

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

DISSERTATION

**Die prospektive klinische Evaluation
der gerüstlosen biologischen
Aortenklappenprothese ATS Medical Modell 3F
an der Charité – Universitätsmedizin Berlin**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Christopher Koßagk
aus Elsterwerda

Gutachter/in: 1. PD Dr. med. P. Dohmen
 2. PD Dr. med. A. C. Borges
 3. PD Dr. med. H. Kern

Datum der Promotion: 19.11.2010

Widmung

Diese Arbeit ist meinem Bruder Patrick gewidmet, dessen Schicksal mich an die Medizin gebunden hat.

1 Einleitung	- 6 -
1.1 Problemstellung	- 6 -
1.2 Die Aortenklappe – Physiologie und Pathologie	- 6 -
1.2.1 Die Anatomie der Aortenklappe	- 6 -
1.2.2 Die Funktionsstörungen der Aortenklappe	- 7 -
1.3 Die Therapie bei Störungen der Aortenklappenfunktion	- 11 -
1.3.1 Indikationen zum operativen Aortenklappenersatz	- 11 -
1.3.2 Therapeutische Optionen des operativen Aortenklappenersatzes	- 13 -
1.4 Prognose und allgemeine Komplikationen nach Aortenklappenersatz	- 20 -
1.5 Beschreibung des Arbeitszieles und Fragestellung	- 21 -
2 Material und Methode	- 23 -
2.1 Allgemeine Studiendaten und Selektionskriterien	- 23 -
2.1.1 Allgemeine Studiendaten	- 23 -
2.1.2 Selektionskriterien	- 23 -
2.2 Datensammlung und Klassifizierung der Untersuchungsbefunde und Anamnesedaten	- 24 -
2.2.1 Aufbau und Struktur der Studie	- 24 -
2.2.2. Detaillierte Erläuterung der erfassten Patientendaten	- 25 -
2.3 Beschreibung der biologischen Aortenklappenprothese der Firma ATS Medical, Modell 3F	- 27 -
2.4 Operationsmethode und Indikation	- 28 -
2.4.1 Präoperative Untersuchungen	- 28 -
2.4.2 Indikation des Studienkollektivs zum Aortenklappenersatz	- 28 -
2.4.3 Durchführung der Operation und Implantationstechnik	- 29 -
2.4.4 Postoperative Betreuung der Patienten	- 30 -
2.5 Methoden der Nachuntersuchung	- 30 -
2.5.1 Durchführung der Nachuntersuchungen	- 30 -
2.5.2 Detaillierte Darstellung der Methodik der echokardiographischen Untersuchung	- 31 -
2.6 Definitionen der Komplikationen nach Aortenklappenersatz	- 34 -
2.6.1 Mortalität	- 34 -
2.6.2 Morbidität	- 35 -
2.6.3 Andere Komplikationen und Operationen	- 38 -
2.7 Statistik und Datenverarbeitung	- 38 -

3 Ergebnisse	- 40 -
3.1 Ergebnisdarstellung	- 40 -
3.1.1 Präoperative Daten	- 40 -
3.1.2 Operative Daten	- 42 -
3.1.3 Postoperative Daten	- 44 -
3.1.4 Die hämodynamische Funktion der Bioprothese	- 49 -
3.1.5 Die Entwicklung der linksventrikulären Geometrie	- 59 -
3.1.6 Komplikationen zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung	- 63 -
4 Diskussion	- 70 -
4.1 Diskussion zur Problemstellung	- 70 -
4.2 Diskussion zu Material und Methode	- 73 -
4.2.1 Demographie des Patientenkollektivs	- 73 -
4.2.2 Die Nachuntersuchungen	- 74 -
4.2.3 Die Bioprothese und die Implantationstechnik	- 75 -
4.3 Diskussion der Ergebnisse	- 77 -
4.3.1 Entwicklung der Hämodynamik und der linksventrikulären Restitution	- 79 -
4.3.2 Entwicklung des klinischen Verlaufs der Patienten	- 83 -
4.3.3 Entwicklung des Herzrhythmus	- 84 -
4.4 Diskussion der Komplikationen	- 85 -
4.4.1 Mortalität	- 85 -
4.4.2 Morbidität	- 86 -
4.5 Limitierung der Studie	- 89 -
5 Zusammenfassung	- 90 -
6 Literaturverzeichnis	- 91 -
7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	- 102 -
8 Abkürzungsverzeichnis	- 105 -
9 Curriculum vitae	- 107 -
10 Danksagung	- 109 -
11 Anhang	- 110 -
12 Selbstständigkeitserklärung	- 125 -

1 Einleitung

1.1 Problemstellung

Die Aortenklappe öffnet und schließt sich in 75 Jahren ca. 2.800.000.000 Mal. Erkrankungen der Aortenklappe sind, unter anderem aufgrund dieser enormen mechanischen Belastung, hochinzident [21, 57]. Die Zahl der Patienten, die eine operative Intervention an einer oder mehreren Herzklappen benötigt, hat sich innerhalb einer Dekade mehr als verdoppelt (1990: 7.437; 2002: 16.527). Diese markante Zunahme wurde vor allem durch die gestiegene Häufigkeit von Aortenklappenerkrankungen hervorgerufen [134]. Ohne adäquate Therapie stellt sich in den fortgeschrittenen Erkrankungsstadien eine schlechte Prognose. Als kausale Therapien eines Vitiums der Aortenklappe steht der prothetische Aortenklappenersatz oder die Aortenklappenrekonstruktion zur Verfügung. Während im Jahr 2002 an 77 Zentren in Deutschland 9.199 Eingriffe isoliert an der Aortenklappe erfolgten, stieg die Zahl im Jahr 2007 auf 10.971 Eingriffe [20]. Hierbei ist eine Tendenz der vermehrten Implantation von biologischen Prothesen zu verzeichnen [146].

Die Bioprothese der Firma ATS medical, Modell 3F (im Folgenden als 3F Bioprothese bezeichnet) ist eine gerüstlose, biologische Aortenklappenprothese der dritten Generation. Sie wurde im Rahmen dieser Studie erstmalig im Patienten eingesetzt. Diese Prothese soll auf Grund ihres neuartigen Designs und des verwendeten biologischen Materials eine höhere Funktionssicherheit und -dauer bei gleichzeitig erleichterter Implantation besitzen. Dennoch muss sie im Verlauf die gleiche Funktionssicherheit und verbesserte oder zumindest äquivalente hämodynamische Parameter im Vergleich zu den etablierten gerüstlosen Bioprothesen aufweisen.

Somit war das Ziel dieser Studie der Nachweis der Sicherheit, der Funktionalität und der Effektivität dieser neuen Option in der patientengerechten chirurgischen Therapie von Aortenklappenerkrankungen.

1.2 Die Aortenklappe – Physiologie und Pathologie

1.2.1 Die Anatomie der Aortenklappe [98, 145]

Die Aortenklappe besteht aus drei halbmondförmigen Taschen, den Valvulae semilunares posterior, dextra und sinistra. Am freien Rand der Tasche liegt je ein Nodulus arantii valvulae semi-

lunaris. Die drei Noduli dichten die Taschenklappe dabei an der gegenseitigen Anlagerungsstelle ab. Die Taschen bestehen aus einer bindegewebigen Grundlage, die von Endokard überzogen ist aber keine Gefäße besitzt. Die Faserbündel des bindegewebigen Klappenskeletts ankern im Anulus fibrosus sinister der Aortenwurzel.

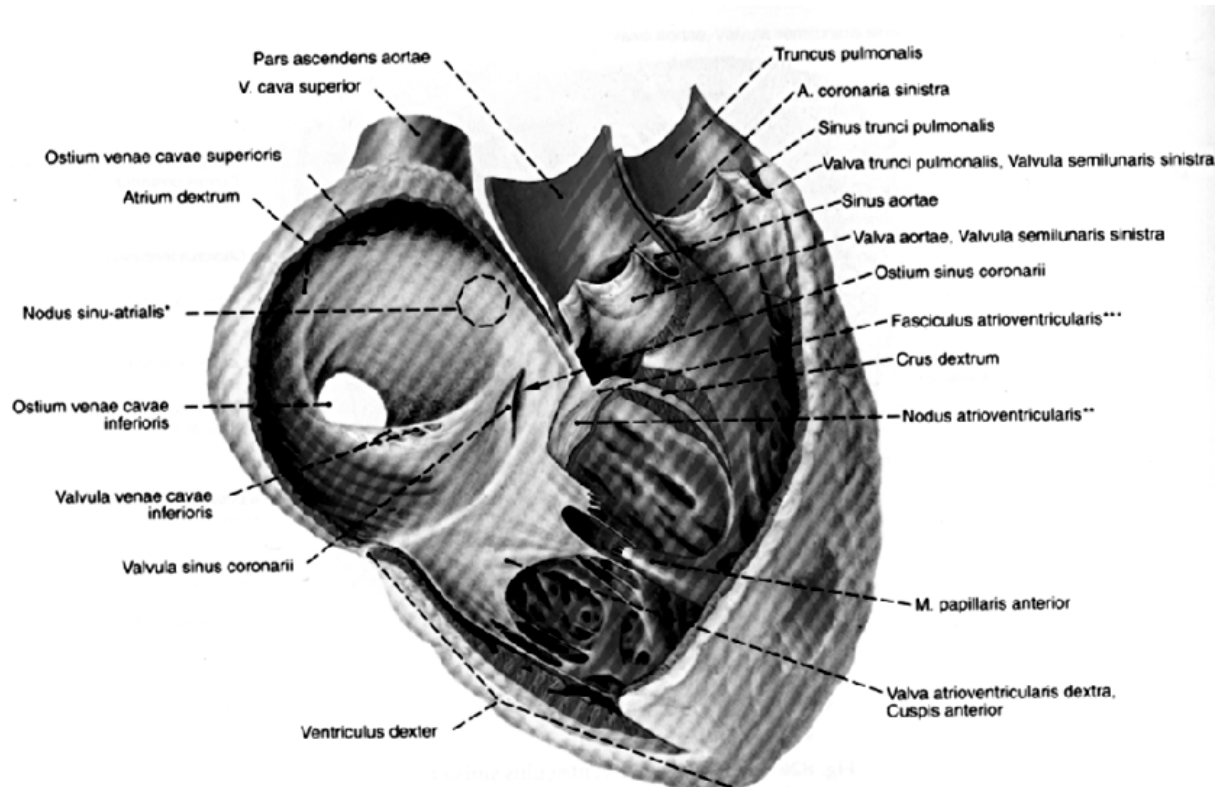


Abb. 1.1: Anatomie des Herzens [136]

1.2.2 Die Funktionsstörungen der Aortenklappe

Die Aortenklappe ist in ihrem physikalischen Prinzip ein Ventil wie jede der vier Herzklappen. Grundlegend kann ihre Funktion im Sinne einer Stenose, einer Insuffizienz oder durch eine Kombination aus beiden Entitäten gestört sein.

- Die Aortenklappenstenose [21, 46, 132, 107]

Ein Viertel aller Erwachsenen mit einem Herzklappenfehler leidet an einer Aortenklappenstenose. In 80 Prozent der Fälle sind Männer betroffen, der Altersgipfel liegt zwischen 60 und 75 Jahren [21]. Die häufigste Form ist die valvuläre Aortenklappenstenose, sie liegt in 90 Prozent aller Fälle vor [46]. Je nach Alter des Patienten variiert die zu Grunde liegende Ursache. Unterhalb einer Altersgrenze von 70 Jahren überwiegt die kongenitale Form mit einer Häufigkeit von

50 Prozent der Fälle. Hierbei ist die bikuspidale Form einer angeborenen Aortenklappenstenose, die sich in 1-2 Prozent der Bevölkerung findet [126], die häufigste Entität. Die bikuspidale Aortenklappe kann frühzeitig kalzifizieren, sklerosieren und somit stenosieren. In einem Drittel der Fälle liegt hierbei auch eine Insuffizienz der Klappe vor. In 25 Prozent der Fälle entsteht die Stenose postinflammatorisch, z.B. nach einer infektiösen Endokarditis. In nur 18 Prozent der Fälle ist die Ursache degenerativ-sklerotisch. Jenseits des 70. Lebensjahres bedingt eine degenerative Ursache 48 Prozent der Aortenklappenstenosen. Nur noch 27 Prozent resultieren aus angeborenen Ursachen und 23 Prozent entstehen postinflammatorisch. Die degenerativ-sklerotische Form der Aortenklappenstenose ist ab dem 70. Lebensjahr die häufigste Herzklappenerkrankung [21, 92]. Die rheumatische Form der Aortenklappenstenose sinkt insgesamt in ihrer Inzidenz, da das rheumatische Fieber durch ein verbessertes Diagnostik- und Therapieregime in seiner Häufigkeit zurückgedrängt wird. Während die Veränderungen im Rahmen der degenerativen Aortenklappenstenose vom valvulären Insertionsrand ausgehen, spielt sich dieser Prozess bei der post-rheumatischen Stenose bevorzugt am freien Rand der Klappentaschen ab [1].

Pathophysiologisch führt eine Verengung der Öffnungsfläche der Aortenklappe zu einer Behinderung des Blutauswurfes aus dem linken Ventrikel. Durch die Entstehung eines systolischen Druckgradienten zwischen linkem Ventrikel und der Aorta jenseits der Aortenklappe wird die Stenose zunächst funktionell ausgeglichen und die Blutversorgung des Körpers aufrechterhalten. Diese Druckerhöhung resultiert aus einer konzentrischen Hypertrophie des Myokards. Bedingt durch eine hohe Wandspannung im linken Ventrikel, einen relativen Arteriolen- und Kapillarmangel bei ausgeprägter Hypertrophie und durch die Abnahme der Koronarperfusion bei einem erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck gelangen zu wenig Sauerstoff und Nutritien zu den Myozyten. Aus dieser Konstellation entsteht die Angina pectoris als ein Hauptsymptom der Aortenklappenstenose. Durch die Hypertrophie des Herzmuskels und die erhöhte Wandspannung, sowie parakrine und endokrine Auswirkungen des Endothelin- und Angiotensinsystems kommt es lokal zu einer vermehrten Ablagerung von Kollagen im Bindegewebe des Herzmuskels. Die Dehnbarkeit des Herzmuskels sinkt und eine diastolische Füllungsbehinderung entsteht. Dies führt zu einer Druckerhöhung in vorgeschalteten Abschnitten des Kreislauf und einer Exavasation von Flüssigkeit an den Kapillararealen der Lungenstrombahn. Somit entsteht das zweite Hauptsymptom der Aortenstenose, die Dyspnoe. Sie tritt zunächst nur bei Belastung, in späteren Stadien auch in Ruhe auf. Da der Blutstrom durch die verengte Aortenklappe ab einem bestimmten Zeitpunkt nicht mehr erhöht werden kann, kommt es zu einem Druckabfall in peripheren Gefäßen. Vor allem bei Belastung entsteht dadurch eine Minderperfusion des Gehirns. Hieraus entwickelt sich das dritte Symptom einer Hauptsymptomtrias der Aortenstenose, die Synkope.

Eine weitere häufige Problematik, die aus der Hypertrophie des Herzmuskels und der Sauerstoffmangelversorgung resultiert, sind Herzrhythmusstörungen [88]. In der Terminalphase des beschriebenen Verlaufes entsteht auf Grund der Mangelversorgung der Myozyten eine Gefügedilatation des Herzmuskels mit einer konsekutiven Erweiterung der Herzkammern und einer rapid progressiven Insuffizienz des Herzens [46].

Die linksventrikuläre Hypertrophie bzw. der erhöhte linksventrikuläre Masseindex als zentrale Pathomechanismen der Aortenklappenstenose korrelieren stark mit einer Herzinsuffizienz, einem Myokardinfarkt, einer KHK als auch mit einem erhöhten Risiko für einen zerebralen vaskulären Insult und dem plötzlichen Herztod [83].

Die hochgradige Aortenklappenstenose, eine Herzinsuffizienz in NYHA-Stadium III und IV, eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Funktion und ein Druckgradient von mehr als 50 mmHg über der Aortenklappe limitieren statistisch die mediane Überlebenszeit auf weniger als vier Jahre [37, 130]. Beträgt die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels weniger als 35 Prozent, erreicht die Mortalität 100 Prozent binnen 40 Monaten, sofern keine operative Therapie erfolgt [139].

- Die Aortenklappeninsuffizienz [21, 46, 132]

Die Aortenklappeninsuffizienz bezeichnet eine Schlussunfähigkeit der Aortenklappe mit einer diastolischen Regurgitation von Blut in den linken Ventrikel.

Die möglichen Ursachen einer Aortenklappeninsuffizienz sind sehr vielfältig. Angeborene Formen z.B. die bikuspidale Aortenklappe, das Sinus Valsalva Aneurysma oder der Ventrikelseptumdefekt bei einer Fallot-Tetralogie sind selten [92]. Liegt die Ursache primär im Bereich der Taschen, sind eine bakterielle Endokarditis und das rheumatische Fieber als häufige Auslöser zu benennen. Tritt eine Erweiterung der Aortenwurzel mit konsekutiver Schlussunfähigkeit der Aortenklappe auf, sind Bindegewebserkrankungen wie das Marfan Syndrom, eine zystische Medianekrose, eine Osteogenesis imperfecta oder das Ehlers Danlos Syndrom als Kausalitäten anzuführen. Auch die anulo-aortale Ektasie, als eine idiopathische Form der Aortendilatation bewirkt eine Insuffizienz der Aortenklappe. Die Dilatation der Aorta ascendens kann eine sekundäre Schlussunfähigkeit der Aortenklappe bedingen. Mögliche Ursachen sind eine entzündliche Genese wie bei einer syphilitischen Aortitis, der Riesenzellartheriitis, dem M. Bechterew, der rheumatoiden Arthritis oder einem M. Behçet sowie primär mechanische Ursachen wie die Dissektion der Aortenwand, ein Trauma oder eine langjährige arterielle Hypertonie.

Symptomatisch kann man zwei unterschiedliche Verläufe abgrenzen. Im Falle einer akuten Aortenklappeninsuffizienz kommt es zu einer akuten Linksherzinsuffizienz mit kardiogenem Schock. Das Blut staut zurück in die Lungenstrombahn, was zu einem akuten Lungenödem führt. Diese Dekompensation führt unbehandelt binnen kürzester Zeit zum Tod. Wenn die Aortenklappeninsuffizienz langsam progredient entsteht, können Herz und Organismus adaptieren. Da das Blut in der Diastole zurück in den linken Ventrikel strömt, entsteht ein durch die Größe des Defektes und den mittleren aortalen Druck limitiertes Pendelvolumen. Eine Steigerung der enddiastolischen Volumina führt zu einer exzentrischen Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels. Nach einem jahrelangen beschwerdefreien Intervall kommt es zur progredienten muskulären Dysfunktion des linken Ventrikels, einer Abnahme der Dehnbarkeit des Myokards und einem Schlagvolumenverlust. Somit entstehen eine verminderte Belastbarkeit, eine Dyspnoe zunächst bei Belastung und eine Angina pectoris durch den herabgesetzten diastolischen Perfusionsdruck. Im Terminalstadium entsteht eine irreversible Linksherzinsuffizienz [92].

- Das kombinierte Aortenklappenitium

Eine Stenose und eine Insuffizienz können kombiniert im Bereich der Aortenklappe auftreten. Vor allem die rheumatische Erkrankung der Aortenklappe kann ein kombiniertes Vitium hervorrufen. Weniger häufig ist eine degenerative oder postinflammatorische Ursache. Die Therapie orientiert sich in diesem Fall an der führenden Störung [143].

- Diagnostik

Nach einer ausführlichen Anamnese und einer umfassenden klinischen Untersuchung kann das Verdachtsmoment einer Aortenklappenfunktionsstörung non invasiv durch eine Echokardiographie bewiesen werden. Zur Graduierung der Funktionsstörung sind unter 2.5.2 tabellarisch Grenzwerte aufgeführt. Als invasives Diagnostikum steht die Herzkatheteruntersuchung zur Verfügung, die eine genauere Evaluierung der Störung erlaubt [21, 92, 124].

1.3 Die Therapie bei Störungen der Aortenklappenfunktion

Segal et al [133] haben in einer Studie die mediane Überlebenszeit im Verhältnis zur bestehenden Symptomatik im Falle einer Störung der Aortenklappe beschrieben. Ein Patient mit einer Aortenklappenstenose hat bei Auftreten von Angina pectoris eine mediane Überlebenszeit von vier Jahren, beim Einsetzen von Synkopen noch zwei Jahre und mit Beginn der Dekompensation der Herzfunktion noch ein Jahr mittlere Überlebenszeit. Der Patient mit einer Aortenklappeninsuffizienz hat mit dem Beginn der Angina pectoris eine verbleibende mediane Überlebenszeit von vier bis fünf Jahren, mit dem Einsetzen des Asthma cardiale verbleiben ihm noch drei Jahre. Gegenüber dieser schlechten Perspektive des Spontanverlaufes bestehen der Aortenklappenersatz oder die Rekonstruktion der Aortenklappe als kausale Therapiemöglichkeiten.

1.3.1 Indikationen zum operativen Aortenklappenersatz [47, 15, 81, 142]

Im Folgenden ist eine evidenzbasierte Übersicht der Leitlinien der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften zur Indikation des Aortenklappenersatzes dargestellt.

Generell ist die Operation als eine Option für Patienten mit schweren, symptomatischen Klappenvitien anzusehen. Ferner sind im Rahmen einer notwendigen, anderweitigen Herzoperation auch asymptomatische Patienten mit moderatem Klappenfehler zu therapieren. Die operative Sanierung ist auch anzustreben, wenn eine progrediente Verschlechterung der linksventrikulären Funktion binnen kurzer Zeit entsteht.

Tab. 1.1 Indikationen Aortenklappenersatz [47, 15, 81, 142]

Operationsindikation bei Aortenklappenstenose nach wissenschaftlicher Evidenz	Evidenzklasse	Operationsindikation bei Aortenklappeninsuffizienz 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	Ila	Patienten mit Angina pectoris CCS II oder höher mit oder ohne koronare Herzkrankheit	I
Asymptomatische Patienten mit schwerer Stenose und linksventrikulärer systolischer Dysfunktion	Ila	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)	Ila	Patienten mit notwendiger Operation an den Koronararterien, an einer anderen Herzklappe oder der Aorta	I
Asymptomatische Patienten mit schwerer Stenose und ventrikulärer Tachykardie	Ilb	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	Ila
Asymptomatische Patienten mit schwerer Stenose und erheblicher linksventrikulärer Hypertrophie (> 15mm)	Ilb	Asymptomatische Patienten mit normaler systolischer LV-Funktion (EF> 0,5), aber schwerer LV Dilatation (LVEDD > 75 mm, LVESD > 55 mm)	Ilb
Asymptomatische Patienten mit schwerer Stenose und einer Klappenöffnungsfläche von <0,6cm ²	Ilb	Patienten mit schwerer LV-Dysfunktion (EF< 0,25)	Ilb
		Asymptomatische Patienten mit normaler systolischer LV-Funktion (EF> 0,5), mit progressiver aber nur mäßiger LV Dilatation (LVEDD > 70-75 mm, LVESD > 50-55 mm)	Ilb
		Asymptomatische Patienten mit normaler systolischer LV-Funktion in Ruhe (EF> 0,5), aber mit Abnahme der EF in der Belastungsradionuklidventrikulographie	IIB
LV = linksventrikulär, EF = Ejektionsfraktion, NYHA = New York Heart Association, CCS = Einteilung der Angina pectoris durch Canadian Heart Association			
Evidenzklassen: <u>Evidenzklasse I:</u> Es gibt eine Evidenz bzw. einen allgemeinen Konsens, dass eine Prozedur hilfreich und wirksam ist. <u>Evidenzklasse II:</u> Die Meinung hinsichtlich der Evidenz ist unterschiedlich. <u>Ila:</u> Es gibt eher eine Evidenz oder Meinung der Wirksamkeit. <u>Ilb:</u> Die Wirksamkeit ist weniger gut begründet durch Evidenz oder Meinung. <u>Evidenzklasse III:</u> Evidenz oder Meinung, dass eine Behandlung nicht hilfreich und unter Umständen sogar gefährlich sein kann.			

1.3.2 Therapeutische Optionen des operativen Aortenklappenersatzes [47]

Die Auswahl der Therapiemethode ist nicht allein durch die zu Grunde liegende Pathologie bestimmt. Sie muss individuell an jeden Patienten adaptiert werden. Das Alter, die prospektive Lebenserwartung, begleitende Komorbiditäten aber auch die persönlichen Ansprüche des Patienten und seine Lebensumstände sind entscheidende Eckpunkte in der Wahl der Therapieoption.

- Die mechanischen Aortenklappenprothesen

Mechanische Klappenprothesen bestehen aus pyrolytischem Kohlenstoff und werden an Hand ihres Aufbaus in Kippscheibenprothesen mit nur einer Scheibe und Zweiflügel-Prothesen mit zwei beweglichen Halbscheiben unterteilt.

Vorteile:

- Nahezu uneingeschränkte Haltbarkeit
- Geringere Reoperationsrate von 27 Prozent gegenüber 89 Prozent der Patienten nach mechanischem vs. biologischem Herzklappenersatz in einem Zeitraum von 20 Jahren [128]

Nachteile:

- Notwendigkeit einer lebenslangen Antikoagulation mit einer absoluten Rate an Blutungen unter Antikoagulation von 1-2 Prozent der Patienten pro Jahr unter Therapie [82]
- Hohes Risiko der embolischen Komplikationen in 0,5 Prozent der Patienten nach mechanischem Herzklappenersatz in Deutschland pro Jahr [60]
- Höhere Rate an zerebralen Mikroembolisationen gegenüber biologischen Klappen [53]
- Erhöhte Inzidenz klappenbedingter Komplikationen (Infektion, paravalvuläre Leckagen, Thromben oder Narbengewebe) 2-4 Prozent pro Patientenjahr [3, 14, 23, 90, 96, 140]
- Überproportionaler Anstieg des mittleren systolischen Druckgradienten um 100 Prozent unter Belastung im Vergleich zur gerüstlosen Bioprothese (Anstieg

zwischen 6 und 30 Prozent) [135], somit eingeschränkte hämodynamische Leistungsfähigkeit der Prothese

Beispiele:



Abb. 1.2 Björk Shiley Prothese [13]



Abb. 1.3 St. Jude Medical Prothese [118]



Abb. 1.4 Sorin Bicarbon Prothese [117]

- Die biologischen Aortenklappenprothesen

Diese Aortenklappenprothesen werden in der Regel aus nativen Aortenklappen xenogenen Ursprungs (z.B. bovin oder porcine) gefertigt. Die 3F Bioprothese wird aus dem Perikard des Pferdes hergestellt. Es muss zwischen gerüstgetragenen und gerüstlosen Prothesen unterschieden werden.

Gerüstgetragene Bioprothesen:

Bei diesen Modellen ist die biologische Klappe auf ein Gerüst aus Metall oder Kunststoff aufgezogen. Die Geometrie der Prothese ist somit vorgegeben. Dieser Faktor soll sich vereinfachend und beschleunigend auf den Implantationsprozess auswirken. Gleichzeitig wird jedoch die effektive Öffnungsfläche und der linksventrikuläre Ausflusstrakt durch das Gerüst minimiert und obstruiert.

- Vorteile:
- Keine Antikoagulation im Langzeitverlauf, somit bei ausgewogenem Risiko der Thrombembolie signifikant niedrigere Rate an Blutungsereignissen im Vergleich zu mechanischen Prothesen [73]
 - Bessere hämodynamische Eigenschaften als mechanische Prothesen [110]
- Nachteile:
- Im Durchschnitt frühere Prothesendegeneration bei Patienten unter 50 Lebensjahren (Tab. 1.2)
 - Degeneration und Prothesenwechsel nach 8-15 Jahren [47]

- Schlechtere Langzeitergebnisse und geringere Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie als gerüstlose Prothesen [32, 33]
- Anstieg des mittleren systolischen Druckgradienten um 100 Prozent unter Belastung [109]
- Mäßige Hämodynamik durch turbulente und resistente Flussprofile des Blutes [65]
- Fixation mittels Glutaraldehyd

Beispiele:



Abb. 1.5 Carpentier Edwards Prothese [137]



Abb. 1.6 Hancock II Prothese [113]

Gerüstlose Bioprothesen [76]:

Diese Modelle des prothetischen Aortenklappenersatzes sind weitgehend ohne stabilisierendes Material aufgebaut. Die Geometrie der Prothese kann somit durch den Chirurgen beeinflusst werden.

Generation 1:

- Merkmale:
- Native Aortenklappe des Schweins wird verwendet
 - Fixiert mittels Glutaraldehyd
 - Material durch Fixationsprozess z.T. sehr rigide
 - Verstärkte Verkalkungs- und Degenerationsneigung durch Fixationsprozess trotz Antikalkifikationsmethoden wie z.B. der Verwendung von α -Amino-Ölsäure

Beispiele:



Abb. 1.7 SJM Toronto SPV [119]



Abb. 1.8 Medtronic Freestyle [114]



Abb. 1.9 Edwards Prima Plus [112]

Generation 2:

- Merkmale:
- Technische Veränderungen zur Verbesserung der Implantation
 - z.T. Verwendung synthetischer Materialien zur Stabilisierung der Prothese
 - Fixiert mittels Glutaraldehyd
 - Verbesserte Fixationsprozedur

Beispiele:

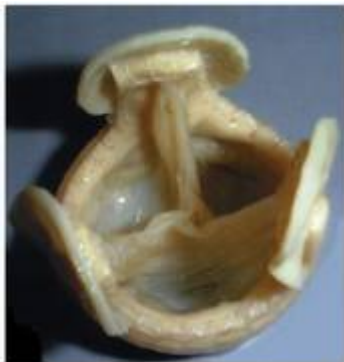


Abb.1.10 Shelhigh Super Stentless [113]



Abb.1.11 Vascutek Elan Prothese [120]

Generation 3:

- Merkmale:
- Prothese wird aus Perikard konstruiert
 - Ziel der erleichterten Implantation gegenüber früheren Generationen
 - Sehr gute Hämodynamik
 - Die Fixation mittels Glutaraldehyd wurde zum Teil durch andere Fixationsprozedere ersetzt
 - Spezielle Fixationstechniken, mit dem Ziel der Verhinderung einer Kalzifikation

Beispiele:



Abb. 1.12 Sorin Pericarbon Freedom [116]



Abb. 1.13 ATS 3F [111]

- Vorteile [65]:
- Durch die Entfernung des Gerüsts kann eine größere Prothese in den vorgegebenen Anulus aortae implantiert werden [66]
 - Die Dehnbarkeit und Dynamik des Anulus aortae bleibt erhalten [55, 68]
 - Die Hämodynamik ist sowohl gegenüber mechanischen, gerüstgetragenen Prothesen als auch Homograft- Klappen vorteilhaft [109, 135, 144]
 - Gerüstfreie Prothesen besitzen gegenüber gerüstgetragenen Prothesen eine größere effektive Klappenöffnungsfläche, die zu einem geringeren transvalvulären Druckgradienten und einem besseren linksventrikulären Remodeling führt [144]
 - Inerte, laminar-uniforme Flussprofile des Blutes [65]
 - Sie weisen eine geringere Thrombembolierate und eine geringere Degenerationsneigung auf [149]
 - Keine Langzeitantikoagulation durch sehr gute Bioverträglichkeit [74]

- Nachteile:
- Technisch anspruchsvollere Implantation
 - Verlängerte Ischämiezeit des Herzens während der Implantation wird in verschiedenen Publikationen berichtet [47, 64, 67], allerdings ohne Effekt auf die postoperative linksventrikuläre Funktion, Morbidität und Mortalität [64, 65, 67]
 - Frühe Degeneration der Klappe bei jüngeren Patienten, in der Häufigkeit entsprechend den gerüstgetragenen Prothesen (siehe Tab. 1.2)

Tab. 1.2 Freiheit von strukturellen Degenerationen [62]

Freiheit von strukturellen Degenerationen biologischer Aortenklappenprothesen in Abhängigkeit vom Patientenalter [62]		
Altersgruppe (Lebensjahre)	Nach 12 Jahren (%)	Nach 15 Jahren (%)
< 35	49	18
36-50	61	44
51-64	78	61
65-69	94	82
> 70	96	/

- Aortenklappentransplantation durch Homograft /Autograft, Ross-Operation

Die Homograft- oder Allograft-Transplantate stammen von Organspendern. Die Aortenklappentransplantate können wie auch andere Prothesen subkoronar oder über die „root inclusion“ Technik in die Aorta implantiert werden. Weiterhin kann in der Full-Root-Technik die Aortenwurzel vollständig ersetzt werden. Der Vorteil der menschlichen Klappen gegenüber den xenogenen Prothesen besteht in einer längeren Haltbarkeit, bereits Patienten ab dem 20. Lebensjahr profitieren. Die Wahrscheinlichkeit nicht erneut operiert werden zu müssen, liegt nach 15 Jahren für die Patienten zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr bei 81 bis 85 Prozent und oberhalb des 60. Lebensjahres bei 94 Prozent [106]. Während bei Patienten mit xenogenen Herzklappen die Degeneration mit Stenosierung im Langzeitverlauf im Vordergrund steht, weisen die Patienten mit menschlichen Klappenprothesen vor allem progrediente Insuffizienzen auf, die dann zur Reoperation führen.

