Valve Trial. The On-X prosthetic heart valve at five years. *Ann Thorac Surg*. 2002 Oct;74(4):S1312-7.

30 Palatianos GM, Laczkovics AM, Simon P, Pomar JL, Birnbaum DE, Greve HH, Haverich A.; Multicentered European study on safety and effectiveness of the On-X prosthetic heart valve: intermediate follow-up. *Ann Thorac Surg*. 2007 Jan;83(1):40-6.

31 Ozyurda U, Akar AR, Uymaz O, Oguz M, Ozkan M, Yildirim C, Aslan A, Taso R.; Early clinical experience with the On-X prosthetic heart valve. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2005 Dec;4(6):588-94. Epub 2005 Sep 16.

32 Fraund S, Pethig K, Wahlers T, Harringer W, Wiebe K, Strüber M, Karck M, Mehler D, Haverich A.; ON-X bileaflet valve in aortic position--early experience shows an improved hemodynamic profile. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1998 Oct;46(5):293-7.

33 Silberman S, Shaheen J, Merin O, Fink D, Shapira N, Liviatan-Strauss N, Bitran D.; Exercise hemodynamics of aortic prostheses: comparison between stentless bioprostheses and mechanical valves. *Ann Thorac Surg*. 2001 Oct;72(4):1217-21.

34 Bristow JD, Kremkau EL.; Hemodynamic changes after valve replacement with Starr-Edwards prostheses. *Am J Cardiol*. 1975 May;35(5):716-24.

35 Noera G, Pensa P, Lamarra M, Mascagni R, Cremonesi A, Balestra G.; Hemodynamic evaluation of the Carbomedics R, St Jude Medical HP and Sorin-Bicarbon valve in patients with small aortic annulus. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997 Mar;11(3):473-5.

36 Izzat MB, Birdi I, Wilde P, Bryan AJ, Angelini GD.; Comparison of hemodynamic performances of St. Jude Medical and CarboMedics 21 mm aortic prostheses by means of dobutamine stress echocardiography. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996 Feb;111(2):408-15.

- 
- 37 Thomson HL, O'Brien MF, Almeida AA, Tesar PJ, Davison MB, Burstow DJ.; Haemodynamics and left ventricular mass regression: a comparison of the stentless, stented and mechanical aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998 May;13(5):572-5.
- 38 Autschbach R, Walther T, Falk V, Kostelka M, Rösler A, Langebartels G, Krüger M, Diegeler A, Mohr FW.; Prospectively randomized comparison of different mechanical aortic valves. *Circulation*. 2000 Nov 7;102(19 Suppl 3):III1-4.
- 39 Astor BC, Kaczmarek RG, Hefflin B, Daley WR.; Mortality after aortic valve replacement: results from a nationally representative database. *Ann Thorac Surg*. 2000 Dec;70(6):1939-45.
- 40 Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E.; Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994 Feb;89(2):635-41.
- 41 Emery RW, Arom KV, Krogh CC.; Reoperative valve replacement with the St. Jude Medical valve prosthesis: long-term follow up. *J Am Coll Cardiol* 2004; 435:438A.
- 42 Jindani A, Neville EM, Venn G, Williams BT.; Paraprosthetic leak: a complication of cardiac valve replacement. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1991 Jul-Aug;32(4):503-8.
- 43 Chua YL.; Reoperation and late survival following surgery for active culture-positive endocarditis: Analysis of risk factors. *Circulation* 1992; 86( Suppl I): I-698.).
- 44 Khan SS, Trento A, DeRobertis M, Kass RM, Sandhu M, Czer LS, Blanche C, Raissi S, Fontana GP, Cheng W, Chaux A, Matloff JM.; Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001 Aug;122(2):257-69.
- 45 Oxenham H, Bloomfield P, Wheatley DJ, Lee RJ, Cunningham J, Prescott RJ, Miller HC.; Twenty year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. *Heart*. 2003 Jul;89(7):715-21.

---

46 Khan SS, Trento A, DeRobertis M.; Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122:257.

47 Emery RW, Krogh CC, Arom KV, Emery AM, Benyo-Albrecht K, Joyce LD, Nicoloff DM.; The St. Jude Medical cardiac valve prosthesis: a 25-year experience with single valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2005 Mar;79(3):776-82; discussion 782-3.