Bei der Autotransplantation der Pulmonalklappe, die bereits 1967 von Ross erstmals beschrieben wurde, erfolgt die Implantation der zuvor am gleichen Herzen exzidierten Pulmonalklappe analog zu der beschriebenen Homograftimplantation entweder in der subkoronaren Technik oder als voller Aortenwurzelersatz [127]. Anstelle der Pulmonalklappe wird eine menschliche Spenderherzklappe (Homograft) oder eine Bioprothese in den rechtsventrikulären Ausflusstrakt implantiert. Es wird davon ausgegangen, dass die Haltbarkeit eines Homografts/ einer Bioprothese in Pulmonalposition aufgrund der Niederdrucksituation besser ist. Die Reoperationsrate der Ross-Operation wird im Wesentlichen von degenerativen, stenosierenden Veränderungen des pulmonalen Homografts bestimmt [86]. Die Ross Operation wird an der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin bei Patienten unterhalb des 70. Lebensjahres eingesetzt.

Der wesentliche, limitierende Faktor in der Verwendung menschlicher Klappentransplantate liegt in ihrer Verfügbarkeit, die direkt mit dem Organspendermangel zusammenhängt. Auch die

eingeschränkte Haltbarkeit und die Lagerung in speziellen Homograft-Klappenbanken unter Koordination der Deutschen Stiftung Organtransplantation sind kompliziert. So wurden 2001 in Deutschland lediglich 69 Homografts implantiert [70]. Aus diesem Grund werden sie insbesondere für junge Patienten mit Kontraindikationen für eine Antikoagulantientherapie verwendet.

- Kombiniertes Ersatz von Aortenklappe und Aorta ascendens mittels Conduit-Prothese

Bei Patienten mit einer kombinierten Erkrankung der Aortenklappe und der angrenzenden Aorta ascendens kann eine gleichzeitige operative Versorgung angestrebt werden. Hierfür kann ein gemeinsamer Ersatz von Aortenklappe und Aorta ascendens mittels einer Conduit-Prothese, die aus einer mechanischen Klappenprothese mit angesetzter Dacron-Gefäßprothese besteht, verwendet werden. Inzwischen sind auch xenogene Conduit-Prothesen verfügbar.

Bei dieser Operation müssen die Koronarostien reimplantiert werden. Die Gefäßprothese wird danach End-zu-End mit dem normal weiten Anteil der Aorta vereinigt. Die operative Mortalität liegt nur gering über der des isolierten Klappenersatzes [47].

- Aortenklappenrekonstruktion via Yacoub-Operation und David-Operation

Für Patienten, deren Aortenklappeninsuffizienz ausschließlich durch eine Dilatation des Aortenbulbus oder des sinutubulären Übergangs verursacht wird, stellt die Aortenklappenrekonstruktion eine Alternative dar.

Bei beiden Operationstechniken entfernt man das gesamte, krankhaft veränderte Aortengewebe. Lediglich die Aortenanteile, die die Klappenkommissuren tragen, werden erhalten.

In der Remodeling-Technik nach Yacoub wird eine individuell zugeschnittene Gefäßprothese mit dem freien Aortenrand anastomosiert, wobei die Sinus von Prothesenmaterial gebildet werden [129].

Bei der Reimplantationstechnik nach David wird eine Gefäßprothese über die skelettierte Aortenklappe gestülpt, die ihrerseits mit dem fibrösen Klappenannulus anastomosiert wird. Die Kommissuren werden nach sorgfältiger Ausrichtung im Lumen der Gefäßprothese fixiert [31].

Bei beiden Techniken werden die Koronarostien anschließend reimplantiert. Während bei der Yacoub-Operation eine Dilatation des nicht fixierten Anulus mit konsekutiver, sekundärer Aortenklappeninsuffizienz möglich ist, erhöht sich bei der David-Operation die Stressbelastung der Segel. David et al geben für beide Techniken eine 10-Jahres-Überlebensrate von 96 Prozent bei einer Reoperationsfreiheit nach zehn Jahren von 100 Prozent an [47].

Welche Alternative des Aortenklappenersatzes auch gewählt wird, Ziel muss eine Reduktion des Druckgradienten über der Aortenklappe bzw. die Aufhebung der Aortenklappeninsuffizienz sein, um konsekutiv die linksventrikuläre Masse zu reduzieren, da eine unzureichende Massereduktion mit einer deutlichen Einschränkung der 10-Jahres-Überlebensrate einhergeht [56]. Die Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophie ist der dominante Faktor der den Langzeitverlauf der Patienten bestimmt. Eine residuelle linksventrikuläre Hypertrophie führt zu einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion mit einer fatal verlaufenden Herzinsuffizienz [17]. Sie begünstigt weiterhin das Entstehen und das Weiterbestehen schwerer Herzrhythmusstörungen und erhöht die Mortalität im Falle einer Reoperation zum wiederholten Aortenklappenersatz [88, 91].

1.4 Prognose und allgemeine Komplikationen nach Aortenklappenersatz

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem isolierten Aortenklappenersatz hängt vom individuellen Risikoprofil der Patienten ab. Als wesentliche prädiktive Risikofaktoren gelten ein Alter über 80 Jahre, eine präoperativ manifeste Niereninsuffizienz, ein Vorhofflimmern, eine koronare Herzkrankheit insbesondere in Kombination mit einer simultanen Koronaroperation, eine Reoperation, ein Kombinationseingriff an Aorten- und Mitralklappe, das weibliche Geschlecht und ein hoher Bodymass-Index [47, 49 128]. Die Mortalität des chirurgischen Eingriffs liegt bei 3-6 Prozent. In Abhängigkeit vom Operationsalter leben zehn Jahre nach der Aortenklappenoperation noch 65 bis 85 Prozent aller Patienten [47]. Im Vergleich zwischen biologischen und mechanischen Klappenprothesen konnte für die biologischen Aortenklappenprothesen unter Berücksichtigung aller klappenassoziierten Komplikationen einschließlich Strukturdefekte, Reoperationen und Sterblichkeit an der Reoperation ein geringer, aber signifikanter Vorteil gegenüber den mechanischen Prothesen in den ersten zehn Jahren nachgewiesen werden [47, 73]. In zwei Studien durch Westaby et al und David et al wurde eine Evidenz für ein verbessertes Langzeitüberleben nach Aortenklappenersatz durch eine gerüstlose Prothese gegenüber einer gerüstgetragenen Prothese gesehen [32, 149]. Ruel et al zeigten in einer Nachuntersuchung 24 Jahre nach Prothesenimplantation, dass der Einsatz von biologischen Aortenklappen auch unterhalb des 60. Lebensjahres keinen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat [128].

Die typischen Komplikationen nach einem Herzklappenersatz wurden durch Edmunds et al erarbeitet und sind in Kapitel 2.6 erklärt [42].

1.5 Beschreibung des Arbeitszieles und Fragestellung

Eine gerüstlose Aortenklappenprothese besitzt eine bessere Hämodynamik als gerüstgetragene biologische oder mechanische Ventile. Dies führt zu einer potentiell verbesserten linksventrikulären Restitution und somit zu einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion. Das Risiko des plötzlichen Herztodes und der progressiven Herzinsuffizienz wird gesenkt und das Langzeitüberleben der Patienten verbessert [56, 65, 93]. Obwohl diese Fakten mit einer längeren Haltbarkeit kombiniert sind, besitzt die gerüstlose Bioprothese immer noch das Stigma der verlängerten Implantationszeit mit komplikationsreicherem Implantationsverlauf und somit der größeren Belastung für den Patienten während der Implantation [65]. Aus den Beschreibungen und dem Bildmaterial unter 1.3.2 und 2.3 geht hervor, dass die 3F Bioprothese durch ihre Konstruktion eine gerüstlose Bioprothese mit einem Minimum an synthetischem Material ist [41]. Sie stellt eine Weiterentwicklung dar und erhebt den Anspruch, eine erleichterte Implantation und eine kürzere Implantationszeit mit den Vorzügen und der Sicherheit der etablierten gerüstlosen Aortenklappenprothesen zu verbinden. Ziel dieser Arbeit ist die klinische und funktionelle Evaluation dieser neuen biologischen Aortenklappenprothese in ihrem ersten klinischen Einsatz im Patienten. Hierzu wurde ein Patientenkollektiv operativ mit diesem Aortenklappenersatz versorgt und postoperativ in einem Zeitraum von einem Jahr nachuntersucht.

Die gewonnen postoperativen Werte wurden statistisch ausgewertet und mit den Profilen anderer, klinisch erprobter Aortenklappenprothesen verglichen. Im Hinblick auf das neue Konzept dieses Aortenklappenersatzes sollen die ersten klinischen Erfahrungen an Hand folgender Fragestellungen dargestellt werden.

- 1) Ist die 3F Bioprothese ein sicherer Aortenklappenersatz?
- 2) Wie stellt sich die chirurgische Handhabbarkeit dieses Aortenklappenersatzes im klinischen Einsatz dar?
- 3) Wie entwickelt sich der klinische Verlauf des Patienten nach einem Aortenklappenersatz mit der 3F Bioprothese?
- 4) Wie entwickeln sich die hämodynamischen Eigenschaften der künstlichen Klappe und die Geometrie des linken Ventrikels im zeitlichen Verlauf sowie im Vergleich zu anderen gerüstlosen biologischen Aortenklappenprothesen?
- 5) Treten Störungen der Funktion der Bioprothese auf?

- a. Entwickelt der Patient thrombotische Komplikationen oder Embolien aufgrund der künstlichen Klappe?
 - b. Entstehen postoperativ strukturelle Schäden oder nicht strukturelle Funktionsstörungen an der Prothese?
 - c. Entwickelt der Patient eine Endokarditis der Prothese?
- 6) Muss auf Grund der Funktionsstörung eine Reoperation durchgeführt werden?

2 Material und Methode

2.1 Allgemeine Studiendaten und Selektionskriterien

2.1.1 Allgemeine Studiendaten

In dem Zeitraum vom 27.03.2002 bis 31.10.2003 wurden 35 Patienten unter Beachtung des vorgegebenen Studienprotokolls in die Studie aufgenommen. Alle Patienten unterzogen sich einem elektiven Aortenklappenersatz mit der zu evaluierenden gerüstlosen, biologischen Aortenklappenprothese der Firma ATS Medical, Modell 3F. Während dieser Rekrutierungsphase wurden insgesamt 573 Aortenklappenersatzoperationen an der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

2.1.2 Selektionskriterien

Folgende Einschlusskriterien regulierten die Aufnahme der Patienten in die Studie:

1. Basierend auf einer ausführlichen kardiovaskulären Diagnostik wurde festgestellt, dass dieser Patient auf Grund seiner Vorerkrankung einen Aortenklappenersatz benötigt.
2. Dieser Patient benötigt einen isolierten Aortenklappenersatz. Alle weiteren Herzklappen müssen nativ sein. Begleitende herzchirurgische Interventionen wie koronare Bypass-Operationen sind gestattet.
3. Dieser Patient ist in entsprechend guter körperlicher Verfassung, so dass das operative Risiko durch einen erfahrenen Untersucher als akzeptabel eingeschätzt werden kann. Dies sollte in einer entsprechend ausführlichen klinischen Untersuchung bestätigt werden.
4. Dieser Patient besitzt einen festen Wohnort und ist bereit, an regelmäßigen Nachuntersuchungen innerhalb eines Zeitraumes von zunächst einem Jahr teil zu nehmen.
5. Der Patient wurde vollständig informiert und aufgeklärt und hat seine Bereitschaft zur Studienteilnahme in Form einer schriftlichen Einverständniserklärung bestätigt.

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

1. Der Patient ist 20 Jahre alt oder jünger.
2. Der Patient hat eine schwere oder progressive extrakardiale Erkrankung, die nach Ansicht des Untersuchers eine nicht akzeptable Steigerung des Operationsrisikos bedingt oder innerhalb der nächsten 12 Monate den Tod des Patienten verursachen könnte.
3. Der Patient ist alkoholkrank oder i.v.- Drogen abhängig.
4. Eine Schwangerschaft oder Stillzeit.
5. Eine aktive Endokarditis.
6. Der Patient hat eine kongenital-bikuspidale Aortenklappe.
7. Der Patient besitzt eine künstliche Herzklappe außerhalb der Aortenposition.
8. Der Patient benötigt zusätzlich einen anderen Herzklappenersatz außerhalb der Aortenposition.
9. Der Patient ist bereits in einer anderen Studie als Studienpatient integriert.
10. Der Patient besitzt einen variablen Wohnort oder ist nicht bereit, zu weiteren Nachuntersuchungen in der Klinik zu erscheinen.
11. Der Patient verweigert sein Einverständnis.

2.2 Datensammlung und Klassifizierung der Untersuchungsbefunde und Anamnesedaten

2.2.1 Aufbau und Struktur der Studie

Die klinische Evaluation der gerüstlosen, biologischen Aortenklappenprothese der Firma ATS medical, Modell 3F erfolgte im Rahmen einer institutionell genehmigten (Vorg.Nr.: 1675/ Si. 240), prospektiven, nicht randomisierten Studie.

- Präoperative Daten

Die Erfassung der präoperativen Daten erfolgte im Rahmen einer ausführlichen Anamnese und Untersuchung der Patienten in der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, geleitet an Hand eines standardisierten Studienprotokolls. Eine Kopie des

Protokolls ist im Anhang (S. 110 ff) beigelegt. Die Daten wurden durch die Einsicht in die entsprechende Patientenakte, durch apparative Untersuchungen und durch ambulante Befunde der einweisenden Klinik vervollständigt.

- Operative Daten

Die Operationsdaten wurden durch den Operateur gesammelt und durch Angaben aus dem Operationsbericht der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin ergänzt. Die erfassten Daten wurden in einem standardisierten Protokoll festgehalten (siehe Anhang).

- Postoperative Daten

Die postoperativen Daten wurden im Rahmen einer klinischen und apparativen Untersuchung des Patienten innerhalb eines Zeitraumes von 30 Tagen nach der Operation erhoben, was der frühpostoperativen Phase gemäß den Empfehlungen der American Association for Thoracic Surgery sowie der Society of Thoracic Surgeons entspricht [42]. Des Weiteren erfolgten Nachuntersuchungen im Zeitintervall von 3-6 und 11-14 Monaten.

2.2.2. Detaillierte Erläuterung der erfassten Patientendaten

- Demographische Patientendaten

Als demographische Patientendaten wurden das Geschlecht, Größe, Alter und Gewicht präoperativ sowie postoperativ und in den Nachuntersuchungen bestimmt.

- Präoperative Daten

1. Herzrhythmus
2. NYHA-Klassifikation

Die NYHA-Klassifikation wurde verwendet um die körperliche Leistungsfähigkeit des Patienten objektiv einzuschätzen. Sie wurde präoperativ, zur 3-6 Monats-Nachuntersuchung und zur 11-14 Monats-Nachuntersuchung erfragt.

Die Stadien der New York Heart Association sind wie folgt definiert:

Tab. 2.1: NYHA Stadien [103]

Stadium	Klinik
1	Patient mit kardialer Erkrankung, aber ohne Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit
2	Patient mit kardialer Erkrankung und leichter Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit
3	Patient mit starker Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit
4	Patient mit kardialer Erkrankung und Unfähigkeit zur körperlichen Belastung ohne starke klinische Symptomatik

3. Vorangegangene kardiovaskuläre Interventionen
4. Kardiovaskulär und nicht-kardiovaskulär bedingte Risikofaktoren/ Komorbiditäten
5. Hämatologische Befunde
6. Echokardiographische Daten

Eine detaillierte Aufzählung der erfassten Daten ist im Studienprotokoll im Anhang aufgelistet.

- Operative Daten

1. Zusätzliche herzchirurgische Interventionen jeder Art
 2. Bypass- Zeit, Abklemmzeit der Aorta
 3. Art der explantierten Aortenklappe (nativ, Homograft, mechanisch, biologisch)
- Weiterhin erfasste Operationsdaten sind im Protokoll im Anhang aufgelistet.

- Postoperative Daten

1. Komplikationen jeder Art seit der Entlassung
2. NYHA Stadium im Sinne der präoperativen Untersuchung
3. Echokardiogramm entsprechend der präoperativen Untersuchung

Eine detaillierte Aufzählung der erfassten Daten ist ebenfalls im Studienprotokoll im Anhang aufgelistet.

2.3 Beschreibung der biologischen Aortenklappenprothese der Firma ATS

Medical, Modell 3F [111]

Die 3F Bioprothese ist ein gerüstloser, biologischer Aortenklappenersatz mit einem neuen Design und einer neuen Fabrikationsmethode. Sie wird als erste Prothese aus dem Perikardgewebe des Pferdes hergestellt. Um die biomechanischen Eigenschaften des Gewebes zu nutzen, wird während des Herstellungsprozesses die natürliche Vernetzung des Kollagens der Oberfläche weitestgehend erhalten. Dies soll durch eine Fixation des Gewebes mit niedrig konzentriertem Glutaraldehyd und ohne Einwirken physikalischer Belastungen erreicht werden. Das Ziel des Prozesses ist zusätzlich eine Minimierung des immunogenen Potentials des xenogenen Gewebes. Die Fixation erhält die natürliche Flexibilität und Stabilität des Gewebes. Dies soll die Haltbarkeit in vitro und in vivo steigern.

Die tubuläre Struktur der 3F Bioprothese (siehe Abbildung Nr. 2.1) begründet sich in der Beobachtung, dass die primäre embryonale Struktur der Aorta ein kollabierendes Lumen aufweist und erst im Verlauf der funktionalen Entwicklung die Herzklappen entstehen.

Die Bioprothese ist zusammengesetzt aus drei einzelnen Lappchen des perikardialen Materials, die zuvor mit einem CO₂-Laser aus dem Ursprungsmaterial in hoher Präzision ausgeschnitten wurden. Nach einer visuellen Inspektion und Vermessung der Dicke des Materials werden die Lappchen durch eine spezielle Nahttechnik miteinander vernäht. Somit wird ein Ausfransen der Schnittkanten verhindert. Im Ausflussbereich der Prothese befinden sich drei spezielle Aufhängungspunkte an den Kommissuren, die durch Polyester material verstärkt sind, um die Bioprothese an der Aortenwand zu fixieren. Ziel dieser Konstruktion ist, das Anwachsen an der Aortenwand zu erleichtern und gleichzeitig die Stabilität der Befestigung zu erhöhen. Im Einflussbereich der Prothese befindet sich ein Ring aus Polyester material, der ein leichtes und sicheres Einnähen der Klappe in den Aortensinus garantieren und das Einwachsen von fibrösem Gewebe erleichtern soll. Durch diese Konstruktion soll das Entstehen eines paravalvulären Lecks minimiert werden. Aortale Strukturen, die bei anderen gerüstlosen biologischen Prothesen verwendet werden, besitzt die 3F Bioprothese nicht.

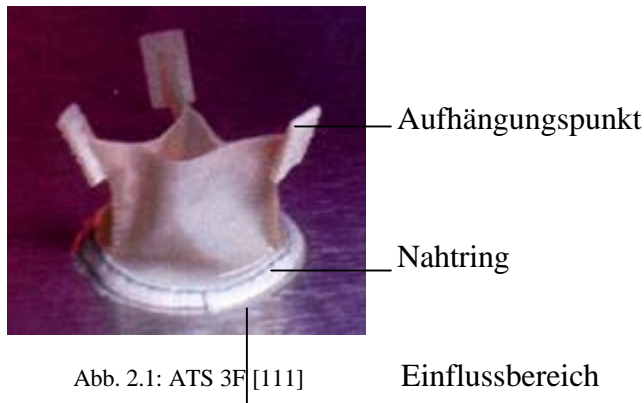


Abb. 2.1: ATS 3F [111]

2.4 Operationsmethode und Indikation

2.4.1 Präoperative Untersuchungen

Alle Patienten, die sich dem Aortenklappenersatz in dieser Studie unterzogen, erhielten präoperative Voruntersuchungen um das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis einer herzchirurgischen Operation abschätzen zu können. Hierzu zählte eine Herzkatheteruntersuchung mit einer Erhebung des Koronararterienstatus, zum Teil gemeinsam mit einer Lävokardiographie. Des Weiteren erfolgte eine sonographische Untersuchung der Beschaffenheit der Aa. carotis, eine Echokardiographie, die Erstellung eines Elektrokardiogramms, eine Lungenfunktionsuntersuchung und eine Thoraxübersicht im Röntgenbild.

2.4.2 Indikation des Studienkollektivs zum Aortenklappenersatz [37, 130]

Für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde die Indikation entsprechend der in Tab. 1.1 genannten Kriterien gestellt. Es erfolgte ein elektiver Aortenklappenersatz bei hochgradiger Aortenklappenstenose in Form einer reinen Aortenklappenstenose oder eines kombinierten Vitiums mit führender, schwerer Aortenklappenstenose.

2.4.3 Durchführung der Operation und Implantationstechnik [16, 37,40, 130]

Der Zugangsweg zum Thorax ist die mediane Sternotomie, da sie die beste Übersicht über den Operationssitus erlaubt.

Das Perikard wird medial eröffnet und mit Haltenähten an der prästernalen Faszie fixiert. Die Aorta ascendens wird am Beginn des Aortenbogens dargestellt und eine Tabaksbeutelnaht angelegt, um die Kanülierung für den arteriellen Schenkel der extrakorporalen Zirkulation zu ermöglichen. Am rechten Vorhof wird eine Tabaksbeutelnaht angelegt, um den venösen Schenkel der extrakorporalen Zirkulation aufzunehmen. Vor Beginn der Kanülierung muss der Patient heparinisiert werden. Nach der Kanülierung wird der Bypass des Kreislaufes mittels Herz-Lungen-Maschine gestartet.

Im Anschluss an das Abklemmen der Aorta ascendens wird eine quere Aortotomie durchgeführt. Durch eine Perfusion der Koronarien mit einer kardioplegen Lösung nach Calafiore [22] wird ein künstlicher Herzstillstand erzeugt. Die degenerierte native Klappe wird reseziert und das Aortenfundament und subvalvuläre Gewebe von möglichen Verkalkungen befreit. Nach der Präparation des Klappenlagers ermittelt man die Prothesengröße mit Hilfe genormter Phantome. Die Prothesengröße wurde an Hand der Größe des Anulus aortae festgelegt. Die Prothese wird zeitgleich durch ausgiebige Spülung für die Implantation vorbereitet. Die Implantation der 3F-Bioprothese erfolgt in subkoronarer Position. In der gewählten Technik wird zuerst der Nahtring der Bioprothese im Bereich der Aortenwurzel mit einer singulären, kontinuierlichen Naht befestigt, danach fixiert man die Aufhängungspunkte der Prothese an der Aortenwand.

Nach erfolgreicher Implantation der Prothese verschließt der Operateur die Aortotomie, entlüftet das Herz und die koronare Zirkulation wird freigegeben. Bei Erreichen eines stabilen Herzrhythmus und einer stabilen Kreislaufsituation wird die extrakorporale Zirkulation beendet und Protamin zur Antagonisierung des Heparins verabreicht. Im Anschluss wird die Kanülierung der Herz-Lungen-Maschine entfernt. Nach Abschluss der Blutstillung werden Elektroden eines temporären Herzschrittmachers epimyokardial angebracht und Thoraxdrainagen platziert. Die mediane Sternotomie wird mit Drahtzerklagen adaptiert und die Haut wird schichtweise verschlossen.

Sowohl vor dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine als auch vor Beendigung der extrakorporalen Zirkulation wird die Aortenklappe bzw. die Bioprothese nochmals in einer transösophagealen Echokardiographie untersucht.

2.4.4 Postoperative Betreuung der Patienten

Alle Patienten wurden initial postoperativ auf der Intensivstation betreut. Im Verlauf erfolgte die Verlegung auf eine Intermediate-Care-Station. Zum Abschluss des Aufenthalts und Vorbereitung der Rehabilitation wurden die Patienten auf eine Station der Normalversorgung verlegt.

2.5 Methoden der Nachuntersuchung

2.5.1 Durchführung der Nachuntersuchungen

Alle Patienten wurden zur Nachuntersuchung in die Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin einbestellt und ambulant an Hand des Studienprotokolls (siehe Anhang) untersucht. Die Intervalle der Nachuntersuchungen lagen in einem Zeitraum innerhalb 30 Tagen nach der Operation, zwischen 3-6 Monaten und 11-14 Monaten postoperativ. Die Patienten wurden vor der Untersuchung über den Untersuchungsablauf und mögliche Risiken aufgeklärt.

Der Untersuchungsablauf gliederte sich in:

1. Anamnese in Hinblick auf die derzeitige klinische Symptomatik, eingetretene Komplikationen und klinische Untersuchung
2. Transthorakale echokardiographische Untersuchung (Echokardiographiesystem Sonos 5500 der Firma Hewlett Packard)
3. Ableitung eines EKG in den Standardableitungen I-III, AVL/R/F und V1- V6
4. Blutentnahme (Leukozyten gesamt, Erythrozyten, Hämoglobinwert, Hämatokrit, Retikulozyten, Thrombozyten, Haptoglobin, LDH, Kreatinin, AP)

Die Daten wurden im Sinne des Studienprotokolls erfasst (siehe S. 110 ff)

2.5.2 Detaillierte Darstellung der Methodik der echokardiographischen Untersuchung [19, 25, 78, 131]

Die echokardiographische Untersuchung des Patienten erfolgte in Ruhe.

1. Die zweidimensionale echokardiographische Darstellung - B-mode

Im B-mode werden mehrere helligkeitsmodulierte Amplituden in einer Bildzeile zusammengefasst, mehrere Bildzeilen werden gleichzeitig auf dem Monitor dargestellt. Somit erhält man ein 2D-Schnittbild des untersuchten Gewebes.

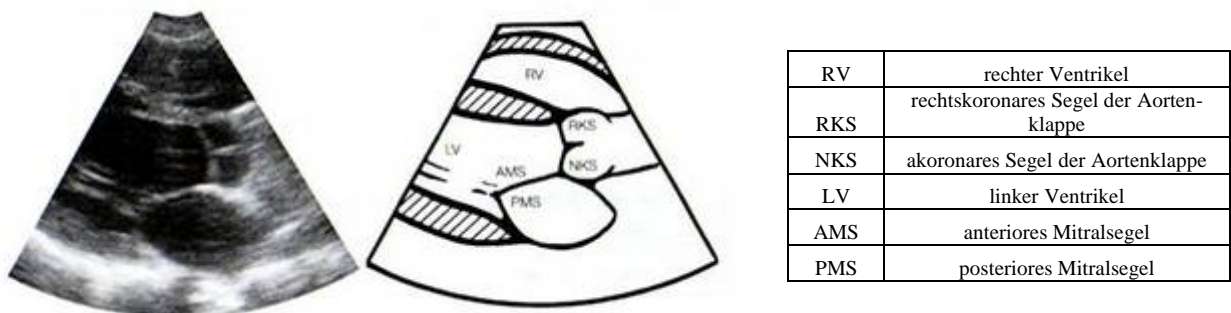


Abb. 2.2: B-Mode, Darstellung der Aortenklappe im parasternalen Längsschnitt [19]

2. Der M-mode in der Echokardiographie

Im B-mode ist es nicht möglich, schnell bewegliche Strukturen genau zu erfassen. Um dies zu erreichen, benutzt man den M-mode. Die akustische Achse des Schallwandlers steht räumlich konstant zum beobachteten Objekt, man erhält eine eindimensionale Darstellung der Bewegungen der Struktur in hoher zeitlicher Auflösung.

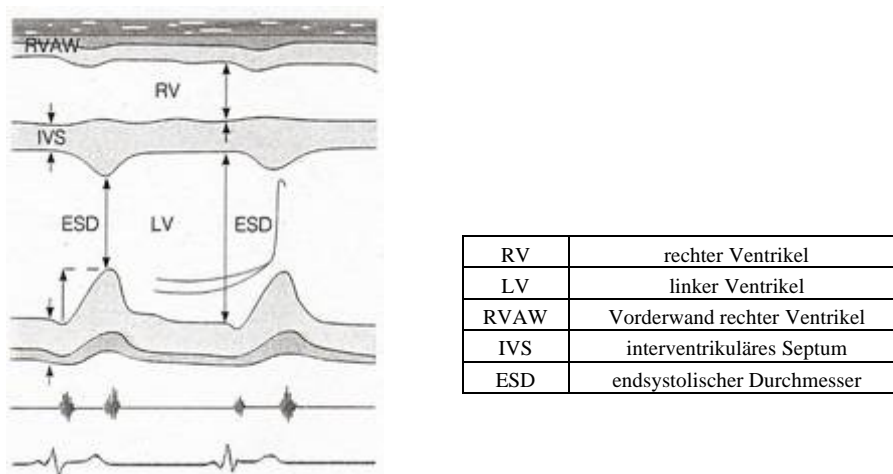


Abb. 2.3: M-Mode, Darstellung der Ventrikel im parasternalen Längsschnitt [131]

3. Die Doppler Echokardiographie

Aus der Verschiebung der Ultraschallfrequenz, wenn diese auf bewegliche korpuskuläre Bestandteile des Blutes trifft kann, da die Position des Senders konstant ist, die Geschwindigkeit und Flussrichtung der korpuskulären Strukturen detektiert werden.

Mit Hilfe der Continuous Wave Funktion bestimmt man Flussgeschwindigkeiten entlang des Schallstrahles, die Pulsed Wave Funktion kann für selektive Flussmessungen genutzt werden und der farbkodierte Doppler kann Blutflussgeschwindigkeiten, Blutflussrichtungen und Turbulenzen des Blutflusses erfassen.

- Echokardiographische Quantifizierung der Funktion der Bioprothese [19]

Die physikalische Funktion der Bioprothese wird echokardiographisch an Hand des mittleren Druckgradienten, der effektiven Öffnungsfläche und des relativen Stenosegrades erhoben.

Folgende Parameter wurden durch die Software des Echokardiographiesystems berechnet:

$$EF(\%) = LVEDV(ml) - LVESV(ml) / LVEDV(ml) \cdot 100$$

$$AK\Delta P(mmHg) = 4 \cdot V^2(m/s)$$

Die effektive Öffnungsfläche wurde mit Hilfe der Kontinuitätsgleichung berechnet [123]:

$$EOA(cm^2) = (A_{lvot}(cm^2) \cdot VTI_{lvot}(m/s)) / VTI_{AK}(m/s)$$

Die effektive Öffnungsfläche ist ein Index dafür, wie gut ein bestimmtes Klappendesign seine primäre Öffnungsfläche nutzt [150]. Die effektive Öffnungsfläche ist nicht identisch mit der anatomischen oder der geometrischen Öffnung, sondern berücksichtigt mögliche Strömungskonstriktionen distal von Stenosen bzw. Klappenprothesen.

Die effektive Öffnungsfläche der Prothese hängt von der implantierten Prothesengröße ab.

Der relative Stenosegrad wird an Hand folgender Formel ermittelt:

$$RSG(\%) = 1 - VTI_{lvot} / VTI_{AK}$$

Der relative Stenosegrad stellt ein Verhältnis des prästenotischen versus dem intrastenotischen Geschwindigkeits-Zeit-Integral dar und ist somit ein valider Parameter um die Stenosierung einer Herzklappe zu quantifizieren und zu graduieren.

Folgende Parameter normieren eine Aortenklappenstenose in der Echokardiographie:

Tab. 2.2: Quantifizierung der Aortenklappenstenose [19]

	Öffnungsfläche/ AVA (cm²)	relativer Steno- segrad (%)	Gradienten (mm Hg)
Leichtgradige Stenose	1,2- 2,0	< 60	Maximaler Druckgradient < 40
Mittelgradige Stenose	0,75 - 1,2	60-75	Mittlerer Druckgradient 30-50
Schwere Ste- nose	< 0,75	> 75	Mittlerer Druckgradient > 60

Rangliste der Validität der Parameter [19]:

- I. Kontinuitätsgleichung mit invasiv ermittelten Schlagvolumina (Herzkatheter)
- II. Relativer Stenosegrad
- III. Kontinuitätsgleichung mit Planimetrie des LVOT
- IV. Angabe von Druckgradienten
- V. Planimetrie der Öffnungsfläche im transthorakalen Echokardiogramm

Folgende Parameter normieren eine Aortenklappeninsuffizienz in der Echokardiographie:

Tab. 2.3: Quantifizierung der Aortenklappeninsuffizienz [19]

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

Weiterhin wurden Parameter zur Erfassung einer möglichen Abnahme einer bestehenden linksventrikulären Hypertrophie erhoben:

Die linksventrikuläre Masse wurde an Hand der Devereux-Formel berechnet, die durch die Amerikanische Gesellschaft für Echokardiographie modifiziert wurde und den in 2002 aktuellen Empfehlungen entstammte [44] und in Bezug auf die Körperoberfläche dargestellt. Die benannten Grenzwerte entstammen ebenfalls den Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie. Die Berechnung der Körperoberfläche erfolgte an Hand der Mosteller-Formel [100].

Devereux-Formel:

$$LVM(g) = 0,8 \cdot [1,04 \cdot (LVEDD(cm) + PW(cm) + IVS(cm))^3 - LVEDD(cm)^3] + 0,6$$

Mosteller-Formel:

$$KOF = \sqrt{\text{Körpergröße}(cm) \cdot \text{Gewicht}(kg) / 3600}$$

Grenzwerte der linksventrikulären Masse:

Männer: LVM < 115g/m²

Frauen: LVM < 95 g/m²

Der linksventrikuläre diastolische bzw. systolische Innendurchmesser, der diastolische Durchmesser des interventrikulären Septums und der diastolische Durchmesser der linksventrikulären Hinterwand wurden auf Höhe des Übergangs der Mitralklappensegel in die Sehnenfäden gemessen, entsprechend den Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie [44].

2.6 Definitionen der Komplikationen nach Aortenklappenersatz

Die Dokumentation der Komplikationen erfolgte an Hand der zum Untersuchungszeitpunkt gültigen „Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations“ erstellt durch Edmunds et al für die Society of Thoracic Surgeons und die American Association for Thoracic Surgery [42].

Als Ereigniszeitpunkt wurde das Datum der Diagnosestellung definiert.

2.6.1 Mortalität

Die Mortalität nach Herzklappenersatz wurde unterteilt in die 30-Tage-Mortalität und die späte Mortalität. Die 30-Tage-Mortalität wurde definiert als Tod innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation. Dies ist unabhängig vom Aufenthaltsort des Patienten. Die Krankenhausmortalität nach Edmunds erfasste die Mortalität des primären Krankenhausaufenthalts nach Herzklappenoperation unabhängig vom Zeitintervall. Sie endete bei Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus. Eine Verlegung in ein anderes Krankenhaus galt nicht als Entlassung. Eine Verlegung in ein Pflegeheim oder ein Rehabilitationszentrum galt als Entlassung, es sei denn der

Patient verstarb an direkten Folgen der Operation.

Edmunds et al unterschieden folgende Todesursachen:

- 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 verstarben, jedoch gleichzeitig eine Herzmuskelerkrankung bei regelrecht funktionierender Prothese aufwiesen, wurden 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 zählten als spezielle Untergruppe der prothesenbedingten Mortalität.
- 3) Kardiale Todesursachen sind sämtliche Todesfälle die aus einer kardialen Erkrankung resultieren.

Zusätzlich erfasste Edmunds die Gesamtmortalität. Hierzu zählten alle Todesfälle nach Herzklappenersatz.

2.6.2 Morbidität

- Strukturelle Dysfunktion der Prothese

Als strukturelle Dysfunktion einer Prothese wurde eine Störung oder Veränderung des Klappenmaterials bezeichnet. Hieraus resultierte eine Stenose oder Insuffizienz mit einer konsekutiven Verschlechterung der klinischen Einteilung des Patienten in die NYHA-Stadien.

Solche Störungen waren z.B. Segeleinriss, Verkalkungen oder die Dehiszenz einer Naht innerhalb der Prothesenkomponenten. In dieser Gruppe wurden keine Infektionen der Prothese bzw. eine Thrombosierung der Prothese erfasst.

- Nichtstrukturelle Prothesendysfunktion

In dieser Gruppe wurde jede Abnormität der Prothesenfunktion erfasst, die in einer Stenose oder in einer Insuffizienz Ausdruck fand, jedoch nicht durch einen Schaden an der Struktur der Pro-

these selbst entstand. Beispiele sind: Der Pannus, das paravalvuläre Leck, eine ungenaue Größenanpassung der Prothese bzw. eine unsachgemäße Implantation und eine klinisch symptomatische hämolytische Anämie. Eine Thrombose oder Infektion der Prothese zählte nicht hinzu.

- Thrombose der Prothese

Diese Störung wurde definiert als ein Thrombus der an einer Prothese oder in ihrer Nähe entstand und die Strombahn des Blutes beeinträchtigte bzw. die Funktion der Prothese störte. Es durften keine Zeichen einer Infektion der Prothese vorliegen.

- Thrombembolien

Jede Embolie die in Abwesenheit einer Infektion auftrat. Diese Gruppe wurde unterteilt in zentrale/ zerebrale Embolien und periphere Embolien. Wenn der Patient nicht wieder aus der Narkose erwachte bzw. nach Erwachen aus der Narkose eine neu aufgetretene neurologische Störung zeigte, wurde er aus dieser Gruppe ausgeschlossen.

Als neurologische Störung in Folge zerebraler Embolie galt jedes neu aufgetretene permanente bzw. temporäre, globale bzw. fokale neurologische Defizit.

Als Formen wurden aufgeführt:

1. TIA: Die transiente ischämische Attacke ist gekennzeichnet durch eine Dauer unter 24 Stunden und volle Reversibilität.
2. PRIND: Das prolongierte, reversible, ischämisch bedingte, neurologische Defizit ist gekennzeichnet durch eine Dauer von mehr als 24 Stunden, jedoch weniger als 3 Wochen und eine volle Reversibilität.
3. Apoplektischer Insult: Diese Erkrankung ist gekennzeichnet durch Irreversibilität der neurologischen Ausfälle oder den Tod des Patienten.

Die periphere Embolie wurde definiert als symptomatischer, kompletter oder inkompletter Verschluss einer peripheren, nichtzerebralen Arterie.

Ausgeschlossen aus dieser Gruppe wurden Patienten die mit einem neu aufgetretenen Myokardinfarkt aus der Narkose erwachten. Ebenfalls wurde ein Verschlussgeschehen einer Arterie ausgeschlossen, dass nachweislich durch nichtthrombotisches Material (Arteriosklerose, Myxombestandteile) hervorgerufen wurde. Ein Myokardinfarkt nach der perioperativen Phase

wurde nur in diese Gruppe eingeschlossen, wenn definitiv bewiesen war, dass er durch einen Thrombus in einer Koronararterie hervorgerufen wurde.

- Blutungsereignis

In dieser Gruppe wurden alle inneren oder äußeren Blutungen erfasst, die als Folge den Tod des Patienten, eine Hospitalisierung, eine Transfusion oder eine permanente Gesundheitsbeeinträchtigung aufwiesen. Eine antikoagulatorische Therapie des Patienten war hierbei unerheblich. Im Falle eines Blutungsereignisses sollten die laborchemischen Gerinnungswerte inklusive des INR-Wertes und eine eventuelle Einnahme gerinnungshemmender Substanzen erfasst werden.

- Prothesenendokarditis

Jede Infektion die eine Herzklappenprothese mit einbezog und jede Symptomatik in Kombination mit einer Infektion der Prothese wurden unter diesem Punkt erfasst.

Die Diagnose der Prothesenendokarditis erfolgte durch die klinische Symptomatik ergänzt durch Blutkulturen und histologische Untersuchungen des Klappenmaterials im Falle einer Reoperation oder Autopsie.

Eine Diagnose der Komplikationen erfolgte durch klinische Untersuchungen, eine Reoperation oder eine Autopsie. Selbstverständlich existieren auch Mischformen der oben genannten Störungen. Sollte dies der Fall sein, erfolgte eine spezielle Kennzeichnung.

- Folgen der Komplikationen

Auch die Folgen der oben genannten Komplikationen wurden berichtet. Folgende wurden speziell benannt:

1. Reoperation: Jede Operation die die zuvor implantierte Herzklappe repariert ersetzt oder verändert. Die Dokumentation sollte mit einer Begründung erfolgen.
2. Jede durch die implantierte Herzklappe bedingte Beeinträchtigung des Patienten.

2.6.3 Andere Komplikationen und Operationen

Unter diesem Punkt wurden alle anderen Komplikationen und Prozeduren, die in der oben genannten Aufzählung nicht enthalten waren aufgeführt. Hierzu zählten z.B. intraoperative Komplikationen jeder Art, die Implantation eines Herzschrittmachers aus Gründen anhaltender Rhythmusstörungen des Herzens, alle hämodynamischen Auffälligkeiten der künstlichen Herzklappe, eine neu aufgetretene Herzinsuffizienz oder eine Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz. Außerdem wurde das Neuauftreten akuter oder chronischer therapiebedürftiger kardialer und nichtkardialer Erkrankungen dokumentiert.

2.7 Statistik und Datenverarbeitung

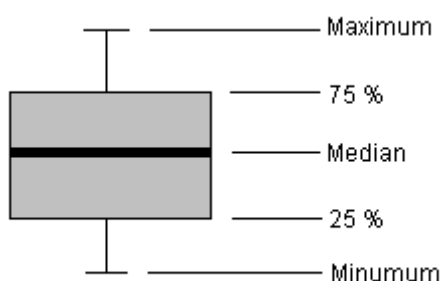
Die gesammelten Daten wurden vollständig mit Hilfe des Tabellen- und Kalkulationsprogramms Excel XP Professional[®] archiviert. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der Statistikprogramme SPSS[®] (Version 12) und WinSTAT[®].

Als Nullhypothese wurde formuliert: $H_0 = Variable_{präoperativ} = Variable_{postoperativ}$

Als Alternative wurde formuliert: $H_A = Variable_{präoperativ} \neq Variable_{postoperativ}$

Im Rahmen der Datenanalyse wurden der Median, der Mittelwert, das untere und obere Quartil und die Maximal- und Minimalwerte erfasst bzw. berechnet.

Die statistische Werteverteilung wurde in Form von Boxplots dargestellt und ggf. tabellarisch ergänzt.



Diag. 2.1 Werteverteilung innerhalb des Boxplots

- Maximum: - Beschreibt den größten Wert einer Stichprobe
- Minimum: - Beschreibt den kleinsten Wert der Stichprobe
- Unteres Quartil: - 25 % aller Merkmalswerte sind kleiner oder gleich
- Oberes Quartil: - 75 % aller Merkmalswerte sind kleiner oder gleich
- Median: - Entspricht dem mittleren Wert der Werteverteilung
- Mittelwert: - Dies ist ein Lagemaß, das nur bei quantitativen Merkmalen erlaubt ist
- Dieser Wert wird im Gegensatz zum Median stark von Ausreißern beeinflusst.

Die erhobenen Häufigkeiten beziehen sich auf die absoluten Werte. Ausgehend von einer nicht-normalen Verteilung innerhalb der Population der Probanden kamen folgende nichtparametrische Tests zur Anwendung:

Bei dem Vergleich einer Variablen im Verlauf der Zeit, innerhalb einer Klappengröße, wurde der Friedman- Test für mehrere abhängige Stichproben verwendet. Um zwei abhängige Variablen miteinander zu vergleichen wurde der Wilcoxon- Test verwendet. Mit Hilfe der statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau α erarbeitet. Die Ergebnisse gelten als signifikant, wenn $p < \alpha$ ist. Diese Voraussetzung gilt als erfüllt wenn der p-Wert $\leq 0,05$ ausfällt. Ist der p-Wert kleiner 0,01 liegt eine sehr große Signifikanz vor, ist der p- Wert $< 0,001$ liegt höchste Signifikanz vor [54].

Eine statistische Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Eintretens von Komplikationen oder zur Einschätzung der Mortalität ist nach Kaplan-Meier erfolgt.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisdarstellung

3.1.1 Präoperative Daten

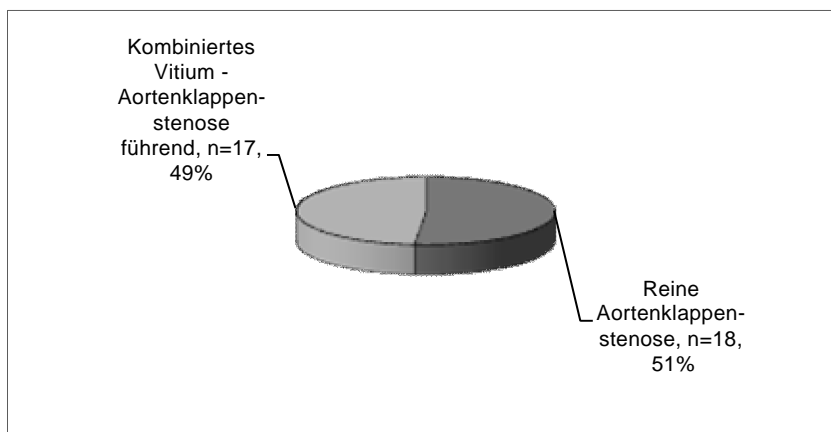
Der Gesamtbeobachtungszeitraum der in die Studie eingeschlossenen Patienten betrug 433 Patientenmonate mit einer mittleren Beobachtungszeit von 371 Tagen.

Tab. 3.1 Demographische Patientendaten

Patientenzahl (n) w/m	23 /12		
	Mittelwert vs. Standardabweichung	Spannweite	BQS 2002
Alter bei Eintritt in die Studie (Jahre)	73 ± 6	61 - 86	67,5
Körperlänge (cm)	166 ± 6	155 - 180	168,6
Körpergewicht (kg)	75 ± 14	50 - 101	77,2
Körperoberfläche (m ²)	1,85 ± 0,19	1,49 - 2,17	1,87

- Präoperative Werteverteilung

1. Art der vorbestehenden Vitien der Aortenklappe



Diag. 3.1 Präoperative Aortenklappenvitien

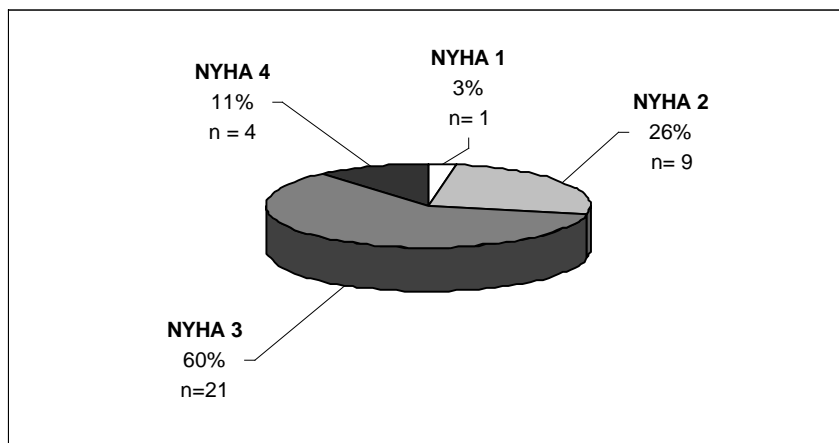
Es wurden keine Patienten mit einer reinen Aortenklappeninsuffizienz eingeschlossen.

2. Herzrhythmus

Im behandelten Patientenkollektiv zeigten bei Einschluss in die Studie 30 Patienten einen Sinusrhythmus, bei vier Patienten bestand ein Vorhofflimmern und ein Patient zeigte einen Rechtsschenkelblock.

3. NYHA-Stadien

Die Patienten wurden präoperativ, entsprechend der unter Absatz 2.2.2 beschriebenen Kriterien, in folgende NYHA-Stadien eingeteilt:



Diag. 3.2 Prozentuale Werteverteilung der NYHA- Stadien präoperativ

4. Risikofaktoren

Folgende Komorbiditäten wurden anamnestisch als Risikofaktoren bestimmt:

Kardiovaskulär bedingte Risikofaktoren und ihre Verteilung:

Tab. 3.2 Kardiovaskulär bedingte Risikofaktoren

Kardiale Risikofaktoren	Anzahl der Patienten (n)	Anteil an Gesamtpatientenzahl (%)	BQS 2002 (%)
Systemischer Hypertonus	25	71	60
Pulmonaler Hypertonus	2	6	10
Myokardinfarkt	3	9	5
Koronare Herzkrankheit	10	29	
Angina pectoris	9	26	
Raucher aktiv (innerhalb der letzten 2 Monate)	8	23	25
Raucher anamnestisch (Patient ist ehemaliger Raucher)	9	26	
TIA	2	6	
Aortenaneurysmen jeder Art (< 5 cm im Durchmesser)	1	3	

Als pulmonaler Hypertonus wurden pulmonal-arterielle Mitteldruckwerte von mehr als 20 mmHg in Ruhe gewertet. Als arterieller Hypertonus wurden systemische Blutdruckwerte von mehr als 139 mmHg systolisch und 89 mmHg diastolisch angesehen [57].

Nicht kardiovaskulär bedingte Risikofaktoren und ihre Verteilung:

Tab 3.3 Nicht kardiovaskulär bedingte Risikofaktoren

Nicht kardiale Risikofaktoren	Anzahl der Patienten (n)	Anteil am Patientengut (%)
Hyperlipidämie	16	46
Diabetes mellitus	11	31
Hyperthyreose	3	9
COPD	7	20
Chronische Lebererkrankungen	4	11

Als Hyperlipidämie wurden Gesamtcholesterinwerte von mehr als 200 mg/dl erachtet. Plasma-Glukosewerte von mehr als 126 mg/dl im nüchternen Zustand wurden als Diabetes mellitus klassifiziert [57].

5. Vorangegangene Interventionen

Im Patientengut der Studie zeigten fünf Patienten in ihrer Krankengeschichte eine Intervention in Form einer perkutanen transluminalen coronaren Angioplastie, ein Patient erhielt eine perkutane transluminale Angioplastie der A. femoralis und fünf Jahre vor Eintritt in die Studie eine Nierentransplantation, ein Patient wurde mit einem Bypass der A. femoralis bei PAVK versorgt. Bei 28 Studienpatienten waren keine vorangegangenen Interventionen im Sinne des Studienprotokolls bekannt.

3.1.2 Operative Daten

Die präoperativ erhobenen Daten zur Risikostratifizierung der Patienten erlaubten in jedem Fall eine Risikoabwägung zu Gunsten des Eingriffs. Alle Bioprothesen wurden durch den gleichen Herzchirurgen implantiert. Die explantierte Aortenklappe war immer die native Klappe des Patienten, die sich durchweg in einem mäßig bis stark verkalkten, degenerierten Zustand befand, mit zum Teil mäßig bis stark fusionierten Kommissuren.

Die mittlere Abklemmzeit der Aorta entsprechend der Ischämiezeit des Herzens betrug 57 Minuten mit einer Standardabweichung von 15 Minuten. Die mittlere Verweildauer an der Herz-Lungenmaschine betrug 74 Minuten mit einer Standardabweichung von 17 Minuten.

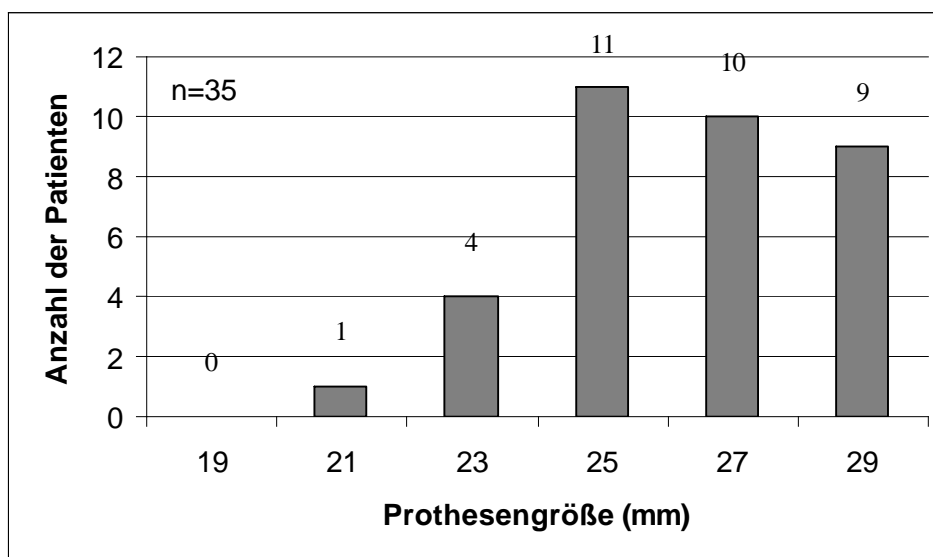
Folgende zusätzliche Eingriffe wurden während der Operation durchgeführt:

Tab. 3.4 Übersicht zusätzlicher Interventionen

Patient	Prozedere	Verweildauer HLM (in Minuten)	Abklemmzeit der Aorta (in Minuten)
10	1 Bypass	105	95
12	1 Bypass	94	71
13	Partielle Myektomie bei HOCM	84	52
15	1 Bypass	105	88
23	Vorhofablation bei VHF	94	75
25	2 Bypässe	113	92
26	Mitralklappenrekonstruktion	70	55
27	4 Bypässe	116	91
21	Partielle Septektomie	55	46
29	Partielle Septektomie	66	47
33	Partielle Septektomie, Mitralklappenrekonstruktion	73	55

Nach Ausschluss der Patienten, die zusätzliche Interventionen am Herzen erhielten, zeigten sich folgende Werte: die Abklemmzeit der Aorta entsprechend der Ischämiezeit des Herzens betrug 52 Minuten mit einer Standardabweichung von 8 Minuten und eine mittlere Verweildauer an der Herz-Lungenmaschine von 69 Minuten mit einer Standardabweichung von 10 Minuten.

Die 3F Prothese wird in den Größen 19, 21, 23, 25, 27 und 29 mm hergestellt. Folgende Prothesengrößen wurden in der Studie verwendet:



Diag 3.3 Anzahl und Größe der implantierten Prothesen

Die mittlere Prothesengröße betrug $26,3 \text{ mm} \pm 2,2 \text{ cm}$.

Während der Operation oder im postoperativen, stationären Aufenthalt erhielten 17 Patienten (entsprechend 49 Prozent) Erythrozytenkonzentrate bei bestehender Anämie. Zwei Patienten erhielten Thrombozytenkonzentrate bei einem postoperativen Thrombozytenmangel. Die direkt postoperative Behandlung auf der ITS dauerte im Mittel $30 \text{ Stunden} \pm 15 \text{ Stunden}$.

3.1.3 Postoperative Daten

Für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden jeweils drei verschiedene Untersuchungszeiträume geplant. Somit ergibt sich eine absolute Anzahl von 105 geplanten Nachuntersuchungen, wovon 99 stattfanden. In 6 Fällen konnten die geplanten Untersuchungen nicht stattfinden.

Patient 5 - Nachuntersuchung 3-6 Monate fehlend
- Ursache: Der Patient lehnte zu diesem Zeitpunkt eine Untersuchung ab

Patient 24 - Nachuntersuchung 11-14 Monate fehlend
- Ursache: Mesenterialarterieninfarkt und cerebrovaskuläre Insulte mit multiplen stationären Aufenthalten (siehe Kapitel 3.1.6)

Patient 27 - Ende der Teilnahme nach der direkt postoperativen Untersuchung,
Nachuntersuchung 3-6 Monate und 11-14 Monate fehlend
- Ursache: nicht vorhergesehener Umzug ins Ausland

Patient 30 - Ende der Teilnahme nach der direkt postoperativen Untersuchung,
Nachuntersuchung 3-6 Monate und 11-14 Monate fehlend
- Ursache: postoperativ neu aufgetretene Erkrankung mit juristisch bestimmter Betreuung durch Angehörige, weitere Teilnahme an der Studie durch diese nicht erwünscht

Es wurden 95 Prozent der geplanten Nachuntersuchungen durchgeführt. Aufgeteilt auf die Untersuchungszeiträume entspricht das einer Rate von 100 Prozent bei Entlassung, 92 Prozent

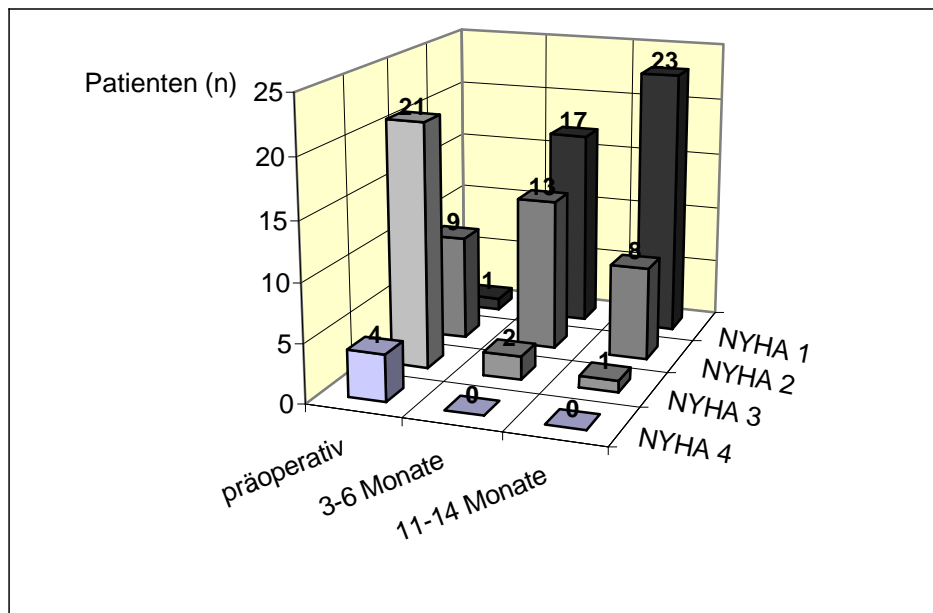
3-6 Monate und 92 Prozent 11-14 Monate nach dem operativen Eingriff.

Im Sinne einer direkten Vergleichbarkeit wurden die postoperativ erhobenen Daten an Hand der Messgröße sortiert und die Erhebungszeiträume gegenübergestellt.

Somit entfallen in den folgenden Ergebnisdarstellungen am Untersuchungszeitpunkt 3-6 Monate Patient 5, 27 und 30 und am Untersuchungszeitpunkt 11-14 Monate Patient 24, 27 und 30 auf Grund fehlender Daten.

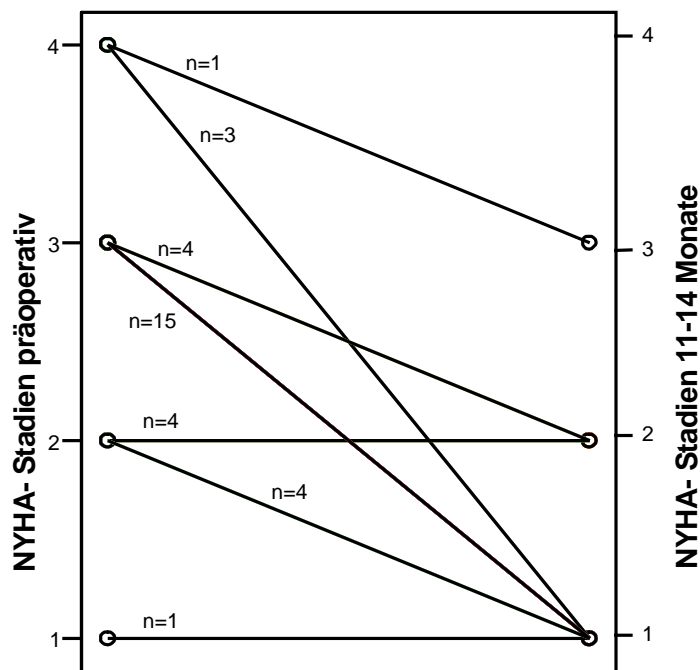
1. NYHA Stadien

Die NYHA Stadien der Patienten entwickelten sich wie folgt:



Diag. 3.4 Absolute Häufigkeit der NYHA- Stadien an verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

Der Patient Nr. 34 äußerte im Untersuchungsintervall 11-14 Monate Beschwerden im Sinne einer Einteilung nach NYHA III. In diesem Fall war eine pulmonale Komorbidität im Sinne einer schweren COPD mit respiratorischer Globalinsuffizienz im Stadium des Emphysems bekannt. Eine Lungenfunktionsuntersuchung erbrachte bereits präoperativ eine nicht reversible, rein periphere, obstruktive Ventilationsstörung mit einem PO_2 von 59 mmHg und einem PCO_2 von 45 mmHg.



Diag. 3.5 Kumulative, graphische Darstellung des Stadienwechsels der NYHA Klassen präoperativ vs. 11-14 Monate

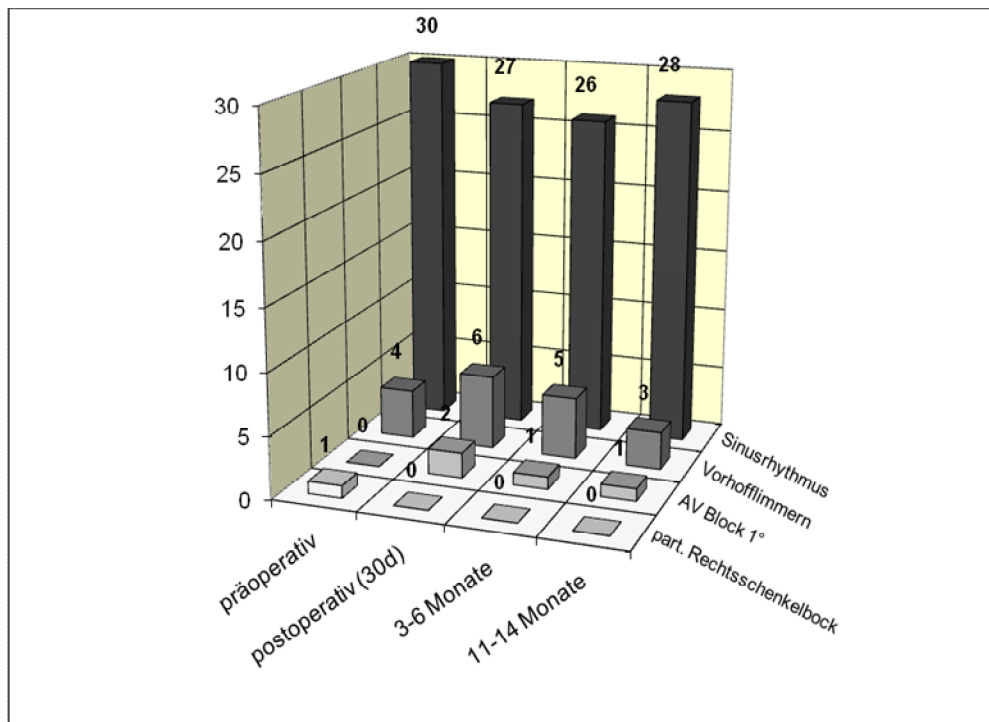
2. Herzrhythmus

Patient 11, 19, 23 und 30 zeigten bereits präoperativ ein persistierendes Vorhofflimmern. Im früh postoperativen Intervall traten in 20 Prozent des Patientenkollektivs Rhythmusänderungen auf.

Tab. 3.5 Übersicht über Herzrhythmusänderungen

Pat. Nr.	EKG präoperativ	EKG postoperativ (30d)	EKG 3-6 Monate	EKG 11-14 Monate
1	SR	AVB 1°	SR	AVB 1°
2	SR	VHF	VHF	VHF
11	VHF	VHF	VHF	VHF
14	RSB	SR	SR	SR
15	SR	VHF	SR	SR
19	VHF	VHF	SR	SR
23	VHF	SR	VHF	VHF
25	SR	VHF	VHF	SR
27	SR	AVB 1°		
30	VHF	VHF		
34	SR	SR	VHF	SR
35	SR	SR	AVB 1°	SR
EKG	Elektrokardiogramm			
SR	Sinusrhythmus			
AVB	AV-Block			
VHF	Vorhofflimmern			
RSB	Rechtsschenkelblock			

Die absolute Anzahl der Rhythmusvarianten an den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten zeigt Diagramm 3.6.



Diag. 3.6 Absolute Anzahlen der verschiedenen Herzrhythmen zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

Zu bemerken ist, dass Patient 23 der auf Grund eines persistierenden Vorhofflimmerns eine intraoperative Vorhofablation erhielt, am Untersuchungspunkt 3-6 Monate erneut ein Vorhofflimmern aufwies. Patient 19 wurde vor der 3-6 Monatsuntersuchung rhythmisiert und zeigte an den folgenden Untersuchungszeitpunkten einen Sinusrhythmus. Patient 30 konnte aus o.g. Gründen nicht weiter untersucht werden.

3. Antithrombotische Therapie der Patienten

Direkt postoperativ erhielten alle Patienten eine antikoagulative Therapie mittels unfraktionierten Heparins auf Grund der Immobilisation durch den operativen Eingriff. Noch vor Entlassung aus der stationären Behandlung wurden 29 Patienten auf eine Thrombozytenaggregationshemmung mittels Acetylsalicylsäure umgestellt. Ein Patient erhielt auf Grund bekannter allergischer Reaktion auf Acetylsalicylsäure eine Thrombozytenaggregationshemmung durch Clopidogrel. Zwei Patienten erhielten eine orale Antikoagulation mittels eines Cumarinderivates und drei Patienten eine antikoagulative Therapie durch ein unfraktioniertes Heparin. Alle Patienten mit einer Antikoagulationstherapie litten zu diesem Zeitpunkt unter einem therapieresistenten Vorhofflimmern. Bis zum Untersuchungszeitpunkt 11-14 Monate stieg die Zahl der antikoagulativ behandelten Patienten auf 8 entsprechend 25 Prozent an. Folgende Ursachen wurden erhoben: Vier Patienten

erhielten eine Antikoagulation auf Grund bestehender supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen, ein Patient wurde auf Grund einer Thrombose der V. jugularis antikoaguliert. Bei den verbleibenden drei Patienten erfolgte die Antikoagulation auf Grund der Expertise des ambulant behandelnden Kardiologen. Zwei Patienten erhielten durch ihre ambulant behandelnden Kardiologen keine medikamentöse Regulation der Gerinnung, wobei Patient 8 eine vorbekannte Leberzirrhose auf Grund einer chronischen Hepatitis unklarer Ätiologie zeigte, welche die Gerinnung negativ beeinflusste.