48 Lund O, Nielsen SL, Arildsen H, Ilkjaer LB, Pilegaard HK.; Standard aortic St. Jude valve at 18 years: performance profile and determinants of outcome. *Ann Thorac Surg.* 2000 May;69(5):1459-65.

49 Aagaard J, Tingleff J, Hansen CN, Noergaard MA, Rasmussen CE.; Twelve years clinical experience with the CarboMedics prosthetic heart valve. *J Heart Valve Dis.* 2001 Mar;10(2):177-84.

50 Butchart EG, Li HH, Payne N, Buchan K, Grunkemeier GL.; Twenty years experience with the Medtronic Hall valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Jun;121(6):1090-100.

51 Ikonomidis JS, Kratz JM, Crumbley AJ 3rd, Stroud MR, Bradley SM, Sade RM, Crawford FA Jr.; Twenty-year experience with the St Jude Medical mechanical valve prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Dec;126(6):2022-31.

52 Sawant D, Singh AK, Feng WC, Bert AA, Rotenberg F.; St. Jude Medical cardiac valves in small aortic roots: follow-up to sixteen years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997 Mar;113(3):499-509.

53 Oxenham H, Bloomfield P, Wheatley DJ.; Twenty-year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. *Heart* 2003; 89:697.

54 Khan SS, Trento A, DeRobertis M, Kass RM, Sandhu M, Czer LS, Blanche C, Raissi S, Fontana GP, Cheng W, Chaux A, Matloff JM.; Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Aug;122(2):257-69.

---

55 Emery RW, Krogh CC, Arom KV, Emery AM, Benyo-Albrecht K, Joyce LD, Nicoloff DM.; The St. Jude Medical cardiac valve prosthesis: a 25-year experience with single valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2005 Mar;79(3):776-82; discussion 782-3.

56 Bryan AJ, Rogers CA, Bayliss K, Wild J, Angelini GD.; Prospective randomized comparison of CarboMedics and St. Jude Medical bileaflet mechanical heart valve prostheses: ten-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Mar;133(3):614-22.

57 Walther T, Falk V, Tigges R, Krüger M, Langebartels G, Diegeler A, Autschbach R, Mohr FW.; Comparison of On-X and SJM HP bileaflet aortic valves. *J Heart Valve Dis.* 2000 May;9(3):403-7.

58 Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Haverich A.; German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Cardiac surgery in Germany during 2007: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Sep;56(6):328-36.

59 Banbury MK, Cosgrove DM 3rd, Lytle BW, Smedira NG, Sabik JF, Saunders CR.; Long-term results of the Carpentier-Edwards pericardial aortic valve: a 12-year follow-up. *Ann Thorac Surg.* 1998 Dec;66(6 Suppl):S73-6.

60 Polvani G, Barili F, Dainese L, Muratori M, Porqueddu M, Sala A, Biglioli P.; Long-term results after aortic valve replacement with the Bravo 400 stentless xenograft. *Ann Thorac Surg.* 2005 Aug;80(2):495-501.

61 Hvass U, Baron F, Elsebaey A, Nguyen D, Flecher E.; The Stentless Cryo-Life O'Brien porcine aortic valve at 10 years. *J Heart Valve Dis.* 2004 Nov;13(6):977-83; discussion 983.

62 Böhmeke T.; Checkliste Echokardiographie. 3. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2001

63 Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, Edmunds LH Jr, Fedderly BJ, Freed MD, Gaasch WH, McKay CR, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Rahimtoola SH, Ritchie JL, Cheitlin



---

MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Gibbons RJ, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr.; Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation*. 1998 Nov 3;98(18):1949-84.

64 Franke U; Wahlers T.;Patientenadaptierte chirurgische Therapie von Aortenklappenfehlern, *Dtsch Arztebl* 2004; 101: A-1092-1098 [Heft 16]

65 Unger F, Rainer WG, Horstkotte D, Ghosh P, Rutishauser W, Braunwald E, Duran C, Olin C, Cooley DA, Bodor E, Reichart B, Schistek R, Oppell UV, Ade W, Wada J.; Standards and concepts in valve surgery. A report of the task force of European heart institute (EHI) of the european academy of sciences and arts and the international society of cardiothoracic surgeons (ISCTS). *Thorac Cardiovasc Surg*. 2000 Jun;48(3):175-82.