Auch in Tabelle 3.6 entfallen am Untersuchungszeitpunkt 3-6 Monate Patient 5, 27 und 30 und am Untersuchungszeitpunkt 11-14 Monate Patient 24, 27 und 30 auf Grund fehlender Daten durch einzeitigen oder mehrzeitigen Verlust der Patienten für die Datenerhebung.

Tab. 3.6 Absolute Anzahl der Patienten mit verschiedenen antithrombotischen Therapien

Antithrombotische Therapie	Postoperativ (30d)	3-6 Monate	11- 14 Monate
Thrombozytenaggregationshemmer (n)	30	22	22
Orale Antikoagulanzen (n)	2	8	8
Parenterale Antikoagulanzen (n)	3	0	0
Keine Therapie (n)	0	2	2

3.1.4 Die hämodynamische Funktion der Bioprothese

Um eine Vergleichbarkeit der Daten der hämodynamischen Funktion der Prothese zu erreichen, wurde das Patientenkollektiv an Hand der verwendeten Prothesengrößen aufgeteilt.

- **Aortenklappenprothese der Größe 21 mm**

Es wurde ein Patient mit einer 21 mm Prothese versorgt.

Tab. 3.7 Mittlere Druckgradienten der Aortenklappenprothese der Größe 21 mm

In mmHg	Mittlere Druckgradient präoperativ	Mittlere Druckgradient post OP (30 d)	Mittlere Druckgradient 3-6 Monate	Mittlere Druckgradient 11-14 Monate
Wert	29,8	29,0	32,5	31,7

Tab. 3.8 Maximale Geschwindigkeit des Blutflusses der Aortenklappenprothese der Größe 21 mm

In m/s	Maximale Geschwindigkeit präoperativ	Maximale Geschwindigkeit Post OP (30 d)	Maximale Geschwindigkeit 3-6 Monate	Maximale Geschwindigkeit 11-14 Monate
Wert	3,9	3,2	3,6	3,6

Effektive Öffnungsfläche der Aortenklappe (EOA):

- Präoperativ 0,7 cm²
- 11-14 Monate 0,7 cm²

Index der effektiven Öffnungsfläche der Aortenklappe (EOA):

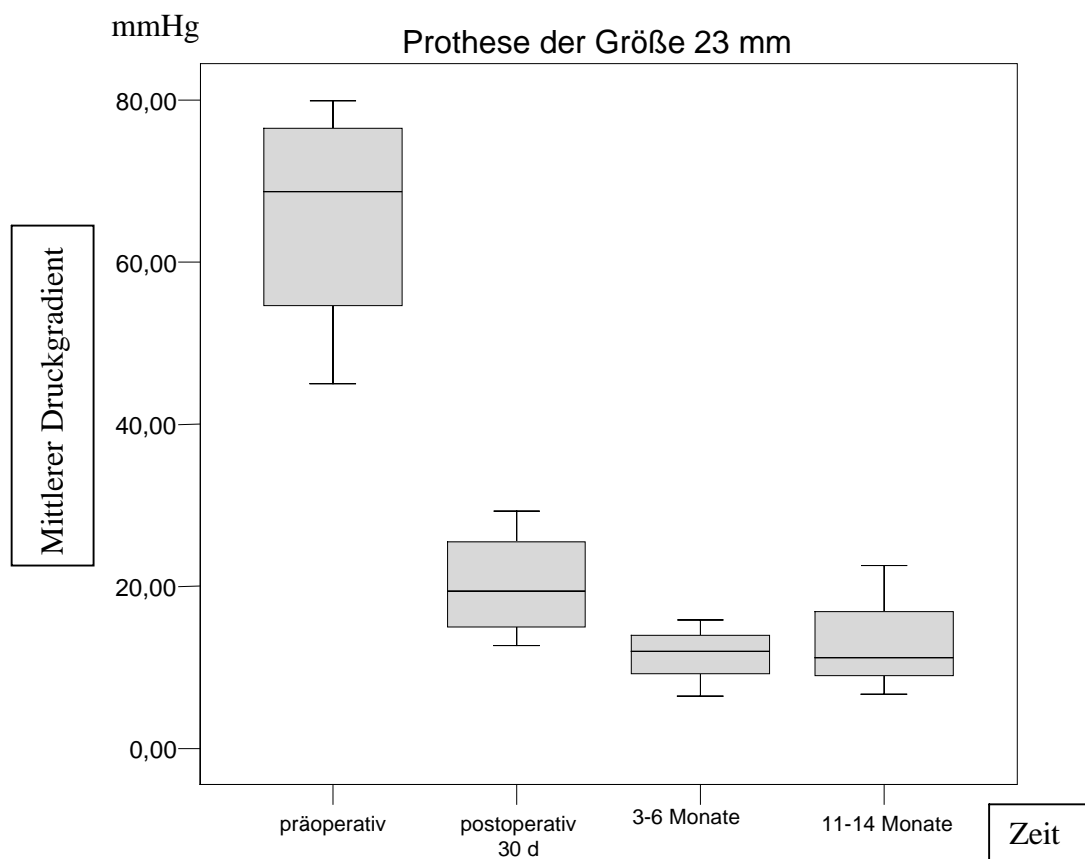
- Präoperativ 0,4 cm²/m²
- 11-14 Monate 0,4 cm²/m²

Relativer Stenosegrad: 11- 14 Monate 53%

▪ **Aortenklappenprothese der Größe 23 mm**

Tab. 3.9 Mittelwerte der mittleren Druckgradienten der Aortenklappenprothese der Größe 23 mm

In mmHg	Mittlere Druckgradient präoperativ	Mittlere Druckgradient post OP (30 d)	Mittlere Druckgradient 3-6 Monate	Mittlere Druckgradient 11-14 Monate
Patientenzahl (n)	4	4	3	3
Mittelwert	65,6 ± 15,1	20,2 ± 7,1	11,5 ± 4,8	13,5 ± 8,2



Diag. 3.7 Mittlere Druckgradienten der Aortenklappenprothese der Größe 23 mm im zeitlichen Verlauf

Wilcoxon Test: präoperativ vs. 11- 14 Monate p= 0,03

Friedman Test: präoperativ bis 11- 14 Monate p=0,001

Tab. 3.10 Maximale Geschwindigkeit des Blutflusses der Aortenklappenprothese der Größe 23 mm

In m/s	Maximale Geschwindigkeit präoperativ	Maximale Geschwindigkeit Post OP (30 d)	Maximale Geschwindigkeit 3-6 Monate	Maximale Geschwindigkeit 11-14 Monate
Patientenzahl (n)	4	4	3	3
Mittelwert	4,6 ± 0,6	2,9 ± 0,6	2,2 ± 0,4	2,3 ± 0,6
Minimum	3,8	2,2	1,7	1,8
Maximum	5,1	3,4	2,6	2,9

Wilcoxon Test: präoperativ vs. 11- 14 Monate p= 0,03

Friedman Test: präoperativ bis 11- 14 Monate p= 0,002

Effektive Öffnungsfläche der Aortenklappe (EOA):

- Präoperativ 0,6 cm² ± 0,2 cm²
- 11-14 Monate 1,4 cm² ± 0,1 cm²

Index der effektiven Öffnungsfläche der Aortenklappe (EOA):

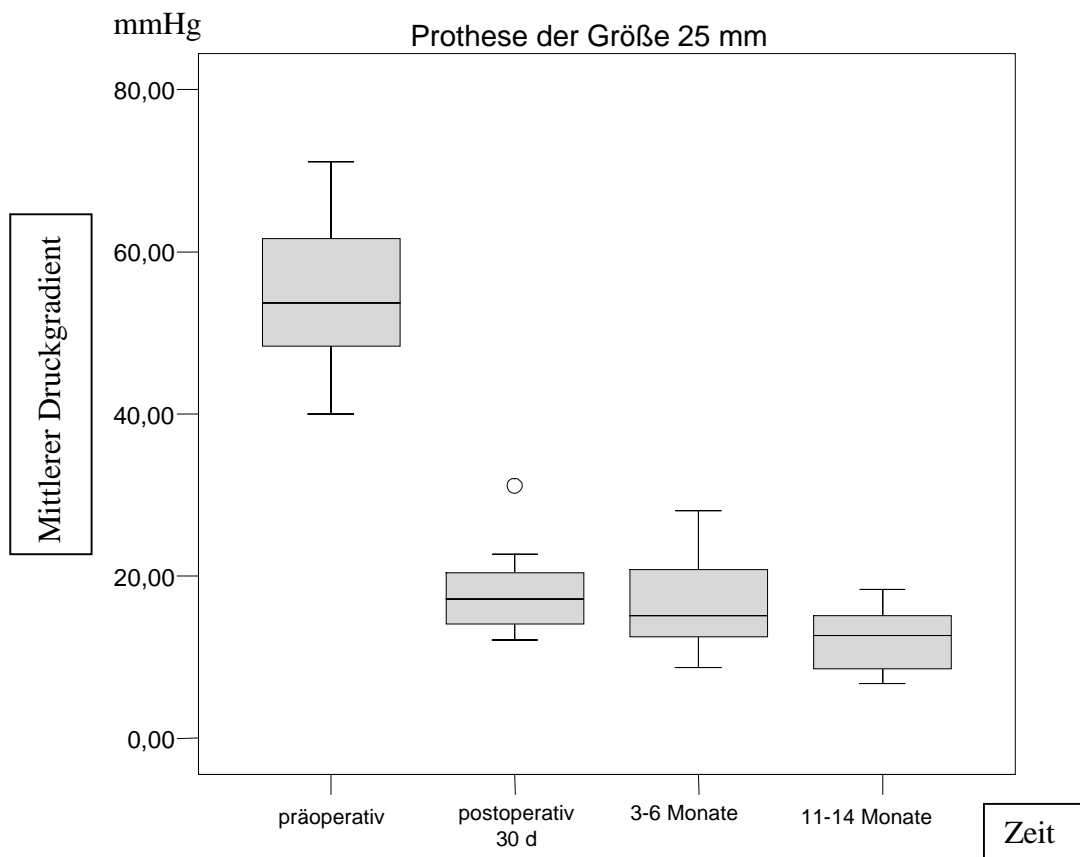
- Präoperativ 0,3 cm²/m²
- 11-14 Monate 0,8 cm²/m²

Relativer Stenosegrad: 11- 14 Monate 27,3 % ± 12,0 %

▪ **Aortenklappenprothese der Größe 25 mm**

Tab. 3.11 Mittelwerte der mittleren Druckgradienten der Aortenklappenprothese der Größe 25 mm

In mmHg	Mittlere Druckgradient präoperativ	Mittlere Druckgradient post OP (30 d)	Mittlere Druckgradient 3-6 Monate	Mittlere Druckgradient 11-14 Monate
Patientenzahl (n)	11	11	9	10
Mittelwert	54,4 ± 10,4	18,0 ± 5,5	16,9 ± 6,7	12,5 ± 4,0



Diag. 3.8 Mittlere Druckgradienten der Aortenklappenprothese der Größe 25 mm im zeitlichen Verlauf

Der extrapolierte Wert im Bereich des postoperativen (30 d) Boxplots entspricht Pat. 033 mit einem mittleren Druckgradienten von 31,1 mmHg.

Wilcoxon Test: präoperativ vs. 11- 14 Monate p= 0,005

Friedman Test: präoperativ bis 11- 14 Monate p< 0,001

Tab. 3.12 Maximale Geschwindigkeit des Blutflusses der Aortenklappenprothese der Größe 25 mm

In m/s	Maximale Geschwindigkeit präoperativ	Maximale Geschwindigkeit Post OP (30 d)	Maximale Geschwindigkeit 3-6 Monate	Maximale Geschwindigkeit 11-14 Monate
Patientenzahl (n)	11	11	9	10
Mittelwert	4,6 ± 0,3	2,8 ± 0,4	2,6 ± 0,4	2,3 ± 0,4
Minimum	4,1	2,2	2,0	1,6
Maximum	5,1	3,4	3,1	2,7

Wilcoxon Test: präoperativ vs. 11- 14 Monate p= 0,005

Friedman Test: präoperativ bis 11- 14 Monate p< 0,001

Effektive Öffnungsfläche der Aortenklappe (EOA):

- Präoperativ 0,6 cm² ± 0,3 cm²
- 11- 14 Monate 1,3 cm² ± 0,6 cm²

Index der effektiven Öffnungsfläche der Aortenklappe (EOA):

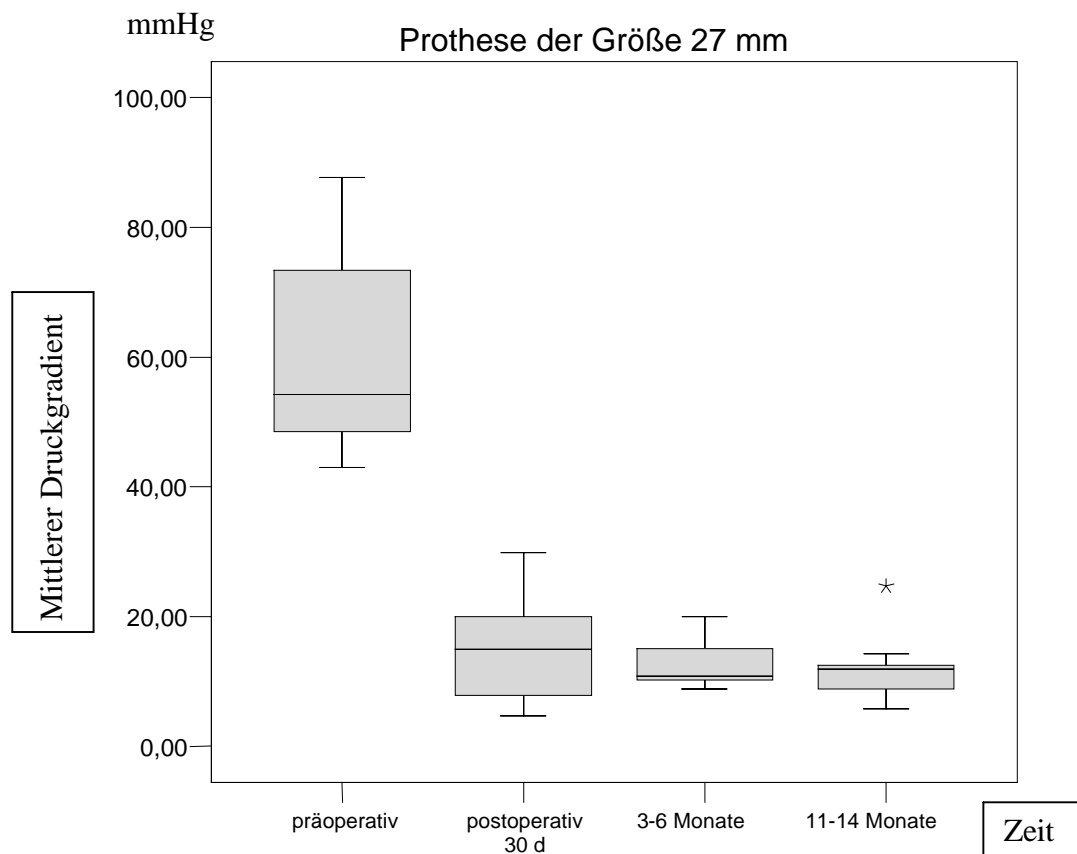
- Präoperativ 0,3 cm²/m²
- 11-14 Monate 0,7 cm²/m²

Relativer Stenosegrad: 11- 14 Monate 43,3 % ± 19,9 %

▪ **Aortenklappenprothese der Größe 27 mm**

Tab. 3.13 Mittelwerte der mittleren Druckgradienten der Aortenklappenprothese der Größe 27 mm

In mmHg	Mittlere Druckgradient präoperativ	Mittlere Druckgradient post OP (30 d)	Mittlere Druckgradient 3-6 Monate	Mittlere Druckgradient 11-14 Monate
Patientenzahl (n)	10	10	10	9
Mittelwert	61,7 ± 16,8	14,7 ± 7,6	12,4 ± 3,6	12,1 ± 5,4



Diag. 3.9 Mittlere Druckgradienten der Aortenklappenprothese der Größe 27 mm im zeitlichen Verlauf

Der extrapolierte Wert im Bereich des 11- 14 Monate Boxplots entspricht Pat. 013 mit einem mittleren Druckgradienten von 24,7 mmHg und liegt somit außerhalb der statistischen Werteverteilung. Ursache hierfür ist ein erneutes Auftreten eines subvalvulären Muskelwulstes im Sinne einer hypertroph-obstruktiven Kardiomyopathie.

Wilcoxon Test: präoperativ vs. 11- 14 Monate p= 0,008

Friedman Test: präoperativ bis 11- 14 Monate p= 0,001

Tab. 3.14 Maximale Geschwindigkeit des Blutflusses der Aortenklappenprothese der Größe 27 mm

In m/s	Maximale Geschwindigkeit präoperativ	Maximale Geschwindigkeit Post OP (30 d)	Maximale Geschwindigkeit 3-6 Monate	Maximale Geschwindigkeit 11-14 Monate
Patientenzahl (n)	10	10	10	9
Mittelwert	4,5 ± 1,0	2,3 ± 0,5	2,2 ± 0,3	2,2 ± 0,4
Minimum	2,5	1,1	1,9	1,6
Maximum	5,7	2,8	2,6	2,8

Wilcoxon Test: präoperativ vs. 11- 14 Monate p= 0,018

Friedman Test: präoperativ bis 11- 14 Monate p= 0,002

Effektive Öffnungsfläche der Aortenklappe (EOA):

- Präoperativ 0,6 cm² ± 0,2 cm²
- 11-14 Monate 1,6 cm² ± 0,4 cm²

Index der effektiven Öffnungsfläche der Aortenklappe (EOA):

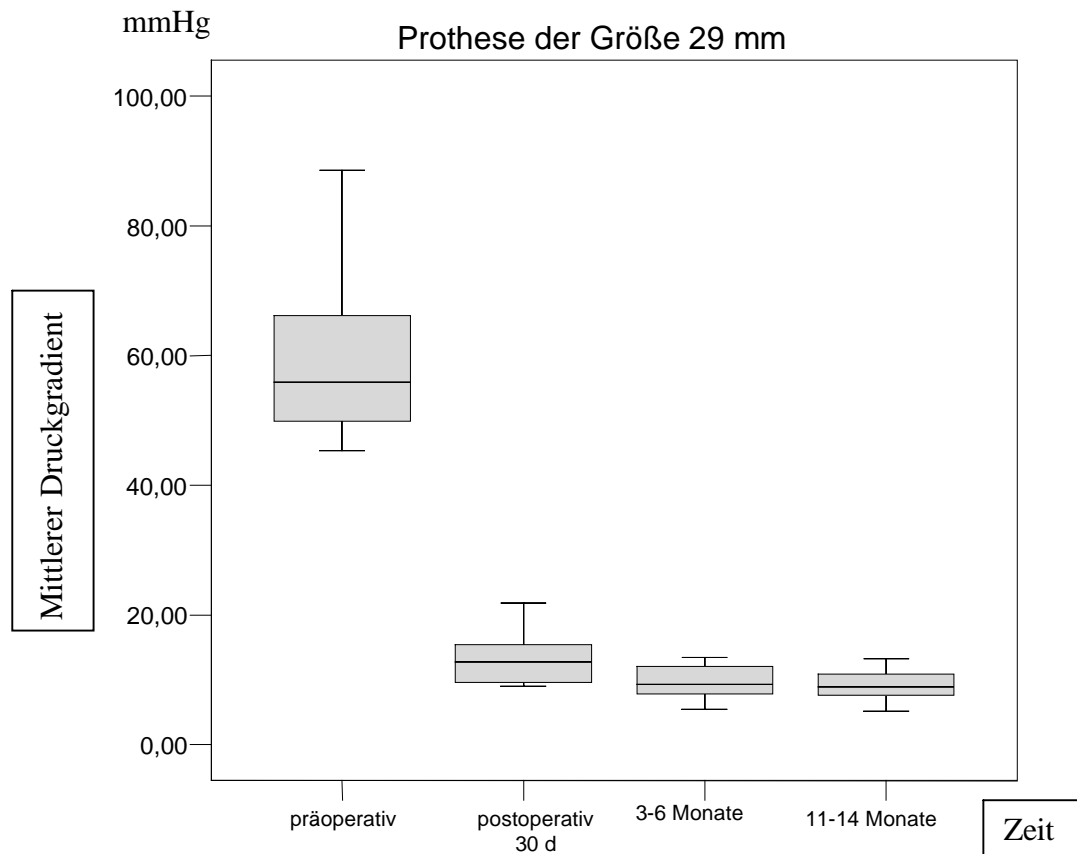
- Präoperativ 0,3 cm²/m²
- 11-14 Monate 0,8 cm²/m²

Relativer Stenosegrad: 11- 14 Monate 43,5 % ± 14,5 %

▪ **Aortenklappenprothese der Größe 29 mm**

Tab. 3.15 Mittelwerte der mittleren Druckgradienten der Aortenklappenprothese der Größe 29 mm

In mmHg	Mittlere Druckgradient präoperativ	Mittlere Druckgradient post OP (30 d)	Mittlere Druckgradient 3-6 Monate	Mittlere Druckgradient 11-14 Monate
Patientenzahl (n)	9	9	9	9
Mittelwert	60,2 ± 15,8	13,6 ± 4,6	9,7 ± 2,6	9,3 ± 2,5



Diag. 3.10 Mittlere Druckgradienten der Aortenklappenprothese der Größe 29 mm im zeitlichen Verlauf

Wilcoxon Test: präoperativ vs. 11- 14 Monate p= 0,018

Friedman Test: präoperativ bis 11- 14 Monate p= 0,002

Tab. 3.16 Maximale Geschwindigkeit des Blutflusses der Aortenklappenprothese der Größe 29 mm

In m/s	Maximale Geschwindigkeit präoperativ	Maximale Geschwindigkeit Post OP (30 d)	Maximale Geschwindigkeit 3-6 Monate	Maximale Geschwindigkeit 11-14 Monate
Patientenzahl (n)	9	9	9	9
Mittelwert	4,6 ± 0,6	2,4 ± 0,3	2,1 ± 0,3	1,9 ± 0,3
Minimum	3,9	2,1	1,5	1,4
Maximum	5,8	2,9	2,5	2,4

Wilcoxon Test: präoperativ vs. 11- 14 Monate p= 0,018

Friedman Test: präoperativ bis 11- 14 Monate p< 0,001

Effektive Öffnungsfläche der Aortenklappe (EOA):

- Präoperativ 0,8 cm² ± 0,1 cm²
- 11-14 Monate 1,6 cm² ± 0,6 cm²

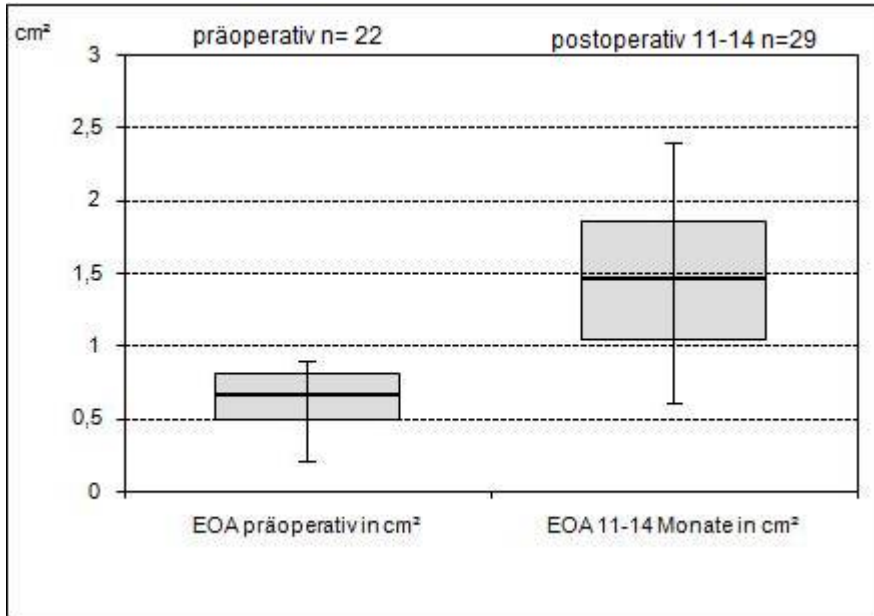
Index der effektiven Öffnungsfläche der Aortenklappe (EOA):

- Präoperativ 0,4 cm²/m²
- 11-14 Monate 0,9 cm²/m²

Relativer Stenosegrad: 11- 14 Monate 44,8 % ± 13,6 %

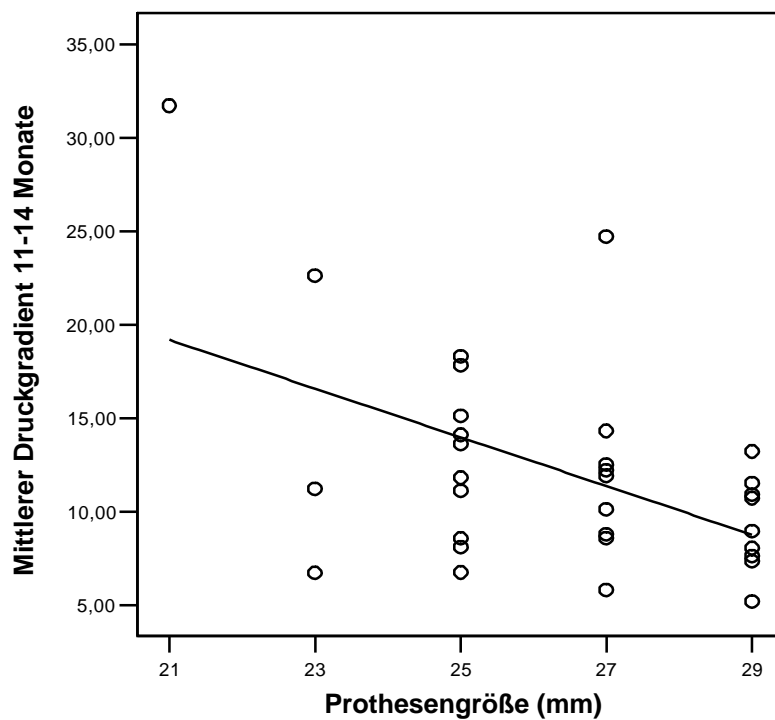
- **Selektive Betrachtung der Entwicklung der effektiven Öffnungsfläche der Prothese**

Die effektive Öffnungsfläche der Aortenklappe nahm im Verlauf des Beobachtungszeitraumes statistisch hoch signifikant zu (Wilcoxon Test: $p < 0,001$).



Diag. 3.11 Entwicklung der effektiven Öffnungsfläche der Aortenklappe

- **Gegenüberstellung mittlerer Druckgradient (mmHg) vs. Prothesengröße**



Diag. 3.12: Gegenüberstellung mittlerer Druckgradient vs. Prothesengröße 11-14 Monate postoperativ

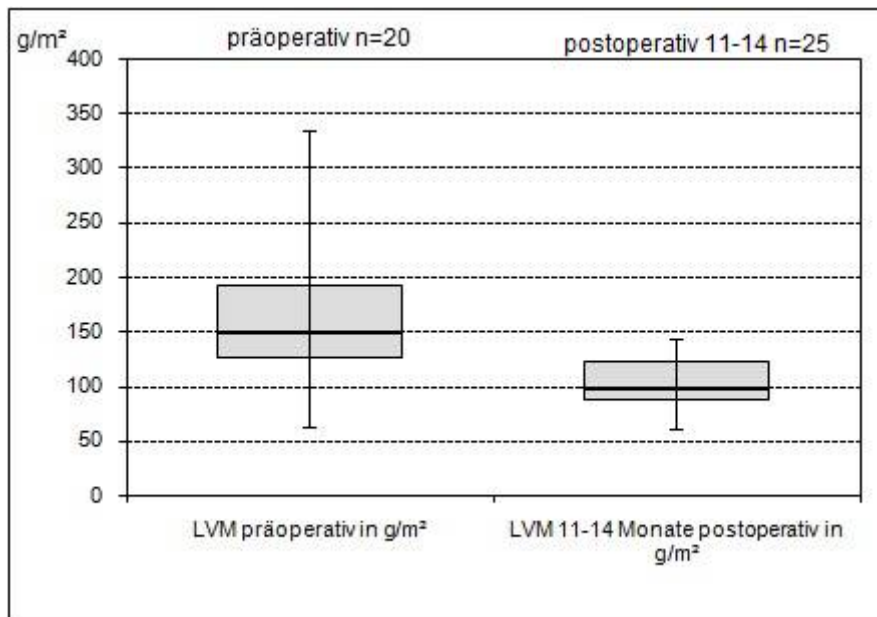
▪ **Hämodynamische Auffälligkeiten der Prothesenfunktion**

Tab. 3.17 Störung der Prothesenfunktion

Patient Nr.	Insuffizienz der Prothese bei Entlassung	Insuffizienz der Prothese 3-6 Monate postoperativ	Insuffizienz der Prothese 11-14 Monate postoperativ
1	Nicht nachweisbar	<I°, zentral	<I°, zentral
2	<I°, zentral	<I°, zentral	<I°, zentral
3	Nicht nachweisbar	Nicht nachweisbar	I°, paravalvulär
6	Nicht nachweisbar	<I°, zentral	<I°, zentral
7	<I°, zentral	<I°, zentral	nicht mehr nachweisbar
14	I°, zentral	I°, zentral	nicht mehr nachweisbar
16	<I°, zentral	<I°, zentral	<I°, zentral, keine Progression
19	I°, zentral	II°, paravalvulär+ zentral	II°, paravalvulär+ zentral
21	<I°, zentral	<I°, zentral	<I°, zentral, regredient
23	<I°, zentral	nicht mehr nachweisbar	
25	<I°, zentral	<I° zentral	<I° zentral
26	<I°, zentral	<I°, zentral	<I° zentral
29	<I°, zentral	nicht mehr nachweisbar	
31	<I°, paravalvulär	<I°, paravalvulär, rückläufig	<I°, paravalvulär, konstant

3.1.5 Die Entwicklung der linksventrikulären Geometrie

▪ **Entwicklung der linksventrikulären Masse**

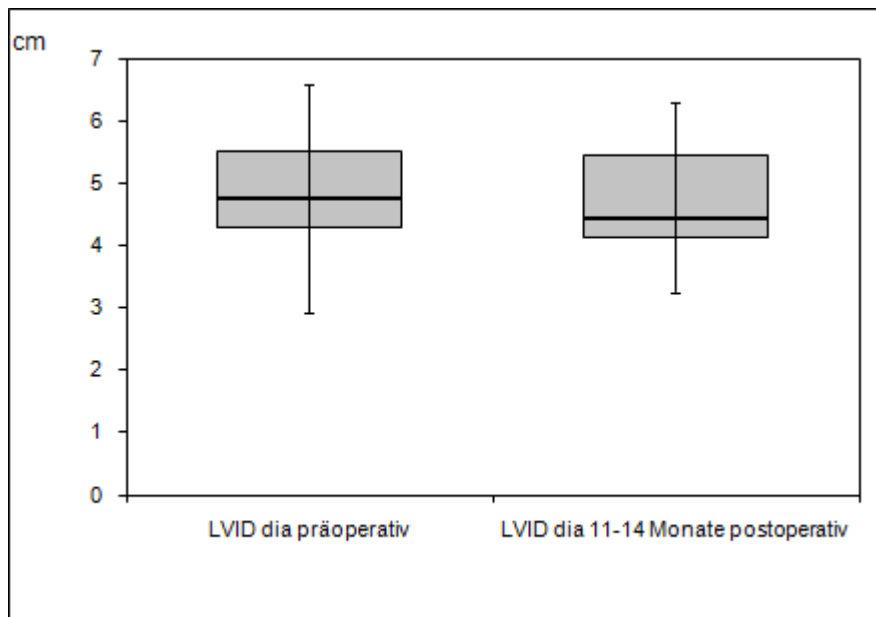


Diag. 3.13 Entwicklung der linksventrikulären Masse aller Patienten

Die linksventrikuläre Masse der Patienten nahm im Beobachtungszeitraum statistisch signifikant ab (Wilcoxon Test: $p=0,007$).

- **Entwicklung der linksventrikulären Diameter**

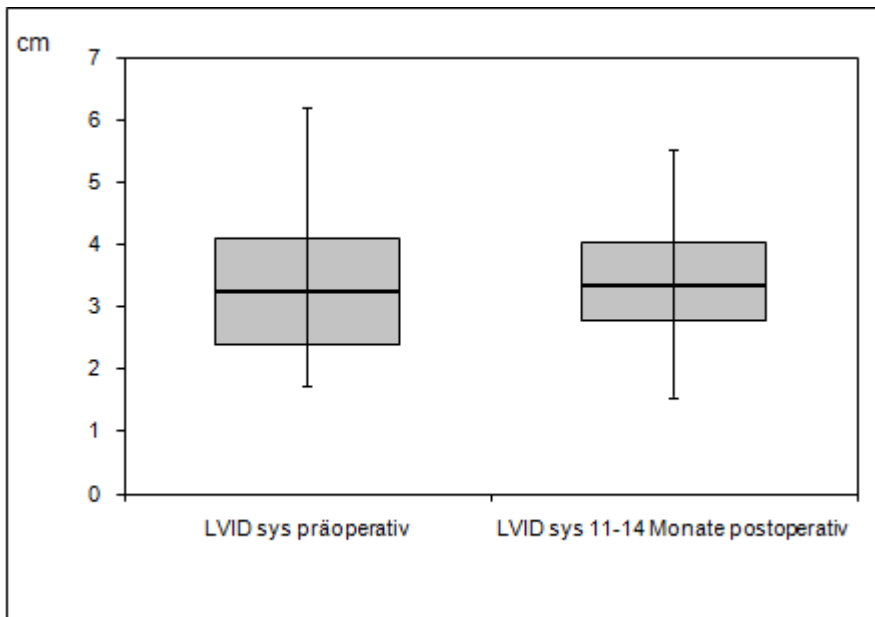
Linksventrikulärer interner Diameter diastolisch



Diag. 3.14 Entwicklung des LVID diastolisch aller Patienten

Wilcoxon $p= 0,30$

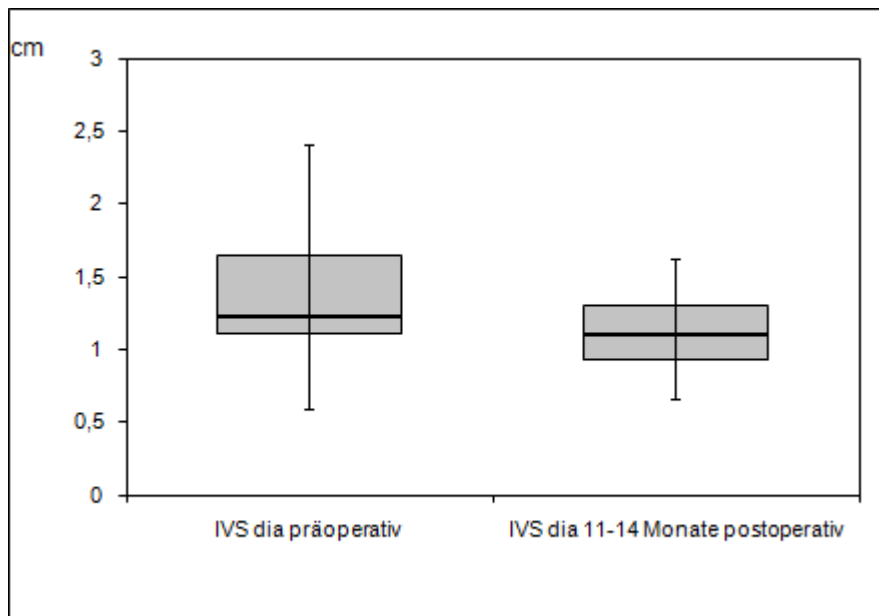
Linksventrikulärer interner Diameter systolisch



Diag. 3.15 Entwicklung des LVID systolisch aller Patienten

Wilcoxon $p= 0,61$

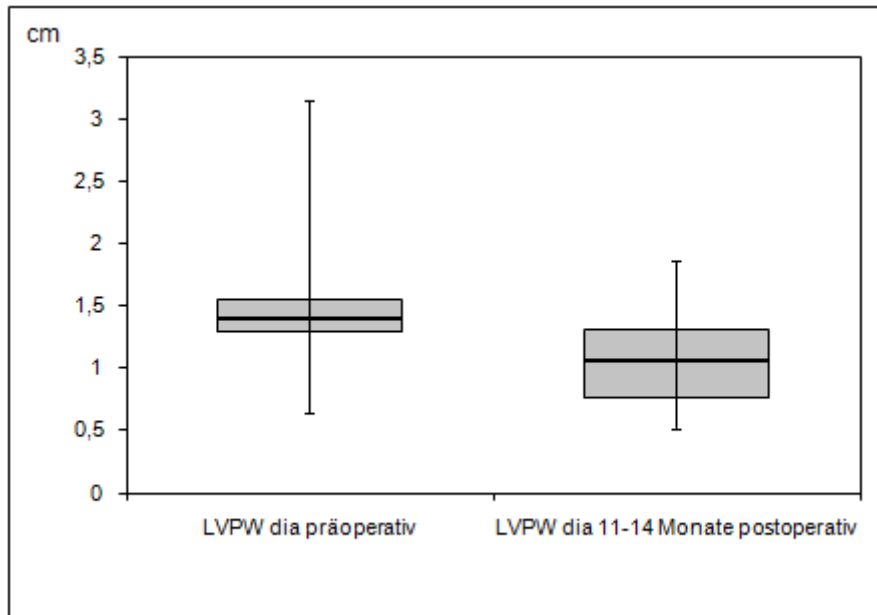
Diameter des interventrikulären Septums diastolisch



Diag. 3.16 Entwicklung des IVS diastolisch aller Patienten

Wilcoxon $p= 0,16$

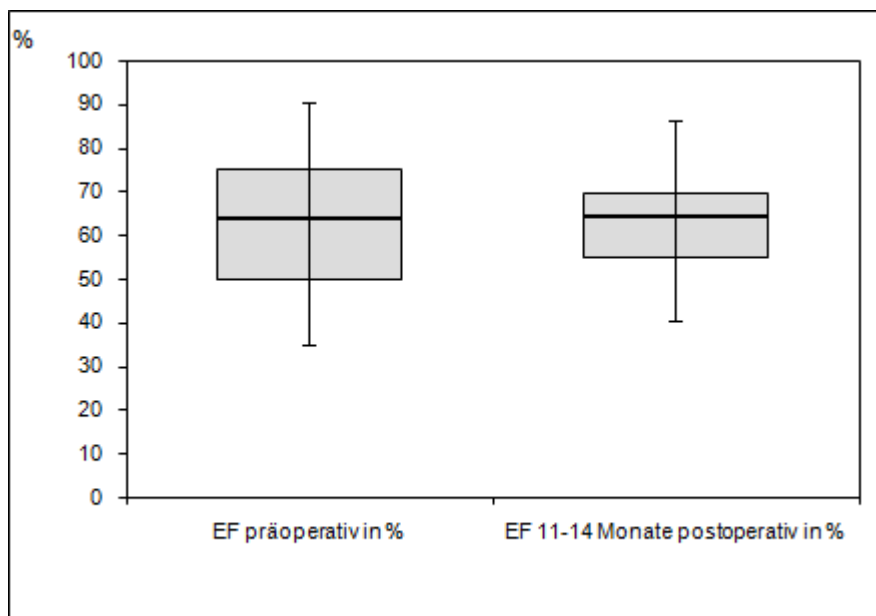
Diameter der Hinterwand des linken Ventrikels



Diag. 3.17 Entwicklung der Diameter der Hinterwand des linken Ventrikels aller Patienten

Wilcoxon $p= 0,08$

▪ Entwicklung der Ejektionsfraktion



Diag. 3.18 Entwicklung der Ejektionsfraktion

Wilcoxon $p= 0,33$

3.1.6 Komplikationen zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung

Die Morbidität und Mortalität nach der Implantation der 3F Bioprothese wurde aufgeteilt in frühe Ereignisse innerhalb einer Zeitspanne von 30 Tagen nach Operation und späte Ereignisse nach diesem Zeitraum.

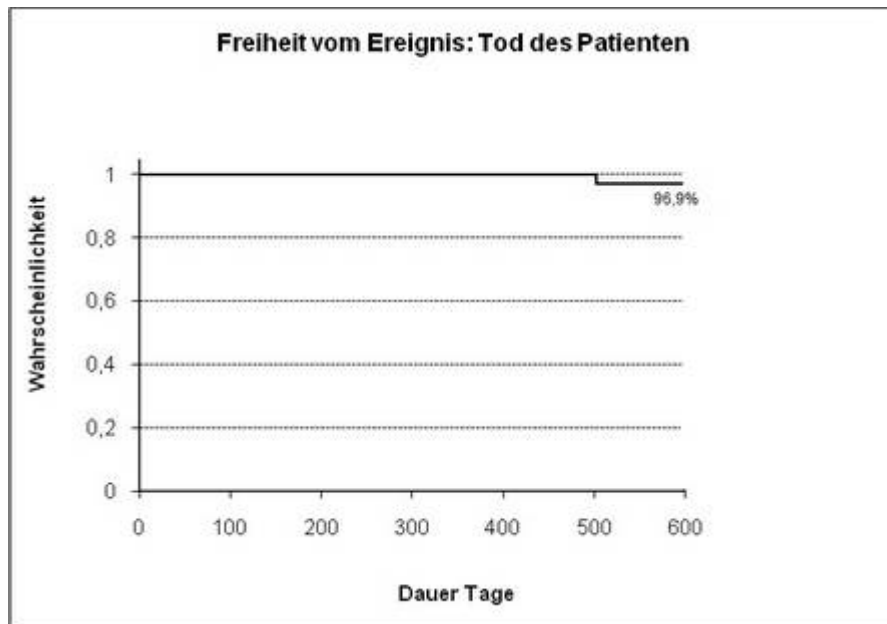
▪ **Mortalität**

Die 30-Tage-Mortalität nach Edmunds et al [42] betrug 0 Prozent.

Spätmortalität:

Auf Grund einer schweren peripheren arteriellen Verschlusskrankheit Grad IV wurde bei Patient 24 am 15.08.2003 (137 Tage nach Implantation) eine Thrombektomie nach Fogarty im Bereich der Trifurkation des rechten Unterschenkels durchgeführt. Am 01.09.2003 wurde der Patient im Rahmen der 3-6 Monatsuntersuchung nachuntersucht und zeigte sich mit einer guten Balstbarkeit im Stadium NYHA I, regelrechter Funktion der Prothese und einem Sinusrhythmus im EKG wie bei der Entlassungsuntersuchung aus der initialen stationären Behandlung. Am 18.04.2004 (383 Tage postoperativ) entwickelte der Patient einen Mesenterialarterieninfarkt der A. mesenteria supp. bei absoluter Arrhythmie des Herzens und konnte die geplante 11-14 Monatsuntersuchung nicht wahrnehmen. Während des stationären Aufenthaltes zeigte der Patient einen Hirninfarkt mit Verschluss der A. cerebri media links und somit inkompletter Hemiparese rechts. Dieser wurde per cCT gesichert. Eine Echokardiographie zeigte einen thrombogenen Fokus im Bereich des linken Herzohres. Die Bioprothese war unauffällig. Am 05.06.2004 entwickelte der Patient als Folge des Hirninfarktes einen Status epilepticus. Während des folgenden stationären Aufenthaltes stürzte der Patient und zog sich eine mediale Schenkelhalsfraktur zu, die operativ am 18.06.2004 versorgt wurde. Am 04.08.2004 wurde der Patient erneut auf Grund zerebraler Krampfanfälle stationär aufgenommen. Diese rezidierten über drei Tage und sistierten erst nach einer dreifachen antikonvulsiven Medikation. In einem erneuten Status epilepticus wurde der Patient am 17.08.2004 stationär wiederaufgenommen. Am 19.08.2004 (506 Tage postoperativ) verstarb der Patient im Alter von 69 Jahren. Als Todesursache wurde eine erneute zerebrale Ischämie angegeben. Eine Autopsie des Patienten, die eine endgültige Klärung der Frage der Herkunft der Thromben und der Beschaffenheit der Bioprothese erlaubt hätte, wurde durch die Angehörigen abgelehnt. Der Patient wurde zunächst

mit einer Medikation von 100 mg Acetylsalicylsäure per os aus der initialen stationären Behandlung nach Aortenklappenersatz entlassen. Nach der Thrombektomie wurde dies um Clopidogrel 75 mg erweitert. Seit dem 04.08.2004 wurde der Patient parenteral antikoaguliert. Die Gesamtmortalität betrug 3 Prozent. Da im Fall Patient 24 keine Autopsie stattfand, ist die Ursache als unklar einzustufen. Somit beträgt die Mortalität auf Grund unklarer Todesursache nach Edmunds ebenfalls 3 Prozent.



Diag. 3.19 Freiheit vom Ereignis: Tod des Patienten

Die Freiheit von dem Ereignis Tod betrug $96,9 \pm 2,9$ Prozent.

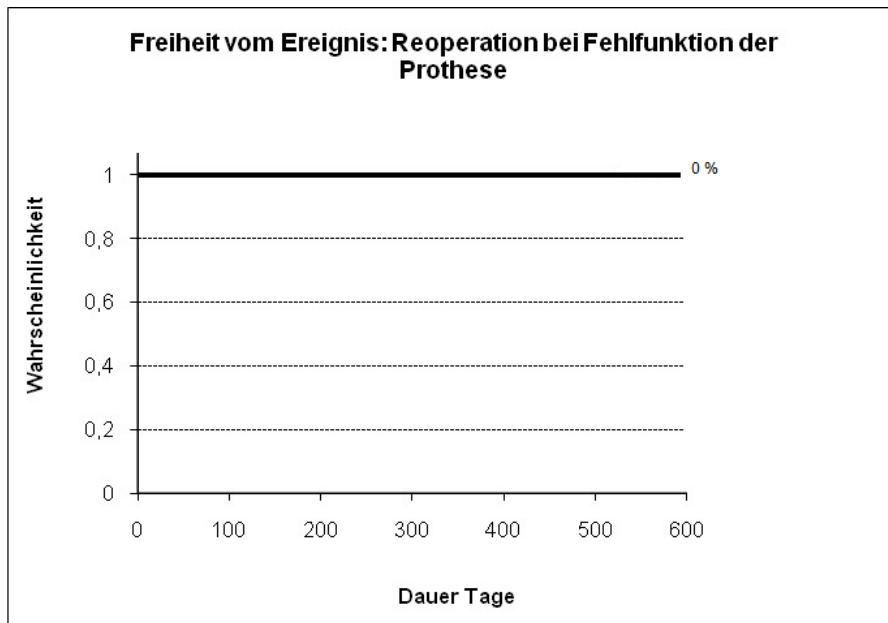
▪ Morbidität

Intraoperative Komplikationen:

Die Rate an intraoperativen Komplikationen lag bei 0 Prozent.

Reoperation:

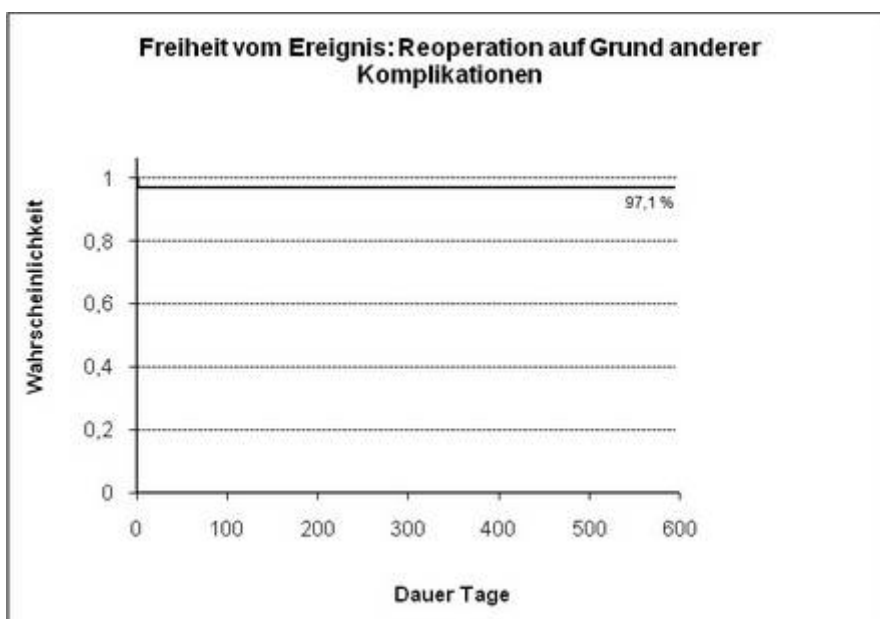
Im Beobachtungszeitraum gab es keine Reoperation der Patienten auf Grund einer Fehlfunktion der zu evaluierenden Bioprothese. Somit liegt die Reoperationsrate in diesem Bereich bei 0 Prozent.



Diag. 3.20 Freiheit vom Ereignis: Reoperation bei Fehlfunktion der Prothese

Die Freiheit von dem Ereignis Reoperation auf Grund einer Fehlfunktion der Prothese betrug 100 Prozent im Beobachtungszeitraum.

Patient Nr. 33 benötigte direkt postoperativ eine Rethorakotomie auf Grund eines ausgeprägten Perikardergusses. Es erfolgte eine Entlastung und die Entfernung einiger Koagel. Bei guter Funktion der Bioprothese erfolgte keine erneute Intervention in diesem Bereich. Die Reoperationsrate auf Grund eines Blutungsereignisses betrug somit 3 Prozent.

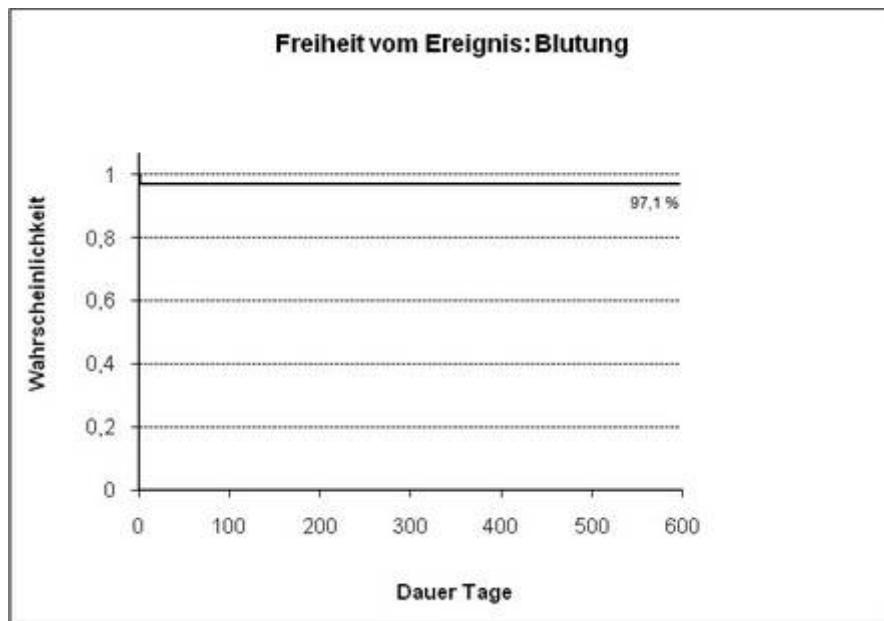


Diag. 3.21 Freiheit vom Ereignis: Reoperation auf Grund anderer Komplikationen

Die Freiheit von dem Ereignis Reoperation auf Grund anderer Komplikationen betrug $97,1 \pm 2,8$ Prozent im Beobachtungszeitraum.

Blutungsereigniss:

Die Rate an Blutungsereignissen betrug 3 Prozent.



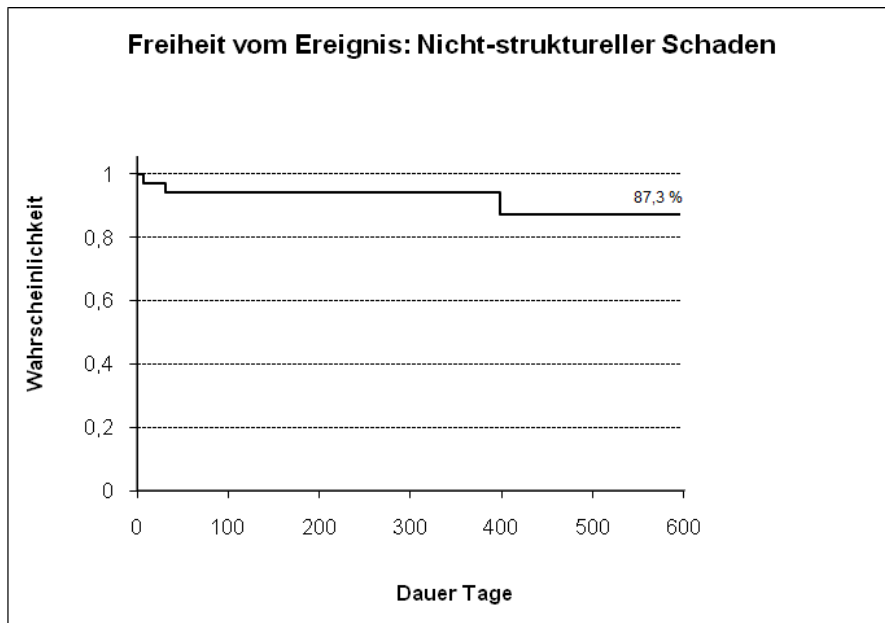
Diag. 3.22 Freiheit vom Ereignis: Blutung

Die Freiheit von dem Ereignis Blutung betrug $97,1 \pm 2,8$ Prozent im Beobachtungszeitraum.

Nicht-strukturelle Schäden der Prothese:

In den echokardiographischen Nachuntersuchungen zeigten Patient 3, 19 und 31 minimale paravalvuläre Lecks, die zu einer Regurgitation geringer als I° führten. Diese persistierten ohne Progression im Gesamtverlauf des Beobachtungszeitraumes. In den benannten Fällen ergab sich keine funktionelle Einschränkung.

Insgesamt lag die Rate an nicht-strukturellen Schäden der Prothese bei 9 Prozent. In allen Fällen waren die paravalvulären Leckagen hämodynamisch nicht relevant, es bot sich keine Indikation zur Reoperation. Eine klinische Symptomatik lag ebenfalls bei keinem der Patienten vor.



Diag. 3.23 Freiheit vom Ereignis: Nicht-struktureller Schaden

Die Freiheit von dem Ereignis nicht-struktureller Schaden betrug $87,3 \pm 7,5$ Prozent im Beobachtungszeitraum.

Thrombembolie zentral und peripher:

Patient 24 zeigte in der postoperativen, stationären Überwachung eine TIA, die schnell reversibel verlief. Ein erfolgtes cCT, eine echokardiographische Untersuchung und eine konsiliarische neurologische Exploration blieben ohne pathologischen Befund.

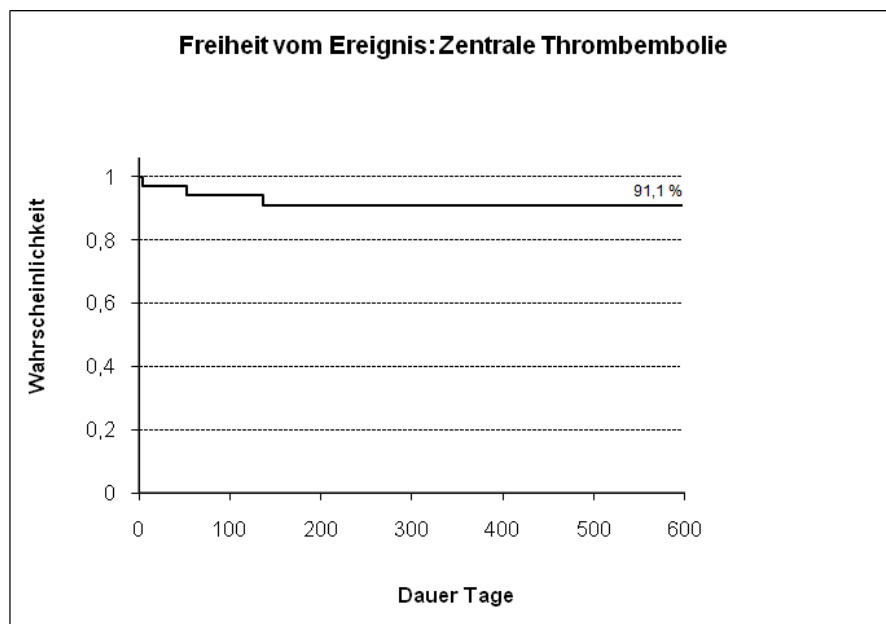
Der Verlauf im Fall Patient 24 mit spät postoperativer zentraler und peripherer Thrombembolie wurde bereits unter dem Punkt Mortalität ausgeführt.

Patient 19 musste nach erneuter stationärer Aufnahme am 30.03.2003 (32 Tage nach Operation) bei bestehender Sepsis durch Enterokokkus faecalis und Pneumonie durch Candida glabrata intensivmedizinisch therapiert werden. Der Aufenthalt auf der Intensivstation dauerte erneut 26 Tage mit 22 Tagen Beatmungszeit. Unter intravenöser Therapie mittels Antimykotika und Antibiotika erholte sich der Patient zusehends. Ein initial geäußerter Verdacht auf eine bestehende Endocarditis der Prothese wurde diagnostisch im Verlauf ausgeräumt. Der Fokus der Bakteriämie blieb ungeklärt. Nach Ende der Sedierung und Beatmung fiel eine neu entstandene Hemiparese links brachio-fazial auf. Das erfolgte cCT und die Doppleruntersuchung der hirnversorgenden Arterien ergaben keinen pathologischen Befund. Echokardiographisch zeigte sich jedoch im linken Vorhof ein Spontankontrast. Der Patient war zum Zeitpunkt des Ereignisses auf Grund der absoluten Immobilisation auf der ITS parenteral antikoaguliert. Die Symptomatik des zerebrovaskulären Insultes zeigte sich bei Entlassung aus der stationären Behandlung stark

regredient und war bis zur 11-14 Monats-Nachuntersuchung voll reversibel. Wir sahen einen Patienten in gutem Allgemeinzustand.

Patient 33 wurde nach Entlassung in eine Rehabilitationseinrichtung verlegt. Hier erlitt er einen zerebrovaskulären Infarkt der A. cerebri post. mit einem partiellen Gesichtsfeldausfall rechts. Im cCT fiel ein frischer Infarkt im Stromgebiet der Arterie auf. In der erfolgten echokardiographischen Untersuchung zeigte die Bioprothese regelrechte Eigenschaften. Als Ursache der Embolie wurde durch die behandelnde Klinik ein Verdacht auf ein Vorhofflimmern geäußert. Während den Nachuntersuchungen im Rahmen des Studienprotokolls bestand zu jeder Zeit ein Sinusrhythmus. Somit muss von einem paroxysmalen Vorhofflimmern ausgegangen werden. Der Patient berichtete eine Restitutio ad integrum der neurologischen Symptomatik. Der Patient stand während des Gesamtbeobachtungszeitraumes unter Therapie mit 100 mg Acetylsalicylsäure.

Somit beläuft sich die Rate an beobachteten Thrombembolien mit folgender neurologischer Symptomatik 9 Prozent und die der peripher-embolischen Komplikationen auf 3 Prozent.



Diag. 3.24 Freiheit vom Ereignis: Zentrale Thrombembolie

Die Freiheit von dem Ereignis zentrale Thrombembolie betrug $91,1 \pm 4,9$ Prozent.

Die Freiheit von dem Ereignis periphere Thrombembolie betrug $97,1 \pm 2,8$ Prozent.

Thrombose der Prothese

Da im Fall Patient 33 kein thrombogener Fokus ausgemacht werden konnte, kann eine Thrombose der Prothese nicht ausgeschlossen werden.

Somit muss eine Thrombosierungsrate der Prothese von 3 Prozent angenommen werden.

Die Freiheit von dem Ereigniss periphere Thrombembolie betrug $96,9 \pm 2,9$ Prozent.

Strukturelle Schäden und Endokarditiden

Die Rate an strukturellen Schäden und Entzündungen der Bioprothese im Sinne Edmunds beträgt 0 Prozent.

Andere Komplikationen

Patient Nr. 4 entwickelte direkt postoperativ bei einer bestehenden Neutropenie ein SIRS mit einer Laktatazidose und in Folge ein akutes Nierenversagen. Unter intensivmedizinischer Therapie und Hämodialyse stellte sich eine Restitutio ad integrum ein.

Patient Nr. 14 entwickelte einen wandständigen Thrombus der V. jugularis ext. bei vorhandenem ZVK, der erfolgreich lysiert wurde.

Patient Nr. 19 erlitt postoperativ einen Pleuraerguss, der mit einer Thoraxdrainage therapiert wurde. Nachfolgend kam es erneut zu einer kardiopulmonalen Dekompensation, die zu einer Reintubation führte. Nach dreitägiger Beatmung erfolgte eine Tracheotomie. Erschwerend entwickelte der Patient eine Pneumonie durch *Candida glabrata*, in Folge einer Therapie mit Mycophenolatmofetil und Glucocorticoiden nach stattgehabter Nierentransplantation in der Erkrankungs-geschichte. In Blutkulturen gelang der Nachweis von *Enterokokkus species*. Unter intensivmedizinischer Therapie mit resistenzgerechter Behandlung der Infektion besserte sich der Zustand des Patienten, so dass er in eine externe Therapieeinrichtung verlegt werden konnte. Der Aufenthalt auf der Intensivstation betrug 28 Tage, die Beatmungszeit 20 Tage, darunter 17 Tage via Trachealkanüle nach Tracheotomie am 08.03.2003. Die Bioprothese zeigte sich regelrecht bei guter hämodynamischer Funktion mit einer kleinen zentralen Insuffizienz geringer als Grad I.

Patient Nr. 30 entwickelte unter der standardisierten, postoperativen Antikoagulation mit fraktioniertem Heparin eine heparininduzierte Thrombozytopenie. Hierdurch wurde eine Lungenarterienembolie verursacht, die mittels Antikoagulation durch Refludan[®] in Kombination mit Cumarinderivaten therapiert wurde. Die weitere Antikoagulation erfolgte durch Cumarinderivate. Der Aufenthalt auf der Intensivstation wurde auf 4 Tage verlängert.

4 Diskussion

4.1 Diskussion zur Problemstellung

Wie bereits in der Einführung besprochen, sind Vitien im Bereich der Herzklappen hochinzident. Die kalzifizierte Form der Aortenklappenstenose ist in den Industrieländern mit Abstand am häufigsten verbreitet und weist eine Inzidenz von 2-9 Prozent bei den über 65-Jährigen auf. Der Ersatz der geschädigten Nativklappe durch eine Prothese oder die Aortenklappenrekonstruktion sind die einzigen kausalen und nachhaltigen Therapieoptionen [48]. Dies wird heute mit einer hohen Sicherheit und guten Ergebnissen durchgeführt; ca. 210.000 Patienten unterziehen sich pro Jahr einem Eingriff zum Ersatz einer geschädigten Herzklappe [80]. Als Ersatz der nativen Aortenklappe dienen sowohl mechanische als auch biologische Prothesen. Die biologischen Prothesen werden unterteilt in gerüstgetragene und gerüstlose Ventile. Die Tendenz zeigt, dass vermehrt biologische Klappen implantiert werden. Im Jahr 2002 wurden laut BQS-Auswertung in 42 Prozent der Fälle mechanische Prothesen und in 53 Prozent der Operationen biologische Prothesen zum Ersatz der Nativklappe gewählt. Bei den biologischen Prothesen fiel die Wahl in 19,7 Prozent auf eine porcine Prothese mit Stent und in 23,5 Prozent der Fälle auf eine Bioprothese hergestellt aus Perikard mit Stent. Lediglich in 4,2 Prozent der Fälle wurde eine gerüstlose Bioprothese aus Xenoperikard verwendet (20). Die Tendenz hin zu biologischen Prothesen begründet sich zum Einen in einem älter werdenden Patientenkollektiv, wo biologische Aortenklappenprothesen eine sehr gute Haltbarkeit aufweisen und zum Anderen in der gesteigerten Langzeithaltbarkeit der aktuellen Bioprothesen.

Eine künstliche biologische Herzklappe sollte hierbei gewisse Anforderungen erfüllen. Die Dynamik der Aortenwurzel, die Flexibilität und Dehnbarkeit des nativen Aortenklappenringes nach der Dekalzifikation sind zu erhalten, eine kurze Implantationszeit ist anzustreben und eine exzellente Hämodynamik sollte vorzuweisen sein, um die Restitution des linken Ventrikels zu erreichen [104]. Dennoch muss sie eine möglichst lange Haltbarkeit besitzen, eine gute Gewebeverträglichkeit zeigen und sollte sich als gering thrombogen erweisen. Außerdem muss sie bei geringem Raumbedarf einfach zu implantieren sein.

Die Funktion der 3F Bioprothese wurde in ihrem ersten Einsatz evaluiert. Hierbei wurde neben der klinischen Entwicklung der Patienten nach Aortenklappenersatz ein Hauptaugenmerk auf die hämodynamische Funktion der Prothese in Ruhe gelegt. Des Weiteren wurde nach Anhaltspunkten für eine ventrikuläre Restitution gesucht. Die Morbidität, die Mortalität und die

klappenassoziierten Komplikationen wurden nach Edmunds et al [42] ausgewertet. Diese Untersuchungen sollten einer Vergleichbarkeit der 3F Bioprothese mit den veröffentlichten Ergebnissen von etablierten gerüstlosen Aortenklappenprothesen dienen, die sich im klinischen Einsatz bewährt haben und zu den am häufigsten implantierten gerüstlosen Prothesen zählen. Bei der Auswahl der Vergleichsstudien wurde die Vergleichbarkeit des Patientenkollektivs bedacht. Die Diskussion der Studienergebnisse soll an Hand eines Vergleiches mit folgenden Prothesen erfolgen:

Medtronic Inc. Modell Freestyle

St. Jude Medical Inc. Model Toronto SPV

Sorin Biomedica Cardio S.p.A. Model Pericarbon Freedom Stentless

Der Vergleich mit der Medtronic Freestyle und der St. Jude Medical Toronto SPV wurde gewählt, da diese gerüstlosen Bioprothesen der ersten Generation zu den am häufigsten implantierten Klappentypen dieser Art zählen. Somit liegen umfassende Langzeitergebnisse vor. Die Sorin Pericarbon Freedom Stentless wurde als Perikardklappe in den Vergleich gezogen. Zunächst erfolgt eine kurze Beschreibung der Bioprothesen und der verwendeten Implantationstechnik in den Vergleichsstudien.

Die Freestyle Prothese

Die gerüstlose Freestyle Bioprothese der Firma Medtronic ist eine porcine Aortenwurzel. Die native Aortenklappe mit tragender Aortenwand wurde erhalten und fixiert. Der Fixationsprozess beruht auf einer Anwendung von Glutaraldehyd, die Kalzifikation der Prothese soll durch eine Behandlung mit α -Amino-Ölsäure verhindert werden. Am rechtskoronaren und nonkoronaren Sinus als auch am Einflussbereich der Prothese wurde eine Dacron-Armierung angebracht.

Die Prothese kann auf drei verschiedene Arten implantiert werden:

In Form eines kompletten Aortenwurzeleratzes wird die Aortenwurzel des Patienten durch die Bioprothese ersetzt, die Koronararterien werden reinsertiert und Bioprothese und Aorta anastomosiert. Dieses Verfahren ist zeitaufwendig, erbringt jedoch initial bessere hämodynamische Ergebnisse [6, 51].

Bei der „root-inclusion“ Technik wird die Bioprothese in die Aortenwurzel eingesetzt, lediglich die Insertionsstellen der Koronararterien werden zuvor durch den Chirurgen knopflochförmig ausgeschnitten. Die Prothese wird proximal im Bereich des Aortenannulus, distal an der Aortenwand und im Bereich der Insertion der Koronarien durch Nähte befestigt.

Im subcoronaren Einsatz werden die porcinen Koronararterieninsertionen bogenförmig aus der Prothese ausgeschnitten. Die Prothese wird in den Bereich des Anulus der Aorta eingesetzt und sowohl proximal als auch distal durch Nähte befestigt.

Folgende Vergleichsstudien wurden ausgewählt.

Kon et al [75] haben in ihrer Studie an 104 Patienten den Verlauf nach komplettem Aortenwurzelersatz beschrieben.

Bach et al [6] haben einen Vergleich zwischen komplettem Aortenwurzelersatz und subcoronarer Implantationstechnik an 500 Patienten erhoben.

In den Studien durch Kappetein et al [71] (n=280) und Baur et al [9] (n=339) wurde zumeist die subcoronare Implantationstechnik angewandt.

Die Toronto SPV Bioprothese

Die Toronto SPV ist eine native porcine Aortenklappe, die mittels Glutaraldehyd fixiert wurde. Sie wird durch porcines Aortengewebe stabilisiert. Die Einflusseite ist planar, im Bereich der Ausflusseite wurden die koronaren Sinus bogenförmig ausgeschnitten. Die tragende Aortenwand ist von Dacron bedeckt.

Die Bioprothese ist für die subcoronare Implantation bestimmt. Die Klappengröße wird an Hand der Größe des sinutubulären Überganges gewählt, falls dieser nicht größer als 10 Prozent von der Größe des Anulus aortae abweicht. Die Klappe wird proximal am Anulus als auch distal in der Aorta durch Nähte befestigt.

Die beschriebene Technik wurde in der Vergleichsstudie durch Bach et al [7] (n=577) und Dellgren et al [35] angewandt.

Die Pericarbon Freedom Stentless Prothese

Diese gerüstlose Bioprothese der dritten Generation ist aus zwei einzelnen Lappchen konstruiert. Das Grundmaterial ist Rinderperikard, synthetisches Material wurde nicht verwendet. Die Gewebefixation erfolgt ebenfalls durch Glutaraldehyd. Am Ende des Fixationsprozesses wird diese Klappe mit Homocystein-Säure behandelt. Dies soll einerseits vor einer Kalzifikation schützen, andererseits die Reste des Glutaraldehyds entfernen. Durch eine Lagerung in einer aldehydfreien Pufferlösung muss keine Spülung der Prothese vor Implantation erfolgen.

In den gewählten Vergleichsstudien wurde die Pericarbon Freedom Stentless Bioprothese auf zwei verschiedene Arten implantiert:

Beholz et al [10] implantierten die Prothese in 139 Patienten in üblicher Art und Weise mittels zweier Nahtreihen. Die proximale Naht befestigt die Prothese im LVOT. Diese wurde im Rahmen der Studie in Form einer fortlaufenden Nahttechnik versus einer Befestigung durch 18 bis 30 Einzelnähte ausgeführt. Die distale Naht befestigt die Prothese subcoronar in der Aortenwurzel. Die Prothesengröße wurde an Hand der Größe des sinutubulären Überganges gewählt.

Repossini et al [122] implantierten die Bioprothese in 65 Patienten mit einer Befestigung durch eine Nahtreihe in supraanulärer Position. Hierzu wurde die Bioprothese durch den implantierenden Chirurgen angepasst. Die Größe der Prothese wurde 2 mm größer als das Orifizium des Anulus aortae gewählt.

Für den hämodynamischen Vergleich wurde auf Grund des Patientenkollektivs und der Implantationstechnik die Studie durch Repossini et al [122] ausgewählt.

Zusätzlich soll zur Verifizierung des Einflusses der Implantationstechnik auf die Hämodynamik ein Vergleich des Studienkollektivs der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin mit dem Studienkollektiv der Klinik für kardiovaskuläre und Thoraxchirurgie der Johann Wolfgang von Goethe Universität Frankfurt/Main erfolgen. Doss et al implantierten die 3F Bioprothese in 24 Patienten. Die Klappengröße wurde an Hand des Anulus aortae angepasst. Im Falle einer Größe des Anulus zwischen zwei Klappengrößen wurde die kleinere Größe der Bioprothese implantiert. Des Weiteren wurde die Klappe zunächst invertiert und danach subanulär befestigt. Im Verlauf der Studie wurde die Position der Prothese in die supraanuläre Position variiert [38].

4.2 Diskussion zu Material und Methode

4.2.1 Demographie des Patientenkollektivs

Die Interpretation der demographischen Daten soll an Hand des Vergleiches zu den Mittelwerten aller Patienten erfolgen, die 2002 isoliert an der Aortenklappe operiert wurden. Diese wurden der BQS Bundesauswertung des entsprechenden Jahres entnommen [20].

Wie bereits in Kapitel 3.1.1 dargestellt, lag das Alter bei Eintritt in die Studie mit 73 ± 6 Jahren leicht oberhalb des Durchschnitts der BQS Daten von 67,5 Jahren. Dies ist dadurch zu begründen, dass zum Einen Patienten unterhalb des 70. Lebensjahres an der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin andere Alternativen des Aortenklappenersat-

zes wie zum Beispiel die Ross-Operation angeboten werden. Zum Anderen werden biologische Aortenklappenprothesen bevorzugt im älteren Patienten implantiert [4], da sie hier eine längere Haltbarkeit besitzen und die Risiken einer Antikoagulation vermeiden [59]. Der im Alter niedrigere Durchschnitt der BQS Daten begründet sich darin, dass hier sowohl biologische als auch mechanische Ventile Eingang finden. Mechanische Prothesen werden vordergründig für jüngere Patienten verwendet.

Bisherige Studien haben in einer Risikoanalyse bewiesen, dass das Alter des Patienten, ein Herzinfarkt in der Anamnese, ein bestehender Diabetes mellitus, eine linksventrikuläre Hypertrophie, eine KHK, ein Stadium NYHA III und IV einer bestehenden Herzinsuffizienz und das weibliche Geschlecht Risikofaktoren und Prädiktoren für eine schlechtere postoperative Prognose und eine erhöhte frühe Mortalität darstellen [71]. Die benannten Risikofaktoren zeigte auch das Patientenkollektiv der 3F-Studie. Die Verteilung der Faktoren sind vergleichbar mit der Verteilung in der BQS Auswertung (siehe Kap. 3.1.1). Sowohl in der Gruppe der Studienpatienten als auch in der BQS Auswertung befand sich die Majorität mit 71 Prozent vs. 75 Prozent in den NYHA Stadien II-III.

Das führende Vitium bei Eintritt der Patienten in die Studie war eine Aortenklappenstenose, was ebenfalls mit den Ergebnissen im bundesdeutschen Vergleich vereinbar ist. Auch die Ejektionsfraktion als Maß der Kontraktilität ist zwischen beiden Gruppen nahezu gleich (3F 63 ± 15 Prozent vs. BQS 59,2 Prozent).

Es bleibt zu schlussfolgern, dass hinsichtlich der demographischen Daten als auch der benannten präoperativen Risikofaktoren, der NYHA Stadieneinteilungen und der kardialen Befunde eine gute Korrelation zwischen den in die Studie aufgenommenen Patienten und dem bundesdeutschen Durchschnitt der isoliert an der Aortenklappe operierten Patienten besteht. Diese Kohorte wird als repräsentativ angesehen, es gab keine positive oder negative Selektion.

4.2.2 Die Nachuntersuchungen

Bei Entlassung wurden 100 Prozent der Patienten echokardiographisch untersucht. Im Zeitraum 3-6 Monate und 11-14 Monate konnten jeweils 92 Prozent der Patienten nachuntersucht werden. Unter 3.1.3 wurden die Gründe für den einzeitigen oder mehrzeitigen Verlust von insgesamt vier Patienten für die Nachuntersuchungen dargestellt. Die Nachuntersuchungen wurden somit insge-

samt zu 95 Prozent durchgeführt, dies entspricht den durch Edmunds et al geforderten Qualitätskriterien [42]. Die Ergebnisse sind als vollständig anzusehen.

Als Untersuchungsmethode der Wahl zur Evaluation der Funktion der prothetischen Herzklappe diente die transthorakale Echokardiographie. Sie stellt eine sichere, valide und breit angewandte Methode dar, die bereits in diversen Studien ihre Zuverlässigkeit bewies. Auch im Vergleich zur invasiven Herzkatheteruntersuchung konnte die Echokardiographie gute und vergleichbare Ergebnisse erzielen [8, 24, 27, 61, 121, 148].

Der Nachteil der transthorakalen Echokardiographie ist die eingeschränkte Untersuchungsqualität unter anderem bei adipösen Patienten oder bei einer COPD mit Lungenemphysem. Die Untersuchung ist oft erheblich erschwert, Messungen können unter diesen Umständen zum Teil nur unvollständig erhoben werden [94]. Dieser Limitierung war auch die 3F-Studie unterworfen, da die Patienten bei einem mittleren BMI von 27 ± 5 im Bereich des Übergewichtes lagen. Die Untersuchungsbedingungen bei Entlassung wurden zusätzlich durch Lufteinschlüsse im Mediastinum und die Druckschmerzhaftigkeit des Sternums nach Sternotomie negativ beeinflusst.

Eine Planimetrie der Öffnungsfläche der Aortenklappe, die in der Literatur nur bei guten Untersuchungsbedingungen empfohlen wird, gestaltete sich in den meisten Fällen unmöglich [19].

4.2.3 Die Bioprothese und die Implantationstechnik

Die 3F-Bioprothese besteht aus equinem Perikard. Dieses Material ist dünner bei gleichzeitig höherer Belastbarkeit im Vergleich zu bovinem oder porcinen Perikard. Hierdurch wird eine höhere Geschmeidigkeit und Biugsamkeit erreicht. In präklinischen Studien bewies die 3F Bioprothese in vitro im Vergleich zur St. Jude Medical Toronto SPV Bioprothese unter allen Testbedingungen niedrigere Druckgradienten und eine größere effektive Öffnungsfläche bei regelmäßigem Flussprofil mit geringen peripheren Wirbelbildungen [28].

In der klinischen Erprobung ermöglichte die 3F Bioprothese durch die beschriebene Flexibilität eine gute chirurgische Handhabung und Implantation [38, 41, 52, 76]. Die subcoronare Implantation der Prothese ersetzt lediglich die degenerierte Nativklappe des Patienten, die Aortenwand und die koronaren Sinus bleiben erhalten [43]. Der Anulus der Aorta wird von Kalzifikationen befreit. Die Anpassung der Prothese erfolgte an Hand des Anulus der Aorta. Eine Über- oder Unterdimensionierung der Prothese wurde hierbei strikt vermieden. Über genormte Kugelphantome wurde der Anulus ausgemessen und die Prothese entsprechender Größe eingesetzt. Dieses Vorgehen ermöglichte bei vergleichbaren Prothesen einen laminaren Blutfluss und die Druck-

gradienten über der Prothese glichen einem Homograft- oder Autograft-Implantat. Außerdem wurde somit die einwirkende Kraft auf die Nahtreihe minimiert [122]. Das Einnähen der Prothese durch eine singuläre, fortlaufende Naht senkt die Abklemmzeit der Aorta und die Bypass-Zeit des Kreislaufes [10]. Das Fehlen eines stabilisierenden Aortenwandäquivalents wie etwa bei der Medtronic Freestyle Prothese erübrigt eine Reinsertion der Koronararterien, zusätzlich wird die Dynamik der Aortenwurzel und somit die physiologische Funktion der Aorta in der Diastole bei Perikardklappen besser erhalten [68]. Der Verlust an natürlichem Gewebe ist im Vergleich zu anderen Implantationstechniken wie dem kompletten Ersatz der Aortenwurzel geringer. Das Risiko der Verletzung umgebender Strukturen z.B. dem Reizleitungssystem ist ebenfalls niedriger. Trotz der beschriebenen Flexibilität kann die 3F Bioprothese auch bei einer Erweiterung des Anulus aortae eingesetzt werden, da der Klappenring der Prothese in diesem Bereich stabilisierend wirkt.

Bei mechanischen Prothesen und gerüstgetragenen Bioprothesen wird die Öffnungs- und Schließbewegung der Segel durch die starre Bauform vorgegeben. Somit wird die funktionsbestimmende Geometrie der Prothese durch das Gerüst gewährleistet, welches die Strömung des Blutes durch die Prothese definiert (vgl. Abb. In Kap. 1.3.2).

Betrachtet man die Bildbeispiele der gerüstlosen Vergleichsprothesen, so bemerkt man, dass auch bei den bis dahin gebräuchlichen gerüstlosen Prothesen die Befestigungspunkte der Kommissuren an der Aortenwand durch das Design der Prothese vorgegeben sind. Ein Novum stellt die Befestigung der Klappensegel der 3F Prothese über Aufhängungspunkte dar, die frei an der Aortenwand adaptiert werden müssen. Die Geometrie der Prothese, die letztendlich die Hämodynamik der Prothese beeinflusst, muss somit durch den implantierenden Chirurgen bestimmt werden.

Die bereits durch Jin und Pepper [65] kritisierte Überzeugung, dass die Implantation einer gerüstlosen Bioprothese mit einer höheren Komplikationsrate und längeren Operationsdauer behaftet ist, kann auch nach Implantation dieser neuen Generation einer gerüstlosen Prothese nicht geteilt werden. Eine lange Abklemmzeit der Aorta ist ein statistisch signifikanter Risikofaktor für eine erhöhte frühe Mortalität [71]. Die mittlere Abklemmzeit der Aorta von 52 Minuten mit einer Standardabweichung von 8 Minuten in dieser Studie entspricht annähernd den publizierten Werten für die gerüstgetragenen oder mechanischen Prothesen [64, 67]. Auch im Vergleich zu anderen gerüstlosen Prothesen ist die Abklemmzeit der Aorta sehr gering. Für die Implantation der St. Jude Medical Toronto SPV Bioprothese wurden im Mittel Zeiten von 89 Minuten benötigt [11,36]. Die Freestyle Bioprothese von Medtronic Inc. wurde durch Bach et al in 95 ± 22 Minuten in der subcoronaren Technik [6] implantiert. Grubitzsch et al implantierten

die Sorin Pericarbon Freedom Prothese in 52 ± 11 Minuten [52]. Die Implantation der Sorin Pericarbon Freedom stentless Prothese durch Repossini et al mittels singulärer Nahttechnik benötigte eine mittlere Abklemmzeit der Aorta von 62 ± 18 Minuten [122]. Doss et al benötigten für die Implantation der 3F Klappe 73.8 ± 17.2 Minuten [38].

Es kann also geschlussfolgert werden, dass die 3F Bioprothese ein komplikationsarm zu implantierender Aortenklappenersatz ist, der gleichzeitig eine gute Handhabbarkeit besitzt.

Ein Nachteil der 3F Bioprothese ist dennoch die angewandte Fixation durch Glutaraldehyd. Dieses Fixationsagens ist zum Einen toxisch, zum Anderen kann es fördernd auf eine Kalzifikation der Prothese wirken [76]. Der toxische Effekt kann durch eine ausgiebige Spülung der Bioprothese vor Implantation effizient reduziert werden [26], jedoch müssen Langzeitbeobachtungen die Auswirkungen dieser gebräuchlichen Fixation auf die 3F Prothese zeigen.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Die Evaluation der Funktion einer Herzklappenprothese erfolgt, wie bereits dargestellt, an Hand verschiedener Parameter.

Am häufigsten werden transvalvuläre Druckgradienten zur Einschätzung der Funktion der Prothese herangezogen. Die Limitierung der Funktion der Bioprothese in diesem Bereich ist jedoch bereits durch ihre Größe gegeben. Im Sinne des Hagen-Poiseuilleschen Gesetzes ist die Druckdifferenz in einem zylindrischen Rohr abhängig von der vierten Potenz des Radius r des Rohres [132]. Bezogen auf die Funktion einer Herzklappe sinkt somit der mittlere systolische Gradient, in dem der Durchmesser $D = 2xr$ ansteigt. In der Literatur wurde eine Korrelation zwischen Körperoberfläche und Prothesengröße vermutet [18]. Auch im Patientengut der 3F-Studie konnte diese Korrelation belegt werden. Die Klappengröße 21 mm wurde in einen Patienten mit einer BSA von $1,5 \text{ m}^2$ implantiert, die Größe 23 mm in Patienten mit durchschnittlich $1,8 \text{ m}^2$, die Größe 25 mm in Patienten mit durchschnittlich $1,8 \text{ m}^2$ und die Größe 27 mm und 29 mm in Patienten mit einer BSA von durchschnittlich $1,9 \text{ m}^2$. Im Bereich des Herzminutenvolumens bzw. des Herzminutenvolumenindex besteht diese Korrelation jedoch nicht. Es muss theoretisch ein konstant großes Volumen durch einen unterschiedlich großen Durchmesser transportiert werden. Somit ist zu erklären, dass kleiner dimensionierte Bioprothesen einen größeren Druckgradienten aufweisen [18]. Demzufolge sollte der Operateur einerseits eine möglichst große Prothese implantieren, andererseits muss er unbedingt eine Überdimensionierung der implantierten Herzklappe vermeiden. Dies führt zu einer übermäßigen Beanspruchung der Prothese, des Anu-

lus und der Aortenwurzel, was eine Funktionseinschränkung, eine Überdehnung und einen vorzeitigen Verschleiß der Prothese bedingt. Wie bereits genannt besteht der Vorteil der Perikardklappen gegenüber den porcinen Aortenklappenprothesen in der Erhaltung der Dynamik der Aortenwurzel [68]. Der durchströmte Querschnitt kann sich somit an Belastungssituationen mit einer Steigerung des Herzzeitvolumens theoretisch besser anpassen. Da der Radius in der Gleichung des Hagen-Poiseuilleschen Gesetzes ansteigt, sinkt der Druckgradient. Des Weiteren ist das Verhältnis zwischen innerem und äußerem Diameter, also der Quotient zwischen dem zur Verfügung stehenden und dem durchströmten Querschnitt günstiger [68]. Der reine Vergleich von Druckgradienten ist somit schwierig. Einerseits normalisiert die zur Berechnung der Druckgradienten verwendete Kontinuitätsgleichung die gewonnenen Daten, andererseits steht die Information über das korrespondierende Herzzeitvolumen zum Zeitpunkt der Messung selten zur Verfügung.

Ein weiterer Parameter, der häufig zur Einschätzung der Funktion einer Herzklappenprothese genutzt wird, ist die Klappenöffnungsfläche. Auch dieser Wert muss diskutiert werden. Die statische Angabe der Klappenöffnungsfläche besagt wenig über die hämodynamische Relevanz. Ein Patient mit geringer körperlicher Belastung also geringem Herzzeitvolumen und niedrigem BMI kann bei kleiner Klappenöffnungsfläche völlig symptomfrei sein, während ein Patient mit großem Herzzeitvolumen bei gleicher Klappenöffnungsfläche bereits deutliche Symptome zeigt. Die Errechnung der effektiven Klappenöffnungsfläche unter Nutzung des Geschwindigkeits-Zeitintegrals beachtet diesen Fakt.

Erst die Kombination aus mittlerem Druckgradienten und effektiver Öffnungsfläche gibt eine Auskunft über die aktuelle Funktion der Prothese als Ventil im Strömungskreislauf. Wenn der mittlere systolische Gradient sinkt und gleichzeitig die effektive Öffnungsfläche der Bioprothese steigt, muss von einer hämodynamischen Funktionsverbesserung ausgegangen werden [9]. Der relative Stenosegrad als weiterer Parameter zur Einschätzung des Strömungsverhaltens der Bioprothese ist laut Böhmeke [19] hoch valide (Kap. 2.5.2). Nur die invasive Bestimmung der Öffnungsfläche der Aortenklappe mittels einer Herzkatheteruntersuchung besitzt eine höhere Validität zur Einschätzung einer Aortenklappenstenose.

Der weitaus wichtigste Parameter und wichtiger Indikator der Funktion der Aortenklappe im Verlauf der Zeit ist die linksventrikuläre Restitution, die am Rückgang der linksventrikulären Masse und an der Normalisierung der linksventrikulären Diameter manifestiert werden kann. Wie bereits in Kapitel 1 beschrieben, geht eine Stenose der Aortenklappe mit einer Störung der linksventrikulären Funktion und nachfolgend mit einer Hypertrophie des Herzmuskels im linksventrikulären Bereich einher. Wird die auslösende Stenose korrigiert, sollte eine Reduktion der

linksventrikulären Masse erfolgen. Dies reduziert prognostisch das Auftreten von Komplikationen und verbessert die Überlebensrate [12, 56, 77, 84, 85]. Bleibt eine signifikante Regression der Hypertrophie nach Aortenklappenersatz aus, steht dies in deutlichem Zusammenhang mit dem Auftreten systolischer und diastolischer Dysfunktion, myokardialer Ischämie, ventrikulärer Arrhythmie und plötzlichem Herztod [50, 58, 89, 102, 138].

Die ventrikuläre Restitution ist unter anderem abhängig vom implantierten Klappentyp und der verwendeten Klappengröße. Gerüstlose Bioprothesen und Homograft-Prothesen zeigen hierbei signifikante Vorteile gegenüber gerüstgetragenen und mechanischen Prothesen [69, 141, 147]. Der Einfluss der Klappengröße auf die Reduktion der linksventrikulären Masse wurde bisher nicht signifikant bewiesen [72, 101].

Somit ist das Absinken der linksventrikulären Masse als Zeichen der linksventrikulären Restitution der wichtigste prognostische Faktor zur Evaluation des Aortenklappenersatzes.

4.3.1 Entwicklung der Hämodynamik und der linksventrikulären Restitution

In dieser Studie wurden Prothesen der Größe 25 mm in 31 Prozent, 27 mm in 29 Prozent und 29 mm in 26 Prozent der Fälle genutzt. Es ist also festzustellen, dass deutlich eine Tendenz zur Implantation einer größeren Bioprothese besteht, um eine größere effektive Öffnungsfläche mit einer besseren Hämodynamik zu erreichen. Im Gegensatz dazu implantierten Doss et al in ihrem Patientenkollektiv keine 29 mm Prothese [38]. Eine Ursache hierfür wurde nicht direkt benannt, ein Einfluss der beschriebenen Implantationstechnik mit der Wahl der kleineren Prothese ist denkbar.

Nur eine 3F Prothese der Größe 21 mm wurde im Charitékollektiv implantiert. Patient Nr. 32 wog vor dem elektiven Herzklappenersatz 50 kg bei einer Körperoberfläche von 1,49 m².

Der in dieser Prothesengröße ermittelte mittlere systolische Druckgradient von 31,7 mmHg und die effektive Öffnungsfläche von 0,65 cm² erfüllen nicht die theoretisch gestellten Anforderungen an eine gebesserte Funktion der Aortenklappe. Der relative Stenosegrad der 3F-Prothese lag bei Patient Nr. 32 jedoch bei 53 Prozent und demnach unterhalb des Wertebereiches einer leichten Stenose. Auch dieser Patient betonte einen deutlichen Vorteil durch die Operation und eine Steigerung der Leistungsfähigkeit von NYHA III präoperativ auf NYHA I postoperativ. Dies korreliert mit einer Zunahme der Ejektionsfraktion von 75 Prozent präoperativ auf 83 Prozent postoperativ. Der Patient befindet sich somit weit oberhalb der in der Literatur als kritisch angegebenen Grenze einer Ejektionsfraktion von 35 Prozent [139]. Weiterhin nahm der linksventrikuläre endsystolische Diameter von 1,70 cm auf 1,43 cm ab, was auf eine gebesserte

linksventrikuläre Geometrie hinweist. Auf Grund der Fallzahl sind eine Wertung der Ergebnisse und eine statistische Aussage nicht möglich.

Generell ist festzustellen, dass die mittleren Druckgradienten unseres Patientenkollektivs im Vergleich mit den Prothesen aus nativen porcinen Aortenklappen höher ausfallen. Dies widerspricht bisherigen Studienergebnissen, die direkt postoperativ den Perikardbioprothesen eine bessere Hämodynamik bescheinigten, was sich jedoch nach einem Jahr Beobachtungszeit relativierte [68].

Die 3F Bioprothese zeigte in dieser Studie einen zu erwartenden, statistisch signifikanten Abfall der mittleren Druckgradienten im direkten Vergleich der präoperativen Werte und der Daten am Zeitpunkt 11-14 Monate (Wilcoxon-Test). Auch der Abfall der Werte im Verlauf der Zeit war bei den Prothesen der Größe 23 mm bis 29 mm statistisch signifikant (Friedman Test). Die effektive Öffnungsfläche der Aortenklappe stieg ebenfalls statistisch signifikant an. Dennoch konnten die durch Cox et al [28] beschriebenen in vitro Werte mit einer deutlichen Verbesserung der mittleren Druckgradienten als auch der effektiven Öffnungsfläche im Vergleich zur Toronto SPV Prothese sowohl in diesem Studienkollektiv als auch in Doss et al Kollektiv nicht bestätigt werden [38]. Die mittleren Druckgradienten waren in beiden Studienkollektiven höher als die Druckwerte der porcinen Referenzprothesen. Eine Angabe des Herzminutenvolumens während der Messung stand jedoch in keiner der Vergleichsstudien zur Verfügung. Vergleicht man die mittleren Druckgradienten der Perikardprothesen, so fällt auf, dass in den Klappengrößen 23 und 25 mm ähnliche Werte erreicht wurden. Im Untersuchungszeitraum 11-14 Monate nach Klappenersatz zeigte sich ein mittlerer Druckgradient der 23 mm Prothese des Charitékollektivs von $13,5 \pm 8,2$ mmHg. Doss et al beschreiben in ihrem Kollektiv einen mittleren Druckgradienten von 12,9 mmHg nach Implantation der 23 mm 3F-Klappe [38]. Die 23 mm Pericarbon Freedom Bioprothese bot einen mittleren Gradienten von 12,7 mmHg [122] und die 23 mm Toronto SPV-Bioprothese von 7,4 mmHg [7]. Die 23 mm Freestyle Prothese zeigte in der subcoronaren Implantationstechnik 8,8 mmHg [6]. Am letzten Untersuchungstermin stellte sich in der 25 mm Gruppe der Charité ein mittlerer systolischer Druckgradient von $12,5 \text{ mmHg} \pm 4 \text{ mmHg}$ dar. Nach Implantation der 25 mm 3F Bioprothese im Kollektiv von Doss et al wurde ein mittlerer Druckgradient von 9,7 mmHg beschrieben [38]. Die 25 mm Pericarbon Freedom Prothese zeigte Werte von 10,4 mmHg [122], die 25 mm Freestyle Bioprothese bot in der subkoronaren Technik 4,8 mmHg [6] und die 25 mm Toronto SPV 6,1 mmHg [7].

In der Gruppe der 27 und 29 mm Prothesen sind die Werte des Patientenkollektivs der Charité höher. Der mittlere systolische Druckgradient lag in der 27 mm Gruppe der Charité am Ende des Beobachtungszeitraumes bei $12,1 \pm 5,4$ mmHg. Der mittlere systolische Druckgradient der 27

mm Freestyle Prothese lag nach subkoronarer Implantation bei 4,9 mmHg [6], der der Pericarbon Freedom bei 6,5 mmHg [122] und der der Toronto SPV bei 4,9 mmHg [7]. Doss et al beschreiben einen mittleren Druckgradienten von 6,5 mmHg nach Implantation der 3F Klappe [38]. Die 29 mm Prothesengruppe der Charité zeigte im Durchschnitt einen mittleren systolischen Druckgradienten von $9,3 \text{ mmHg} \pm 2,5 \text{ mmHg}$. Die Vergleichswerte der 29 mm Prothesen liegen bei 4,0 mmHg für die Toronto SPV [7] und 5,0 mmHg für die Pericarbon Freedom Prothese [122]. Die Freestyle Prothese der Firma Medtronic, steht in der Größe 29 mm nicht zur Verfügung.

Die etwas höheren transvalvulären Druckgradienten der 3F Prothese beruhen am ehesten auf der tubulären Struktur der Klappe mit ihrem höheren Profil im Ausflusstrakt. Hieraus resultiert offenbar eine leichte Strömungsbeeinträchtigung. Diese Form begünstigt jedoch die Koaptation der Klappensegel, was sich in einer geringen Rate an zentralen Insuffizienzen widerspiegelte. Die etwas höheren transvalvulären Druckgradienten stellen offenbar keine hämodynamische Beeinträchtigung dar, denn der relative Stenosegrad der Prothesengrößen 23 mm bis 29 mm lag deutlich unterhalb der Wertegrenze für eine leichte Stenose der Aortenklappe. Daraus ist zu schlussfolgern, dass die Bioprothese den Blutfluss im linksventrikulären Ausflusstrakt kaum behindert.

Die linksventrikuläre Masse der Patienten des Charité-Kollektivs nahm im Verlauf statistisch signifikant ab. Der linksventrikuläre Masseindex betrug am Zeitpunkt 11-14 Monate postoperativ im Mittel $102,2 \pm 4,6 \text{ g/m}^2$. Dieser Wert erreicht annähernd physiologische Werte. Auch die linksventrikulären Diameter zeigten einen Trend zu regredienten Werten, eine statistische Signifikanz konnte nicht bewiesen werden. Die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels lag präoperativ und ein Jahr postoperativ im Mittel bei 63 Prozent. Im Literaturvergleich ergeben sich ähnliche Werte. Nach Implantation einer Freestyle Bioprothese lagen die Werte der Ejektionsfraktion präoperativ bei 55 Prozent vs. 61 Prozent postoperativ [9].

Nach gerüstlosem Aortenklappenersatz ist die Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie gegenüber anderen Bioprothesen verbessert [147]. Im Vergleich der gewählten Referenzstudien ist der linksventrikuläre Masseindex der Patienten die mit einer 3F Bioprothese an der Charité versorgt wurden mit im Mittel 102 g/m^2 nominal am geringsten. Der mittlere linksventrikuläre Masseindex der Freestyle Prothese lag nach subkoronarer Implantation bei 117 g/m^2 [6] respektive 136 g/m^2 [9] und der der Toronto SPV bei 133 g/m^2 [7]. Eine statistische Signifikanz dieser Aussage kann jedoch nicht belegt werden.

Obwohl die klinisch ermittelten hämodynamischen Parameter hinter den in vitro ermittelten hämodynamischen Parametern zurückblieben, kann somit nach ca. einem Jahr Beobachtungszeit ein Trend zur ventrikulären Restitution vermutet werden. Wann eine vollständige linksventriku-

läre Restitution zu erwarten ist, ist noch Gegenstand der Diskussion. Einige Studien besagen, dass ein Einfluss einer Prothese auf die Regression der linksventrikulären Hypertrophie bereits nach ca. einem Jahr zu erwarten ist, andere sagen aus, dass eine linksventrikuläre Restitution erst in einem Zeitraum von bis zu 5 Jahren zu erwarten ist [34, 69, 101, 125].

4.3.1.1 Störungen der hämodynamischen Prothesenfunktion

Im Vergleich der 3F Klappe mit den beschriebenen Bioprothesen muss auch auf das Klappendesign eingegangen werden. Während bei allen Vergleichsklappen die Kommissuren an einer xenogenen Aortenwand oder einem Aortenwandäquivalent stützend befestigt sind (siehe Abb.), werden die Kommissuren der 3F Klappe lediglich durch Befestigungspunkte an der nativen Aortenwand adaptiert. Die Höhe der Adaptation muss hierbei genau beachtet werden, da eine zu hohe Befestigung eine Schlussunfähigkeit der Prothese bedingen und somit höhergradige Insuffizienzen bewirken kann.

In den Nachuntersuchungen wurden neben den unter Punkt 4.4.2 diskutierten paravalvulären Leckagen lediglich triviale, zentrale Insuffizienzen der 3F Bioprothese diagnostiziert. Höhergradige Aortenklappeninsuffizienzen traten nicht auf. Das fehlende Auftreten höhergradiger zentraler Insuffizienzen beruht auf der oben beschriebenen großen Koaptationsfläche der Segel. Die geringen zentralen Insuffizienzen sind als physiologisch anzusehen und zeigten bei fehlender Progression keine hämodynamische Relevanz. Somit bestand in keinem Fall die Indikation zur erneuten operativen Intervention an der Bioprothese.

Im Gegensatz hierzu beschrieben Bach et al [6] nach Implantation der Freestyle Prothese eine höhergradige Aortenklappeninsuffizienz nach subkoronarer Implantation in 18,6 Prozent der Fälle. Ebenfalls bemerkenswert ist eine Verschlechterung des Insuffizienzgrades in 16,4 Prozent der Fälle nach subkoronarer Implantation. Ein Vorteil des hohen Profils der 3F Klappe kann somit vermutet werden.

Doss et al [38] berichten über eine moderate Aorteninsuffizienz I-II° in 8 Prozent der Fälle nach Implantation der 3F-Bioprothese. Eine therapeutische Konsequenz wurde nicht benannt. Als Ursache für die im Kollektiv Doss et al beschriebenen moderaten Aortenklappeninsuffizienzen kann ebenfalls die geschilderte modifizierte Implantationstechnik diskutiert werden. Von einer definitiven Aussage sollte jedoch wie bereits benannt auf Grund der geringen Fallzahlen Abstand genommen werden.

Eine leichte Aortenklappeninsuffizienz bis Grad I ist nach Aortenklappenersatz kein untypischer Untersuchungsbefund und wird auch in anderen Studien beschrieben [39, 63].

Vergleicht man die Ergebnisse der Perikardklappen (Pericarbon Freedom Stentless, 3F) mit den porcinen Bioprothesen (Toronto SPV, Medtronic Freestyle), so stellt man fest, dass in der Gruppe der Perikardprothesen weniger häufig höhergradige, zentrale Insuffizienzen beschrieben wurden. Die Freestyle Bioprothese zeigte in der Studie durch Baur et al [9] nach subkoronarer Implantation bei Entlassung der Patienten eine Aortenklappeninsuffizienz Grad II in 0,9 Prozent der Fälle. Ein Jahr postoperativ reduzierte sich die Anzahl auf 0,4 Prozent mit einer Insuffizienz Grad II. Dellgren et al [35] ermittelten über einen Beobachtungszeitraum eines Jahres einen Anstieg der Aortenklappeninsuffizienzen Grad II von 0 Prozent bei Entlassung auf 1 Prozent 1 Jahr nach Implantation einer Toronto SPV Prothese. Diese Beobachtung wird unterstützt durch eine Langzeitstudie, die auf eine Dilatation der Aortenwurzel mit nachfolgender Insuffizienz nach Implantation einer Toronto SPV Prothese in subkoronarer Position hinwies [30]. Bach et al [7] berichten über eine milde Insuffizienz in 5,1 Prozent, eine moderate Insuffizienz in 1,2 Prozent und eine schwere Insuffizienz in 0,2 Prozent nach Implantation einer Toronto SPV Prothese. Nach Implantation einer Pericarbon Freedom Bioprothese wiesen Repossini et al [122] auf eine Aortenklappeninsuffizienz Grad 0-I bei Entlassung in 6 Prozent hin. Nach 6 Monaten sank diese Anzahl auf 1,5 Prozent. Insuffizienzen Grad II wurden nicht beobachtet. Auf Grund der bereits benannten besseren Erhaltung der Dynamik der Aortenwurzel erscheint der Klappenschluss bei Perikardprothesen insgesamt sicherer zu funktionieren.

4.3.2 Entwicklung des klinischen Verlaufs der Patienten

Im Erhebungszeitraum 11-14 Monate befanden sich 89 Prozent Patienten in den NYHA-Stadien I und II, was einer geringen Einschränkung der Belastbarkeit durch die Grunderkrankung entspricht. Ein Patient gab eine eingeschränkte Belastbarkeit im Sinne einer NYHA III Klassifikation an, die durch pulmonale Komorbiditäten im Sinne eines ausgeprägten Emphysems bei COPD bedingt war. In keinem Fall wurde eine Verschlechterung des NYHA-Stadiums diagnostiziert. Es kann geschlussfolgert werden, dass im Patientenkollektiv von einer Steigerung der Belastbarkeit und demzufolge einer Verbesserung der Lebensqualität ausgegangen werden kann. Dies bestätigten alle Patienten auf direkte Nachfrage im Erhebungszeitraum 11-14 Monate. Diese Ergebnisse korrelieren mit vergleichbaren Erhebungen anderer Bioprothesen [97, 151].

4.3.3 Entwicklung des Herzrhythmus

Neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen wie zum Beispiel Überleitungsstörungen im Sinne persistierender AV-Blockierungen sind eine mögliche Komplikation nach einem Herzklappenersatz [95].

Nach Implantation einer Freestyle-Prothese kam es in 4 Prozent der Patienten zu einem neuen AV-Block, 2 Prozent der Patienten benötigten einen Herzschrittmacher [71].

In einer Studie durch Mohr et al, in der die Toronto SPV Bioprothese evaluiert wurde, zeigten 21 Prozent der Patienten einen postoperativ neu aufgetretenen AV-Block. In 3 Prozent der Patienten wurde ein permanenter Herzschrittmacher auf Grund eines AV-Blocks dritten Grades implantiert [97].

In einer Erhebung durch Dellgren et al benötigten 4,7 Prozent der Patienten einen permanenten Herzschrittmacher nach Implantation einer Toronto SPV Bioprothese [35].

Auch nach Implantation einer Sorin Pericarbon Freedom Bioprothese durch Repossini et al wurde in 1,5 Prozent der Patienten ein Herzschrittmacher auf Grund eines höhergradigen postoperativen AV-Blocks implantiert [122].

In unserer Studie zeigte präoperativ kein Patient einen AV-Block. Postoperativ boten 6 Prozent der Patienten einen neu aufgetretenen AV-Block ersten Grades. Höhergradige AV-Blockierungen mit der Notwendigkeit der Implantation eines Herzschrittmachers wurden nicht beobachtet. Im Verlauf zeigte sich ein Rückgang der Patienten mit AV-Block Grad I auf 3 Prozent.

Die im Vergleich deutlich geringere Rate an höhergradigen AV-Blöcken mit der Notwendigkeit der Anlage eines Herzschrittmachers in der Gruppe der 3F Patienten untermauert die postulierte Hypothese der erleichterten Implantation dieser gerüstlosen Prothese.

4.4 Diskussion der Komplikationen

4.4.1 Mortalität

Im direkten Vergleich der Studien stellte sich eine Gesamtmortalität von 3 Prozent in der 3F Studie bei analogen präoperativen Risikofaktoren der einzelnen Patientenkollektive als gering heraus. Ebenso befindet sich eine statistisch errechnete Einjahres-Überlebensrate von $96,9 \pm 2,9$ Prozent in den in der Literatur als normal benannten Bereichen.

In den BQS Daten des Jahres 2002 wurde eine 30 Tage Letalität von 3,6 Prozent nach erster Operation mit isoliertem Aortenklappenersatz dargestellt [20]. Auch in der Literatur wird eine 30 Tage Letalität von 4,3 Prozent im Falle eines Ersteingriffes an der Aortenklappe ohne weitere Prozeduren wie eine Bypass-Anlage etc. beschrieben [5].

In weiteren Studien wurden Mortalitätsraten von 3,9 bis 9,6 Prozent nach Implantation einer gerüstlosen porcinen Bioprothese benannt [35, 71, 75, 97]. Nach Implantation einer gerüstlosen perikardialen Prothese traten Mortalitätsraten von 1,5 bis 5,0 Prozent auf [10,122].

Doss et al beschrieben eine Mortalitätsrate von 4 Prozent nach Implantation einer 3F Bioprothese. Die benannte Ursache war ein rupturiertes abdominales Aortenaneurysma [38].

In dieser Studie wurde eine 30 Tage Letalität im Sinne Edmunds [42] von 0 Prozent erarbeitet. Dies liegt somit innerhalb der geforderten Norm und unterschreitet die in der BQS Auswertung und in der Literatur beschriebenen Werte.

Da eine Autopsie des verstorbenen Patienten aus Gründen, die unter 3.1.6 dargestellt wurden, nicht möglich war, konnte keine kausale Klärung der Beteiligung der Bioprothese an der Todesursache herbeigeführt werden. Diagnostische Hinweise auf eine Affektion der Prothese bestanden jedoch nicht.

Bei vergleichbaren Studienkollektiven in Bezug auf die Risikofaktoren und Begleitmorbiditäten stellt sich im Gesamtüberblick der benannten Studien die Mortalitätsrate nach Implantation einer 3F Bioprothese vergleichsweise gering dar. Auch die in der BQS Auswertung geforderten Referenzbereiche werden deutlich unterschritten. Dies unterstützt die These einer sicheren Implantation und guten Funktion.

4.4.2 Morbidität

- Strukturelle Dysfunktion der Bioprothese

Im Beobachtungszeitraum dieser Studie wurde in keinem Fall eine strukturell bedingte Dysfunktion der Bioprothese beobachtet, was die Hypothese der sicheren Funktionsfähigkeit der Prothese unterstützt.

- Nichtstrukturelle Dysfunktion der Bioprothese

Insgesamt 9 Prozent der Patienten zeigten eine nichtstrukturelle Dysfunktion der Prothese im Sinne eines paravalvulären Lecks. Im Fall des Patienten 19 kann die paravalvuläre Regurgitation als Folge einer Reanimation innerhalb 6 Wochen nach Implantation vermutet werden. Patient 3 zeigte das paravalvuläre Leck zuerst am Zeitpunkt 11-14 Monate. In der Literatur wird bei einem Auftreten eines paravalvulären Lecks später als 6 Monate nach der Operation eine Endocarditis als häufigste Ursache angesehen [79], hierfür bot der Patient keinerlei Anhalt. Patient 31 zeigte das paravalvuläre Leck bereits bei der ersten Nachuntersuchung direkt postoperativ. Als Ursache wird in der Literatur meist eine minimale Nahtinsuffizienz angesehen [79]. Keiner der Patienten zeigte die beschriebenen Symptome durch ein relevantes paravalvuläres Leck im Sinne einer Belastungsinsuffizienz, Schwindel, Luftnot und eine hämolytische Anämie, die diese Symptome zum Teil bedingt [79, 99]. In der echokardiographischen Messung der betroffenen Patienten zeigte sich der Insuffizienzjet trivial, hämodynamisch nicht wirksam und kaum messbar. Auf Grund einer guten kardialen Funktion, einer guten Belastbarkeit der Patienten im Sinne eines NYHA-Stadium I-II und dem Fehlen klinischer Symptome als auch dem Fehlen einer Progredienz der Insuffizienz bestand keine Indikation zu einer Reoperation mit Korrektur des Defektes.

Ein paravalvuläres Leck ist keine unübliche Komplikation nach Aortenklappenersatz. In der Literatur werden Häufigkeiten zwischen 2 und 17 Prozent angegeben [99]. Die Häufigkeit von klinisch relevanten Leckagen wird mit einer Häufigkeit von 3 bis 12,5 Prozent beschrieben [80]. Als Risikofaktoren werden Verkalkungen des Anulus aortae, Infektionen der Nativklappe, Größe und Art der implantierten Prothese und die Nahttechnik angegeben [99]. Die Verkalkung des Anulus aortae als Risikofaktor zeigten alle betroffenen Patienten, eine Infektion der Nativklappe bestand in keinem Fall. Bei dem Auftreten von paravalvulären Leckagen muss der Einfluss einer singulären Naht zur Befestigung einer gerüstlosen Bioprothese bedacht werden. Repossini et al

implantierten und befestigten die Pericarbon Freedom Stentless Bioprothese ebenfalls durch eine Nahtreihe und berichteten keinerlei paravalvuläre Leckagen [122] während Doss et al in 5 Prozent der Fälle nach Implantation einer 3F Bioprothese ein paravalvuläres Leck berichteten [38].

Im Kollektiv der Charité erscheint somit die Häufigkeit des Auftretens von trivialen, paravalvulären Leckagen nicht höher als die in der Literatur als üblich geltenden Zahlen.

- Thrombose der Prothese, Thrombembolie und Blutungsereignisse

Die häufigsten und klinisch bedeutsamsten Langzeitkomplikationen nach einem Herzklappenersatz sind Blutungsereignisse und Embolien [73].

Im Rahmen des Untersuchungszeitraumes bis 11-14 Monate nach Operation konnte keine Thrombose der Prothese beobachtet werden. Jedoch konnte im Fall Patient 33, der einen zerebrovaskulären Infarkt der A. cerebri posterior erlitt, nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die Ursache der Thrombembolie von der 3F Prothese ausging, obwohl hierfür keinerlei Hinweise vorlagen.

Kumulativ entwickelten drei Patienten während des Beobachtungszeitraumes eine zentrale Thrombembolie, davon entfallen 3 Prozent auf den primären Klinikaufenthalt. Bei Patient 24 trat eine periphere Embolie auf. In diesem Fall bestand eine schwere Arteriosklerose mit Diagnose einer schweren PAVK und ein intermittierendes Vorhofflimmern. Als thrombogener Fokus wurde ein Thrombus im linken Herzhohr angegeben. Als Ursache für Patient 19 wurde ebenfalls ein Spontankontrast im Vorhofbereich als möglicher Ursprung eines Thrombus diskutiert. Im Fall Patient 33 wurde ein paroxysmales Vorhofflimmern als Thrombogenese in Betracht gezogen.

In den BQS Daten 2002 wurde ein zerebrovaskuläres Ereignis nach isoliertem Aortenklappenersatz als Ersteingriff in 3 Prozent der Fälle beschrieben. Die Beobachtungszeit der BQS Auswertung beläuft sich auf den Klinikaufenthalt. Die 3 Prozent der Fälle während des Primäraufenthaltes in dieser Studie lagen somit innerhalb der in der BQS Auswertung dargestellten Häufigkeit. Jedoch betrifft die BQS Auswertung sowohl mechanische als auch biologische Prothesen. In der Literatur ist für gerüstlose Bioprothesen eine Ereignisfreiheit für Thrombembolien von 97 Prozent im Verlauf beschrieben [2, 87, 105].

Die beobachteten thrombembolischen Komplikationen erscheinen im Vergleich somit eher hoch. Jedoch muss betont werden, dass hier alle aufgetretenen Thrombembolien ungeachtet der diskutierten Ursachen betrachtet wurden und die Thrombose der Prothese sowie die Prothese als

thrombogener Fokus in allen Fällen nur in Betracht gezogen wurde und keinesfalls von gesicherten Ereignissen ausgegangen werden kann. Jeder der benannten Patienten zeigte an jedem Untersuchungszeitpunkt eine zarte Bioprothese ohne strukturelle Auffälligkeiten mit regelrechter Funktion.

Ein Vorteil des biologischen Aortenklappenersatzes ist, dass eine Antikoagulation u.a. durch Coumarinderivate nicht notwendig ist, da statistisch kein Vorteil gegenüber einer Gerinnungskontrolle durch Applikation von Acetylsalicylsäure besteht [49]. Diesen Vorzug bietet auch die 3F-Bioprothese. Die Patienten konnten postoperativ vor Entlassung aus der stationären Behandlung zu 83 Prozent auf eine Thrombozytenaggregationshemmung durch Acetylsalicylsäure eingestellt werden. Kein Patient benötigte auf Grund der Bioprothese eine Antikoagulation. In keinem Fall kam es unter der medikamentösen Kontrolle der Gerinnung zu späten Blutungsereignissen. Direkt nach Implantation der Bioprothese bot Patient 33 einen revisionsbedürftigen Perikarderguss. Hierbei wurden auch einige Koagel ausgeräumt. Ob diese von der Primäroperation stammen oder durch eine Nachblutung entstanden, kann im Nachhinein nicht differenziert werden. Die Rate an frühen Blutungsereignissen innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation beträgt somit 3 Prozent. Im Vergleich berichtet Kappetein et al über Blutungen bei 1,8 Prozent der Patienten nach Implantation der Medtronic Freestyle im Sinne einer direkt postoperativen Nachblutung [71]. Mohr et al berichten über 5 Prozent Blutungsereignisse direkt nach Implantation einer Toronto SPV [97]; alle Ereignisse führten zur Rethorakotomie. Im Vergleich kam es somit nach Implantation einer 3F Prothese nicht zu vermehrten Nachblutungen.

- Prothesenendokarditis

Im Rahmen dieses Beobachtungszeitraumes entstand keine Prothesenendokarditis.

Bei dem Vorhandensein einer künstlichen Herzklappe besteht eine große Prädisposition zur Entstehung einer Endokarditis. Im akuten Verlauf unterliegt diese Erkrankung einer Mortalität von 20-40 Prozent der erkrankten Patienten [92]. Die Häufigkeit wird in Übersichtsarbeiten mit ca. 0,6 Prozent angegeben [73]. Die Tatsache, dass keiner der Patienten nach Implantation einer 3F Bioprothese eine Endokarditis entwickelte, unterstützt als weiterer Fakt die Sicherheit der 3F Bioprothese.

- Weitere Komplikationen

In unserem Patientenkollektiv kam es zu keinen weiteren prothesenassoziierten Komplikationen.

4.5 Limitierung der Studie

Die Homogenität und Vollständigkeit der präoperativen Daten war wechselhaft und zum Teil unvollständig, da die Patienten aus verschiedenen externen Häusern zugewiesen wurden. Die präoperativen Echokardiographieuntersuchungen wurden somit ebenfalls von mehreren unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt, was die direkte Vergleichbarkeit in diesem Untersuchungsintervall einschränkt.

In den Nachuntersuchungen wurde die Majorität der sonographischen Daten von einem Untersucher erhoben. Insgesamt waren 3 Untersucher an der Erhebung beteiligt. Die Konsistenz der Daten bezüglich der einzelnen Patienten war aus unter 4.2.2 genannten Gründen nicht immer gegeben.

Eine Studienpopulationsgröße von 35 Patienten limitiert die statistische Aussagekraft der Daten.

5 Zusammenfassung

Erkrankungen der Aortenklappe waren und sind aktuell hoch inzidente Erkrankungen in der Bevölkerung. Als kausaler Therapieansatz hat sich der Ersatz der erkrankten Aortenklappe zu einer Erfolgsgeschichte entwickelt. Der Herzchirurg ist heute in der Lage, seinem Patienten eine evidenzgesicherte, an seine Erkrankung und seinen Lebensstil adaptierte Therapie anzubieten. Die ATS Medical Modell 3F ist eine neue gerüstlose Aortenklappenprothese der dritten Generation. Innerhalb einer nicht randomisierten, prospektiven Studie wurden von März 2002 bis Oktober 2003 insgesamt 35 Patienten im Durchschnittsalter von 73 ± 6 Jahren erstmals mit diesem neuen gerüstlosen Aortenklappenersatz therapiert. Nachuntersuchungen erfolgten direkt postoperativ (Tag 2 bis 5) und im Zeitraum 3-6 und 11-14 Monate nach Operation. Präoperativ befanden sich 77 Prozent der Patienten in NYHA Klasse III-IV und zeigten im Überblick einen mittleren systolischen Druckgradienten von 58 ± 15 mmHg. In dieser Studie wurden Prothesen der Größe 25 mm in 31 Prozent, 27 mm in 29 Prozent und 29 mm in 26 Prozent der Patienten innerhalb einer Abklemmzeit der Aorta von 52 ± 8 Minuten (ohne zusätzliche Prozeduren) subcoronar implantiert. Es gab keine perioperativen Todesfälle und keine schweren intraoperativen Komplikationen. Im postoperativen Verlauf verbesserten sich die Parameter der Hämodynamik für die Klappengrößen 23 bis 29 mm statistisch signifikant. Es konnten im Überblick ein um den Faktor 5 gesenkter mittlerer Druckgradient von 12 mmHg, eine Verdopplung der effektiven Öffnungsfläche auf $1,46 \text{ cm}^2$ und ein Rückgang des linksventrikulären Masseindex auf 102 g/m^2 , also in physiologische Wertebereiche festgestellt werden. Somit besteht ebenfalls ein Trend zur linksventrikulären Restitution. Die Majorität von 89 Prozent der Patienten befand sich postoperativ in NYHA Klasse I-II. In keinem Fall war eine Reoperation auf Grund einer Fehlfunktion der Prothese nötig. Die Mortalität und Morbidität befanden sich in den in der Literatur als normal beschriebenen Grenzen. Durch ihre Flexibilität resultierend aus dem neuen Ansatz in der Konstruktion, ist die 3F-Prothese leicht zu implantieren. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationsarm und alle Patienten bestätigten einen Gewinn an Lebensqualität. Eine Verbesserung der Hämodynamik gegenüber anderen gerüstlosen Bioprothesen, die in vitro vermutet wurde, konnte innerhalb des Studienkollektivs der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin jedoch nicht bewiesen werden. Zusätzlich zu dem Gewinn an Lebensqualität bezeichneten Kon et al als Ziel nach Aortenklappenersatz die Anpassung der Lebenserwartung an die eines Gleichaltrigen ohne Erkrankung der Aortenklappe. Ob die 3F Bioprothese diese Erwartung erfüllen kann, muss in weiteren Langzeitstudien erarbeitet werden.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Acar J, Elias J, Luxereau P. Aortic stenosis and mixed aortic valve disease. In: Acar J, Bodnar E, eds. Textbook of acquired heart valve disease. Volume I. London: ICR Publishers 1995; 454–86
- 2 Akar AR, Szafranek A, Alexiou C, Janas R, Jasinski MJ, Swanevelter J, Sosnowski AW. Use of stentless xenografts in the aortic position: determinants of early and late outcome. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1450-7
- 3 Anttila V, Heikkinen J, Biancari F. A retrospective comparative study of aortic valve replacement with St. Jude Medical and Medtronic-Hall prostheses: a 20-year follow-up study. *Scand Cardiovasc J* 2002; 36: 53–9
- 4 Asimakopoulos G, Edwards MB, Taylor KM. Aortic valve replacement in patients 80 years of age and older: survival and cause of death based on 1100 cases: collective results from the UK Heart Valve Registry. *Circulation* 1997; 96: 3403–8
- 5 Astor BC, Kaczmarek RG, Hefflin B, Daley WR. Mortality after aortic valve replacement: results from a nationally representative database. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1939-45
- 6 Bach DS, Cartier PC, Kon ND. Impact of implant technique following freestyle stentless aortic valve replacement, *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1107-14
- 7 Bach DS, Tirone D, Magdi Y, Pepper J. Hemodynamics and left ventricular mass regression following implantation of the Toronto SPV stentless porcine valve. *Am J Cardiol* 1998; 82:1214-9
- 8 Baumgartner H, Khan S, DeRobertis M, Czer L, Maurer G. Discrepancies between Doppler and catheter gradients in aortic prosthetic valves in vitro. A manifestation of localized gradients and pressure recovery. *Circulation* 1990; 82: 1467-75
- 9 Baur et al, Echocardiographic parameters of the Freestyle stentless bioprosthesis in aortic position: The European Experience. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 729-35
- 10 Beholz S, Grubitzsch H, Dushe S, Liu J, Dohmen P, Konertz W. Impact of implantation technique on hemodynamic results of the Pericarbon Freedom stentless valve. *Thorac cardiovasc Surg* 2005; 53: 212-216
- 11 Berg GA, McLaughlin KE, Akar R, Pathi V, MacArthur KJ. A three year experience with the Toronto stentless porcine valve, *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 4:138-45
- 12 Bikkina M, Levy D, Evans JC. Left ventricular mass and the risk of stroke in an elderly cohort: The Framingham heart study. *JAMA* 1994; 272: 33-6

- 13 Blot WJ, Ibrahim MA, Ivey TD, Twenty-five-year experience with the Björk-Shiley convexoconcave heart valve, *Circulation* 2005; 111: 2850-7
- 14 Bodnar E, Mechanical heart valves. In: Acar J, Bodnar E, eds.: *Textbook of acquired heart valve disease*. Volume II. London: ICR Publishers 1995; 965–1001
- 15 Bonow RO, Carabello B, de Leon AC. ACC/AHA 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; 98: 1949–84
- 16 Borst HG, Klinner W, Oelert H, Kirschnersche allgemeine und spezielle Operationslehre, Band 6, Teil 2, *Herzchirurgie*, 2. Auflage, Springer- Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1991
- 17 Bortolotti U, Milano A, Mossuto E. The risk of reoperation in patients with bioprosthetic valves. *J Card Surg* 1991; 6(Suppl IV): 638-43
- 18 Botzenhardt F, Die hämodynamische und klinische Funktion der Medtronic Mosaik Bioprothese in Aortenposition, *Dissertationsschrift, Ludwig-Maximilians-Universität München*, 2003
- 19 Böhmeke T, *Checkliste Echokardiographie*, 3. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2001
- 20 BQS-Bundesauswertung des Jahres 2002, Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH 2003
- 21 Braun J, Renz-Polster H, *Basislehrbuch der Inneren Medizin*, 2. Auflage, Urban und Fischer Verlag, München, Jena, 2001
- 22 Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 398-402
- 23 Casselmann FP, Bots ML, van Lommel W, Knaepen PJ, Lensen R, Vermeulen FEE. Repeated thromboembolic and bleeding events after mechanical aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1172–80
- 24 Chambers J, Cross J, Deverall P, Sowton E. Echocardiographic description of the CarboMedics bileaflet prosthetic heart valve. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21(2): 398-405
- 25 Chambers JB, *Echokardiographie, Klinischer Atlas*, Deutscher Ärzteverlag, Köln, 1996
- 26 Cheng S, Shi Y, Liang W, Li W. Study of cytotoxicity of bioprosthetic heart valve material and its store solution. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi* 1999; 16(3): 271-4, 294

- 27 Cooper DM et al. Evaluation of normal prosthetic valve function by Doppler echocardiography. *Am Heart J* 1987; 114(3): 576-82
- 28 Cox JL, Ad N, Myers K, Garb M, Quijano RC. Tubular heart valves: a new tissue prosthesis design-preclinical evaluation of the 3F aortic bioprosthesis, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130(2): 520-7
- 29 Danton MH, Sarsam MA, Byrne JG, Campbell NS, Jones JM, Campalani G. Clinical and hemodynamic performance of the Toronto SPV Bioprosthesis. *J Heart Valve Dis* 2000; 9: 644-52
- 30 David TE. Dilatation of sinotubular junction: SPV Bioprosthesis, Presentation at 81st annual AATS Plenary Scientific Session, San Diego, CA, May 2001
- 31 David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 617-622
- 32 David TE, Puschmann R, Ivanov J. Aortic valve replacement with stentless and stented porcine valves: a case match study. *J thorac Cardiovasc surg* 1998; 116(2): 236-41
- 33 David TE, Pollick C, Bos J. Aortic valve replacement with stentless porcine aortic Bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 113-8
- 34 De Paulis R et al. Regression of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement for aortic stenosis with different valve substitutes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 590
- 35 Dellgren G, Feindel CM, Bos J, Ivanov J, David TE. Aortic valve replacement with the Toronto SPV: long-term clinical and hemodynamic results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 698-702
- 36 Del Rizzo DF, Goldman BS, David TE. Aortic valve replacement with a stentless porcine bioprosthesis: multicenter trial. Canadian Investigators of the Toronto SPV Valve Trial. *Can J Cardiol* 1995; 11(7): 597-603
- 37 Denecke H, Reichart B, Muhr G. Saegesser Spezielle chirurgische Therapie. 11. Auflage, Verlag Hans Huber, 1996
- 38 Doss M et al. Aortic leaflet replacement with the new 3F stentless aortic Bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(2): 682-5, discussion 685
- 39 Dossche K, Vanermen H, Wellens F. Free-hand sewn allografts, stentless (Prima Edwards) and stented (CESA) porcine Bioprosthesis. A comparative hemodynamic study. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1995; 9: 562-7
- 40 Doty DB, Cardiac surgery- operative technique, Mosby- Year Book, Inc., 1997

- 41 Eckstein FS et al. Early clinical experience with a new tubular equine pericardial stentless aortic valve. *Heart Surg Forum* 2004; 7(5): E498-502
- 42 Edmunds LH, Clark RE, Cohn LH, Grunkemeier GL, Miller DC, Weisel RD. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. *Annals of Thoracic Surgery* 1996, 62(3): 932-5
- 43 Ennker J, Rosendahl U, Ennker IC, Bauer S, Florath I. Risk in elderly patients after stentless versus stented aortic valve surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2003; 11: 37-41
- 44 Flachskampf A, *Kursbuch der Echokardiographie*, 1. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 2001
- 45 Florath I, Rosendahl U, Mortasawi A. Current determinants of operative mortality in 1400 patients requiring aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 75–83
- 46 Fölsch UR, Kochsiek K, Schmidt RF, *Pathophysiologie*, Springer Verlag, 2000
- 47 Franke U; Wahlers T, *Patientenadaptierte chirurgische Therapie von Aortenklappenfehlern*, *Dtsch Ärzteblatt* 2004; 101: 1092-1098
- 48 Geißler HJ, Schlensak C, Südkamp M, Beyersdorf F. Herzklappenchirurgie heute: Indikationsstellung, OP-Technik und ausgewählte Aspekte der Nachsorge bei erworbenen Herzklappenvitien. *Dtsch Arzteblatt* 2009; 106(13): 224–34
- 49 Gherli T, Colli A, Fragnito C. Comparing Warfarin with Aspirin after biological aortic valve replacement- a prospective study. *Circulation* 2004; 110: 496-500
- 50 Gonzalez-Juanatey JR, Garcia-Acuna JM, Fernandez MV, Influence of the size of aortic valve prostheses on hemodynamics and change in left ventricular mass: implications for the surgical management of aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 273-80
- 51 Greve HH, Farah I, Everlin M. Comparison of three different types of stentless valves: full root or subcoronary. *Ann Thorac Surg* 2001, 71: 293-296
- 52 Grubitzsch H, Linneweber J, Kossagk C, Sanli E, Beholz S, Konertz WF. Aortic valve replacement with new-generation stentless pericardial valves: short-term clinical and hemodynamic results. *J Heart Valve Dis* 2005; 14(5): 623-9
- 53 Guerrieri WL, Choudhary BP, Abu-Omar Y, Taggart DP. Solid and gaseous cerebral microembolization after biologic and mechanical aortic valve replacement: Investigation with multirange and multifrequency transcranial Doppler ultrasound. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135(3): 512-20
- 54 Harms V. *Biomathematik, Statistik, Dokumentation*. 5. Auflage, Harms Verlag, Kiel 1988

- 55 Hausmann B, Nellessen U, Hofig M. Flexible aortic valve prostheses: long term functional results with porcine bioprostheses without mechanical commissure stent and aortic homografts. *Z Kardiol* 1991; 80: 51-8
- 56 He GW, Grunkemeier GL, Gately HL. Up to thirty year survival after aortic valve replacement in small aortic root. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1056-62
- 57 Herold G. *Innere Medizin*. Köln, 2005
- 58 Hoffmann A, Burckhard D. Patients at risk for cardiac death late after aortic valve replacement. *Am Heart J* 1990; 120: 1142-7
- 59 Holper K, Wottke M, Lewe T. Bioprosthetic and mechanical valves in the elderly: benefits and risks. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 443-6
- 60 Horstkotte D, Pieper C, Schulte HD, Thrombosierung prothetischer Herzklappen: Diagnostik und Management, *Z Kardiol* 1998; 87: 20-32
- 61 Ihlen H et al. Hemodynamic evaluation of the CarboMedics prosthetic heart valve in the aortic position: comparison of noninvasive and invasive techniques. *Am Heart J* 1992; 123(1): 151-9
- 62 Jamieson WER, Lichtenstein SV. Cardiac valvular replacement devices: residual problems and innovative investigative technologies. In: Szabo Z, Lewis JE, Fantini GA, Savalgi RS, eds.: *Surgical technology international VII*. San Francisco: Universal Medical Press 1998; 229-248
- 63 Jin XY, Dhital K, Bhattacharya K. Fifth-Year Hemodynamic Performance of the Prima Stentless Aortic Valve. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 805-9
- 64 Jin XY, Gibson DG, Yacoub MH, Pepper JR. Perioperative assessment of aortic homograft, Toronto stentless valve, and stented valve in the aortic position. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 395-401
- 65 Jin XY, Pepper JR. Do stentless valves make a difference? *Eur J CardioThorac Surg* 2002; 22: 95-100
- 66 Jin XY, Westaby S. Aortic root geometry and stentless porcine valve competence. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 11: 145-55
- 67 Jin XY, Westaby S. In vivo hemodynamic characteristics of porcine stentless aortic valves. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 13: 67-74
- 68 Jin XY, Westaby S. Pericardial and porcine stentless aortic valves: are they hemodynamically different? *Ann Thorac Surg* 2001,71: 311-4

- 69 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; 62(3): 683-90
- 70 Kalmar P, Irrgang E. Cardiac surgery in Germany during 2001: a report by the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 50: 30-5
- 71 Kappetein AP et al. Outcome and follow-up of aortic valve replacement with the Freestyle stentless bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 601-8
- 72 KE Sim, TA Orszulak, HV Schaff, C Shub. Influence of prosthesis size on change in left ventricular mass following aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8(6): 293-7
- 73 Khan SS, Trento A, De Robertis M. Twenty year comparison of tissue and mechanical valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 257-269
- 74 Kon ND, Adair SM, Kitzman DW. Comparison of results using the Freestyle stentless porcine aortic root bioprosthesis with the cryopreserved aortic allograft, in HA Huysmans, TE David and S Westaby, Editors, *Stentless bioprosthesis* (2nd ed.), 1999, Isis Medical Media, Oxford, United Kingdom, 127-33
- 75 Kon ND, Robert RD, Adair SM, Kitzman DW, Cordell AR. Eight-year results of aortic root replacement with the freestyle stentless porcine aortic root Bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2002; 73(6): 1817-21
- 76 Konertz WF. Stentless aortic xenograft heart valves. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2003;11(1): 1-2
- 77 Koren MJ, Devereux RB, Casale PN. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in men and women with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-52
- 78 Krahwinkel W, Moltzahl S, Zeydabadinejad M, *Echokardiographie der künstlichen Herzklappen*, Georg Thieme Verlag, 1995
- 79 Kunert M., Ulbricht L.J., *Praktische Echokardiographie*, 1. Auflage 2003, Deutscher Ärzte-Verlag GmbH
- 80 Latson CA. Transcatheter closure of paraprosthetic valve leaks after surgical mitral and aortic valve replacements. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7(5): 507-14
- 81 Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie: Aortenklappe. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 011/004; 2001.
- 82 Levine MN, Raskob G, Landefeld S. Hemorrhage complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001; 119: 108-21

- 83 Levy D, Garrison RJ, Savage DD. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort: the Framingham heart study. *Ann Intern Med* 1989; 110: 101-7
- 84 Levy D, Garrison RJ, Savage DD. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6
- 85 Liao Y, Cooper RS, Mc Gee DL. The relative effects of left ventricular hypertrophy, coronary artery disease and ventricular dysfunction on survival among black adults. *JAMA* 1995; 273: 1592-7
- 86 Linden PA, Cohn LH. Medium-term follow up of pulmonary autograft aortic valve replacement: technical advances and echocardiographic follow up. *J Heart Valve Dis* 2001; 10: 35-42
- 87 Luciani GB, Auriemma S, Casali G, Barozzi L, Lamascese N, Mazzucco A. Experience with stentless aortic xenografts. *J Heart Valve Dis* 2000; 9(6): 794-800
- 88 Lund O. Valve replacement for aortic stenosis: the curative potential of early operation. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 40: 1-137
- 89 Lund O, Jensen FT. Functional status and left ventricular performance late after valve replacement for aortic stenosis, relation to preoperative data. *Eur Heart J* 1988; 9: 1234-43
- 90 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; 69: 1459-65
- 91 Lund O, Pilegaard HK, Magnussen K. Long term prosthesis related and sudden cardiac related complications after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 1990, 50: 396-406
- 92 Lohr M, Keppler B, *Innere Medizin*, 3. Auflage, Urban und Fischer Verlag München-Jena, 2000
- 93 Lytle BW, Cosgrove DM, Taylor PC. Primary isolated aortic valve replacement: early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 675-94
- 94 Malyar NM, Schlosser T, Buck T. Einsatz der kardialen Magnetresonanztomographie zur Bestimmung der Klappenöffnungsfläche bei Aortenklappenstenose. *Herz* 2006; 7: 31
- 95 Michel PL, Mandagout O, Vahanian A. Ventricular arrhythmias in aortic disease before and after aortic valve replacement. *Acta Cardiol* 1992; 47: 156-66

- 96 Minakata K, Wu YX, Zerr KJ. Clinical evaluation of the CarboMedics prosthesis: experience at Providence health system in Portland. *J Heart Valve Dis* 2002; 11: 844–50
- 97 Mohr FW et al. The Toronto SPV bioprosthesis: one-year results in 100 patients. *Ann Thorac Surg* 1995; 60(1): 171-5
- 98 Moll KJ, Moll M, Anatomie, 16. Auflage, Urban und Fischer, 2000
- 99 Moneta A, Villa E, Donatelli F. An alternative technique for non-infective paraprosthetic leakage repair. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2003; 23: 1074–5
- 100 Mosteller RD. Simplified calculation of body surface area. *N Engl J Med* 1987; 317: 1098
- 101 Murakami T et al. 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; 24(12): 953-8
- 102 Natsuaki M, Itoh T, Tomita S. Reversibility of cardiac dysfunction after valve replacement in elderly patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1634-8
- 103 Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels, Ninth Ed., The Criteria Committee of the New York Heart Association, 1994
- 104 O'Brien MF, Gardner MA, Garlick RB. The Cryolife-O'Brien stentless aortic porcine xenograft valve. *J Card Surg* 1998, 13: 376-85
- 105 O'Brien MF, Gardner MA, Garlick B, Jalali H, Harrocks S, McLoughlin L. The stentless xenograft aortic valve: the wheel turns around. *Heart Lung Circ* 2000; 9(2): 61-73
- 106 O'Brien MF, Harrocks S, Stafford EG. The homograft aortic valve: a 29-year, 99.3% follow up of 1022 valve replacements. *J Heart Valve Dis* 2001; 10: 334–45
- 107 Passik et al. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo ClinProc* 1987; 62: 119-23
- 108 Petrou M, Wong K, Albertucci M, Brecker SJ, Yacoub MH. Evaluation of unstented aortic homografts for the treatment of prosthetic aortic valve endocarditis. *Circulation* 1994; 90: 198-204
- 109 Pibarot P, Dumesnil JG, Jobin J. Hemodynamic and physical performance during maximal exercise in patients with aortic bioprosthetic valve: comparison of stentless versus stented valves. *Am J Coll Cardiol* 1999; 34: 1609-17
- 110 Poirer NC, Pelletier LC, Pellerin M. 15 year experience with the Carpentier Edwards pericardial Bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 57-61
- 111 Produktinformationen ATS Medical, Plymouth, Minnesota, <http://www.atsmedical.com/>

- 112 Produktinformationen Edwards Lifesciences, Prima plus stentless
www.edwards.com/products/porcinevalves/primaplusstentless.htm
- 113 Produktinformationen Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota aus
www.ctsnet.org/medtronic/product/598
- 114 Produktinformationen Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota aus Medcompare-
 Cardiovascular, www.medcompare.com/quickpicks.asp?qpId=43
- 115 Produktinformationen Shelhigh Inc. New York, Shelhigh SuperStentless No-React
 Treated Model - NR2000 Plus
- 116 Produktinformationen Sorin Biomedica Cardio S.p.A., Pericarbon Freedom Stentless aus
 Medcompare-Cardiovascular, www.medcompare.com/details/1742/Pericarbon-Freedom-Stentless.html
- 117 Produktinformationen Sorin Biomedica Cardio S.p.A., Bicarbon,
www.ctsnet.org/sorin/product/1038
- 118 Produktinformationen St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, aus
www.ctsnet.org/stjude/product/26
- 119 Produktinformationen St. Jude Medical Toronto SPV, Heart Valve Bank UK,
www.heartvalvebank.info/HVB_valves.php
- 120 Produktinformationen Vascutek Terumo, Elan,
<http://www.vascutek.de/produkte/herzklappen.html>
- 121 Ramirez ML, Wong M, Sadler N, Shah PM. Doppler evaluation of bioprosthetic and me-
 chanical aortic valves: data from four models in 107 stable, ambulatory patients. *Am*
Heart J 1988; 115(2): 418-25
- 122 Repossini A, Kotelnikov I, Bouchikhi R. Single-suture line placement of a pericardial
 stentless valve, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130(5): 1265-69
- 123 Reynolds T. *The Echocardiographers Pocket Reference*, 2nd Edition, School of Cardiac
 ultrasound, Arizona Heart Institute, 2000, S. 383, 442
- 124 Riecker G. *Klinische Kardiologie*, Springer Verlag 1991
- 125 Risteski P, Martens S, Rouhollahpour A, Wimmer-Greinecker G, Moritz A, Doss M.
 Prospective randomized evaluation of stentless vs. stented aortic biologic prosthetic-
 valves in the elderly at five years. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2009; 8: 449-53
- 126 Roberts WC. The congenital bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. *Am J*
Cardiol 1970; 26: 72–83
- 127 Ross D. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet*
 1967; 2: 956–8

- 128 Ruel M et al. Very long-term survival implications of heart valve replacement with tissue versus mechanical prostheses in adults <60 years of age. *Circulation* 2007; 116: 294-300
- 129 Sarsam MA, Yacoub MH. Remodeling of the aortic valve annulus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 435–8
- 130 Schäfers HJ, Rossaint R. *Klinische Grundlagen der Herz- und Thoraxchirurgie*. ABW Wissenschaftsverlag, 2003
- 131 Schmailzl KJG. *Kardiale Ultraschalldiagnostik*, Blackwell Wissenschaft, Berlin, 1994
- 132 Schmidt RF, Thews G. *Physiologie des Menschen*. 27. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1997
- 133 Segal J, Harvey WP, Hufnagel C. A clinical study of one hundred cases of severe aortic insufficiency. *Am J Med*. 1956; 21(2): 200-10.
- 134 Sievers, Hans-Hinrich et al. Die Ross-Operation – eine Therapieoption bei Aortenklappenkrankungen: Ergebnisse des Deutschen Ross-Registers. *Dtsch Arztebl* 2005; 102: 2090–7
- 135 Silberman S, Shaheen J, Merin O. Exercise hemodynamics of aortic prostheses: comparison between stentless bioprosthesis and mechanical valves. *Ann Thorac Surg* 2001, 72: 1217-21
- 136 Sobotta J, Putz R, Pabst R, *Atlas of Human Anatomy Vol. 2*, 12th English Edition, Urban und Schwarzenberg, 1994
- 137 Stiefelhagen P. Auch alte Herzen profitieren von den Segnungen der modernen Kardiologie, *Cardiovasc* 2001, 1(2): 60
- 138 Taniguchi KT, Nakano S, Kawashima Y. Left ventricular ejection performance, wall stress and contractile state in aortic regurgitation before and after aortic valve replacement, *Circulation* 1990, 82: 798-807
- 139 Tarantini et al. Aortic valve replacement in severe aortic stenosis with left ventricular dysfunction: determinants of cardiac mortality and ventricular function recovery. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2003;24:879-85
- 140 Thevenet A, Albat B. Long term follow-up of 292 patients after valve replacement with the Omnicarbon prosthetic valve. *J Heart Valve Dis* 1995; 4: 634–9
- 141 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; 13(5): 572-5
- 142 Unger F, Horstkotte D, Ghosh P. 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 Cardio Surg* 2000; 48: 175–82.
- 143 Vahanian A et al. Guidelines on the management of valvular heart disease, the task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* (2007) 28 (2): 230-68
- 144 Vrandecic M, Fantini FA, Filho BG, de Oliveira OC, da Costa Jr IM, Vrandecic E. Retrospective clinical analysis of stented vs. stentless porcine aortic bioprostheses. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2000; 18: 46–53
- 145 Waldeyer A, Mayet A, *Anatomie des Menschen für Studierende und Ärzte Bd.2*, 16. Auflage, de Gruyter, 1993
- 146 Walkes JC, Reardon MJ. Current thinking in stentless valve surgery. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18: 117-23
- 147 Walther T, Falk V, Langebartels G. Prospectively randomized evaluation of stentless vs. conventional biological aortic valves: impact on early regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1999; 100: 6-10
- 148 Weinstein IR, Marbarger JP, Perez JE. Ultrasonic assessment of the St. Jude prosthetic valve: M mode, two-dimensional and Doppler echocardiography. *Circulation* 1983; 68(5): 897-905
- 149 Westaby S, Horton M, Jin XY. Survival advantage of stentless aortic bioprostheses. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 785–791
- 150 Yoganathan AP, Zhaoming H, Jones SC. Fluid Mechanics of Heart Valve. *Annu Rev Biomed* 2004; 6: 331-62
- 151 Yun KL et al. Aortic valve replacement with the freestyle stentless bioprosthesis: five-year experience. *Circulation* 1999; 100: 17-23

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

- Abb. 1.1: Anatomie des Herzens
- Abb. 1.2 Björk Shiley Prothese
- Abb. 1.3 St. Jude Medical Prothese
- Abb. 1.4 Sorin Bicarbon Prothese
- Abb. 1.5 Carpentier Edwards Prothese
- Abb. 1.6 Hancock II Prothese
- Abb. 1.7 SJM Toronto SPV
- Abb. 1.8 Medtronic Freestyle
- Abb. 1.9 Edwards Prima Plus
- Abb.1.10 Shelhigh Super Stentless
- Abb.1.11 Vascutek Elan Prothese
- Abb. 1.12 Sorin Pericarbon Freedom
- Abb. 1.13 ATS 3F
-
- Abb. 2.1 ATS 3F
- Abb. 2.2 B-Mode- Darstellung der Aortenklappe im parasternalen Längsschnitt
- Abb. 2.3 M-Mode- Darstellung der Ventrikel im parasternalen Längsschnitt
-
- Diag. 2.1 Werteverteilung innerhalb des Boxplots
-
- Diag. 3.1 Präoperative Aortenklappenvitien
- Diag. 3.2 Prozentuale Werteverteilung der NYHA- Stadien präoperativ
- Diag. 3.3 Anzahl und Größe der implantierten Prothesen
- Diag. 3.4 Absolute Häufigkeit der NYHA- Stadien an verschiedenen Untersuchungszeitpunkten
- Diag. 3.5 Kumulative, graphische Darstellung des Stadienwechsels der NYHA Klassen präoperativ vs. 11-14 Monate
- Diag. 3.6 Absolute Anzahl der verschiedenen Herzrhythmen zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten
- Diag. 3.7 Mittlere Druckgradienten der Aortenklappenprothese der Größe 23 mm im zeitlichen Verlauf

- Diag. 3.8 Mittlere Druckgradienten der Aortenklappenprothese der Größe 25 mm im zeitlichen Verlauf
- Diag. 3.9 Mittlere Druckgradienten der Aortenklappenprothese der Größe 27 mm im zeitlichen Verlauf
- Diag. 3.10 Mittlere Druckgradienten der Aortenklappenprothese der Größe 29 mm im zeitlichen Verlauf
- Diag. 3.11 Entwicklung der effektiven Öffnungsfläche der Aortenklappe
- Diag. 3.12 Gegenüberstellung mittlerer Druckgradient vs. Prothesengröße 11-14 Monate postoperativ
- Diag. 3.13 Entwicklung der linksventrikulären Masse aller Patienten
- Diag. 3.14 Entwicklung des LVID diastolisch aller Patienten
- Diag. 3.15 Entwicklung des LVID systolisch aller Patienten
- Diag. 3.16 Entwicklung des IVS diastolisch aller Patienten
- Diag. 3.17 Entwicklung der Diameter der Hinterwand des linken Ventrikels aller Patienten
- Diag. 3.18 Entwicklung der Ejektionsfraktion
- Diag. 3.19 Freiheit vom Ereignis: Tod des Patienten
- Diag. 3.20 Freiheit vom Ereignis: Reoperation bei Fehlfunktion der Prothese
- Diag. 3.21 Freiheit vom Ereignis: Reoperation auf Grund anderer Komplikationen
- Diag. 3.22 Freiheit vom Ereignis: Blutung
- Diag. 3.23 Freiheit vom Ereignis: Nicht-struktureller Schaden
- Diag. 3.24 Freiheit vom Ereignis: Zentrale Thrombembolie
-
- Tab. 1.1 Indikationen Aortenklappenersatz
- Tab. 1.2 Freiheit von strukturellen Degenerationen
-
- Tab. 2.1 NYHA- Stadien
- Tab. 2.2 Quantifizierung der Aortenklappenstenose
- Tab. 2.3 Quantifizierung der Aortenklappeninsuffizienz
-
- Tab. 3.1 Demographische Patientendaten
- Tab. 3.2 Kardiovaskulär bedingte Risikofaktoren
- Tab. 3.3 Nicht kardiovaskulär bedingte Risikofaktoren
- Tab. 3.4 Übersicht zusätzlicher Interventionen
- Tab. 3.5 Übersicht über Herzrhythmusänderungen

Tab. 3.6	Absolute Anzahl der Patienten mit verschiedenen antithrombotischen Therapien
Tab. 3.7	Mittlere Druckgradienten der Aortenklappenprothese der Größe 21 mm
Tab. 3.8	Maximale Geschwindigkeit des Blutflusses der Aortenklappenprothese der Größe 21 mm
Tab. 3.9	Mittelwerte der mittleren Druckgradienten der Aortenklappenprothese der Größe 23 mm
Tab. 3.10	Maximale Geschwindigkeit des Blutflusses der Aortenklappenprothese der Größe 23 mm
Tab. 3.11	Mittelwerte der mittleren Druckgradienten der Aortenklappenprothese der Größe 25 mm
Tab. 3.12	Maximale Geschwindigkeit des Blutflusses der Aortenklappenprothese der Größe 25 mm
Tab. 3.13	Mittelwerte der mittleren Druckgradienten der Aortenklappenprothese der Größe 27 mm
Tab. 3.14	Maximale Geschwindigkeit des Blutflusses der Aortenklappenprothese der Größe 27 mm
Tab. 3.15	Mittelwerte der mittleren Druckgradienten der Aortenklappenprothese der Größe 29 mm
Tab. 3.16	Maximale Geschwindigkeit des Blutflusses der Aortenklappenprothese der Größe 29 mm
Tab. 3.17	Störung der Prothesenfunktion

8 Abkürzungsverzeichnis

A.	- Arteria
Abb.	- Abbildung
AKAP-	- Maximale/ mittlere Druckgradient über der Aortenklappe
A Ivot	- Fläche des linksventrikulären Ausflusstraktes
AP	- Alkalische Phosphatase
AVA	- Aortic valve area
BQS	- Bundesstelle für Qualitätssicherung
BSA	- Body Surface Area/ Körperoberfläche
bzw.	- Beziehungsweise
ca.	- Circa
CCS	- Canadian Cardiovascular Society
COPD	- Chronic obstructive lung disease, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	- Computertomographie
Diag.	- Diagramm
EDV	- Enddiastolisches Volumen
EF	- Ejektionsfraktion
EKG	- Elektrokardiogramm
ESV	- Endsystolische Volumen
et al	- Et alteri bzw. et alii
EOA	- Effektive Öffnungsfläche der Aortenklappe
HLM	- Herz- Lungenmaschine
HOCM	- Hypertrophisch obstruktive Kardiomyopathie
ICR	- Interkostalraum
INR	- International normalized ratio
i.S.	- Im Sinne
IVS	- Interventrikuläres Septum
KOF	- Körperoberfläche
LDH	- Laktatdehydrogenase
LV	- Linksventrikulär
LVEDD	- Linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser
LVEDV	- Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen

LVESV	- Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVID dia	- Linksventrikulärer interner Diameter diastolisch
LVID sys	- Linksventrikulärer interner Diameter systolisch
LVM	- Linksventrikuläre Masse
LVOT	- Left ventricular outflow tract
LVPW	- Left ventricular posterior wall
Mod.	- Model
NYHA	- New York Heart Association, i.S. einer Klassifikation
PAVK	- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTT	- Partielle Thromboplastinzeit
PW	- Durchmesser der linksventrikulären Hinterwand
RSG	- Relative Stenosegrad
SIRS	- Systemic Inflammatory Response Syndrome
SJM	- St. Jude Medical
SPV	- Stentless Prosthetic Valve
SV	- Schlagvolumen
Tab.	- Tabelle
TIA	- Transiente ischämische Attacke
V	- Maximale/ mittlere Flussgeschwindigkeit
vs.	- versus
VTI lvot	- Geschwindigkeits- Zeit- Integral des linksventrikulären Ausflusstraktes
VTI AK	- Geschwindigkeits- Zeit- Integral über der Aortenklappe
z.B.	- Zum Beispiel
z.T.	- Zum Teil

9 Curriculum vitae

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

10 Danksagung

Herrn Professor Dr. med. W. Konertz danke ich herzlich für die Überlassung des Themas.

Herrn PD Dr. med. Pascal Dohmen danke ich für seine Unterstützung und Anregung als Doktorvater zur Gestaltung dieser Arbeit.

Herrn Oberarzt Dr. med. J. Linneweber danke ich von ganzem Herzen für seine fachliche Anregung, seine immerwährende Unterstützung und Ermunterung, seine lehrreichen Darstellungen der Herzchirurgie, seine wertvollen Kritiken und für zahlreiche hilfreiche Kommentare in der Lektüre, die essentiell für die Fertigstellung dieser Arbeit waren.

Weiterhin danke ich Frau Dr. med. B. Wegener, emeritierte Mitarbeiterin des Institutes für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin für ihre praktische Hilfe und Anleitung bei der Auswahl und Durchführung der statistischen Berechnungen.

Ich danke meiner Frau Christina von Herzen für ihre Unterstützung und für ihr Verständnis, für ihre Lektüre und zahlreiche stimulierende interdisziplinäre Diskurse, die das Entstehen der Arbeit und die Gestaltung der Arbeit umfassend gefördert haben.

Ganz besonders möchte ich auch meinen Eltern Gudrun und Dietmar Kofagk danken, die meine Ausbildung ermöglicht, mich immerwährend unterstützt, gefördert, ermutigt und inspiriert haben.

Ferner danke ich meinen Studienpatienten, Frau Dr. med. Marie Luise Rogge für ihre echokardiographischen Untersuchungen der Studienpatienten, Studienschwester Doreen und allen anderen Mitarbeitern der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, die an der Entstehung dieser Arbeit beteiligt waren.

11 Anhang

Studienprotokoll Rev. D in Auszügen

3F Therapeutics, Inc.
20412 James Bay Circle
Lake Forest, CA USA
92630

Study Number 2001 - D
PATIENT SELECTON
FORM I

3F AORTIC BIOPROSTHESIS
Model 1000
Page 1 of 1

Site No. Patient ID No. Patient Initials (First, Middle, Last)

I. Inclusion Criteria (A "NO" answer EXCLUDES enrollment in the study)

- | | Yes | No |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. This patient requires "isolated" aortic valve replacement with or without concomitant procedures such as coronary artery bypass or another valve reconstruction (The three remaining valves must be of native tissue). | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. This patient is sufficiently ill to warrant replacement of his/hers diseased natural or prosthetic valve, based on standard cardiovascular diagnostic workup. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. This patient is in satisfactory condition, based on the physical exam and investigator's experience, to be an average or better operative risk. (i.e., likely to survive one year postoperatively). | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. This patient is geographically stable and willing to return to the implant center for follow-up visits. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. This patient has been adequately informed of his/her participation in the clinical study, and of what will be required of him/her, in order to comply with the protocol. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

II. Exclusion Criteria (A "YES" answer EXCLUDES enrollment in the study)

- | | Yes | No |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. This patient is twenty (20) or less than twenty years of age. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. This patient has a non-cardiac major or progressive disease, which in the investigator's experience produces an unacceptable increased risk to the patient, or results in a life expectancy of less than twelve months. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. This patient is pregnant (urine HCG test result positive) or lactating. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. This patient is an intravenous drug abuser or alcohol abuser. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. This patient has a previously implanted prosthetic valve that is not being replaced by the study valve. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. This patient presents with active endocarditis. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. This patient presents with congenital bicuspid aortic anatomy. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. This patient requires mitral, tricuspid or pulmonic valve replacement. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. This patient is participating in concomitant research studies of investigational products. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. This patient will not agree to return to the implant center for the required number of follow-up visits or is geographically unavailable for follow-up. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

III. Consent form signed? Yes No **Enrolled in Study** Yes No

Investigator or Co-Investigator Signature

Date (dd-MON-yyyy)

3F Therapeutics, Inc
PROPRIETARY AND CONFIDENTIAL

Page 37/85

Site No. Patient ID No. Patient Initials (First, Middle, Last)

1. **Assessment Date (dd-MON-yyyy):**

--

2. **Birth Date (dd-MON-yyyy):**

--

3. **Sex:** Male Female

4. **Height:** _____ cm

Weight: _____ kg

5. **Cardiac Rhythm:**

- Sinus
- Paced Sinus
 - Atrial Fibrillation
 - Indeterminate
- Atrial Fib/Flutter - Acute
 - Chronic
- Heart Block - First Degree
 - Second Degree
 - Third Degree
- Other: _____

6. **NYHA Functional Class:**

I II III IV

7. **Previous Cardiovascular Intervention?**

(Check all that apply):

- None
- Coronary Artery Bypass
- PTCA
- Abdominal Aortic Aneurysm
- Thoracic Aneurysm
- Left Ventricular Aneurysm
- Carotid Artery Surgery
- Peripheral Vascular Surgery
- Pacemaker Implant
- Congenital Heart Surgery
- Arrhythmia Surgery (such as ablation)
- Valve Repair (Complete 7a)
- Valve Prosthesis (Complete 7b)

7a. **Valve Repair Information:**

- Valvulotomy
- Aortic, Date: _____ / _____
MON yyyy
- Mitral, Date: _____ / _____
MON yyyy
- Tricuspid, Date: _____ / _____
MON yyyy
- Pulmonic, Date: _____ / _____
MON yyyy

(continue 7a)

- Annuloplasty
- Aortic, Date: _____ / _____
MON yyyy
- Mitral, Date: _____ / _____
MON yyyy
- Tricuspid, Date: _____ / _____
MON yyyy
- Pulmonic, Date: _____ / _____
MON yyyy
- Other (describe and list date): _____

7b. **Aortic Valve Replacement Information:**

- Mechanical
 - Porcine
 - Bovine Pericardial
 - Homograft
- List Mfg. and Date Implanted below:
Manufacturer: _____
Date Replaced: _____ / _____
MON yyyy

8. **Cardiovascular Conditions/Risk Factors:**
(Check all that apply: past or present)

- Angina
- Aortic Aneurysm
- Coronary Artery Disease
- Carotid Artery Disease
- Marfan's Syndrome
- Rheumatic Heart Disease
- Systemic Lupus Erythematosus
- Systemic Hypertension:
- Pulmonary Hypertension
- Congestive Heart Failure:
 - Controlled Uncontrolled
- Cardiomyopathy:
 - Hypertrophic Dilated
- Previous Myocardial Infarction
- Endocarditis:
- TIA/CVA
- Smoking
 - Present Past
- Hypotension
- Other: _____

Site No. Patient ID No. Patient Initials (First, Middle, Last)

9. Non-Cardiovascular Conditions/Risk Factors:
(Check all that apply)

- None
- Cancer, Specify: _____
- Chronic Obstructive Lung Disease
- Liver Disease
- Hyper/Hypothyroid
- Coagulopathies, Specify: _____
- Hyperlipidemia
- Diabetes:
 - Oral Rx
 - Insulin
 - Diet Only
- Other: _____

10. Hematology/Chemistry: *(Attach a copy of lab report with normal ranges)*

Blood Drawn Date (dd-MON-yyyy): - -

COMPONENT	BLOOD DATA
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	_____
RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	_____
Hemoglobin (g/dL)	_____
Hematocrit (%)	_____
Reticulocyte (%)	_____
Platelet Count ($/\text{mm}^3$)	_____
Haptoglobin (mg/dL)	_____
Serum LDH (units/L)	_____
Serum Creatinine (mg/dL)	_____
Serum Alkaline Phosphatase (units/L)	_____

11. Comments:

 Investigator or Co-Investigator Signature

 Date (dd-MON-yyyy)

Site No.

Patient ID No.

Patient Initials (First, Middle, Last)

1. Valve Serial No.:

A _____

2. Date of Surgery: (dd-MON-yyyy)

--

- Elective
 Emergent

3. Implanting Surgeon Name: (print name)

4. Surgical Approach:

- Conventional Sternotomy
 Minimally Invasive Sternotomy
 Aortotomy
 Aortic Transection
 Other, describe: _____

5. Concomitant Procedures:

(Check all that apply)

- None
 Coronary Artery Bypass: _____ Vessels
 Mitral Valve Repair
 Permanent Pacemaker Insertion
 Intra-aortic Balloon Placement
 Aortic Root Enlargement
 Aortic Plication
 Annuloplasty:
 Mitral
 Tricuspid
 Repair Ventricular Septal Defect
 Repair Atrial Septal Defect
 Other, describe: _____

6. By Pass Time: minutes

7. Aortic Cross Clamp Time:

minutes

8. Cardioplegia:

Cold Warm Both

9. Cardioplegia Delivery:

Antegrade Retrograde Both

10. Condition of Ascending Aorta:

(Check all that apply)

- Normal
 Calcified
 Dilated
 Dissected
 Aneurysmal

11. Condition of Annulus:

(Check all that apply)

- Normal
 Calcified
 Fibrotic
 Dilated/Ectasia (Defomed)
 Friable
 Other, explain: _____

12. Extent of Debridement:

- None
 Minimum
 Moderate
 Extreme

13. Method of Debridement:

- Scalpel/Rongeur
 Forceps
 Ultrasound
 Suction
 Other, explain: _____

14. Subvalvular Aortic Stenosis:

(Check all that apply)

- None
 Membrane
 Fibrous Tunnel
 Dynamic
 IHSS (Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis)
 Indeterminate

15. Structure Technique Used:

(Check all that apply)

- Valve Inverted
 Simple Interrupted
 Continuous: (Please fill in the following)
Number of Interruptions _____
 Pledgets
 Everted Mattress
 Non-everted Mattress
 Figure-eight
 Other, describe: _____

Site No. Patient ID No. Patient Initials (First, Middle, Last)

16. Inflow Suture Placement:

- Intra-annular
- Supra-annular
- Sub-annular
- Other, describe: _____

17. Etiology:

- Rheumatic
- Endocarditis
- Congenital
- Degenerative
- Ischemic
- Other, describe: _____

18. Intraoperative Adverse Effects:

- (Check all that apply) *Complete Complication Form 6*
- None
 - Bleeding
 - Difficulty Weaning from Bypass
 - Explant (*Complete Form 7 & 8*)
 - Death (*Complete Form 9*)
 - Other, describe: _____

19. Explanted Valve:

- Native
- Homograft
- Mechanical
- Bioprosthesis:
 - Porcine
 - Pericardial

20. Condition of the Explanted Valve:
(Check all that apply)

- Calcification
- Leaflet Perforation
- Myxomatous
- Vegetation
- Leaflet Fusion
- Commissural Fusion
- Rupture/Tear
- Occluded
- Entrapment by Pannus Tissue
- Thrombus
- Other, describe: _____

Investigator or Co-Investigator Signature

Date (dd-MON-yyyy)

3F Therapeutics, Inc.
20412 James Bay Circle
Lake Forest, CA USA 92630

Study Number 2001 - D
DISCHARGE/<30 DAYS DATA
FORM 4

3F AORTIC BIOPROSTHESIS
Model 1000
Page 1 of 1

Site No. Patient ID No. Patient Initials (First, Middle, Last)

1. Patient was discharged?

Yes and When:

Date Discharged: (dd-MON-yyyy)

- -

No and Status:

Explant (Complete Form 8)

Death (Complete Form 9)

Other, explain:

2. Assessment Date: (dd-MON-yyyy)

- -

3. Complications (since operative assessment, not resulting in death):

Yes (Complete Complication Form 6)

No

4. Cardiac Rhythm:

Sinus

Paced - Sinus

Atrial Fibrillation

Indeterminate

Atrial Fib/Flutter - Acute

Chronic

Heart Block - First Degree

Second Degree

Third Degree

Other: _____

5. Antithromboembolic Therapy Prescribed (check all that apply)

If therapy continued since surgery to assess day, fill in start date.

If therapy stopped since surgery to assess day, fill in both start and stop dates.

None

Start Date (dd-MON-yyyy) Stop Date

Anticoagulant: _____ - _____ - _____

Antiplatelet: _____ - _____ - _____

Other: _____ - _____ - _____

6. Coagulation Profile:

Date Drawn (dd-MON-yyyy): _____ - _____ - _____

Partial Thromboplastin (PTT): _____ sec

Int'l Normalized Ratio (INR): _____

7. Diagnostic Tests:

None

Electrocardiogram (ECG/EKG) Performed Date (dd-MON-yyyy): _____ - _____ - _____

Chest X-ray Performed Date (dd-MON-yyyy): _____ - _____ - _____

Echocardiography (Required)

Explanation if ECHO not performed: _____

Investigator or Co-Investigator Signature

____/____/____
Date: DD MON YYYY

Site No. Patient ID No. Patient Initials (First, Middle, Last)

1. Assessment Date: (dd-MON-yyyy)

--

2. Follow-Up Interval:

- 3-6 months (6 Months)
- 11-14 months (1 Year)
- 23-26 months (2 Year)
- Other, specify: _____ months

3. Patient Status:

- Alive
- Lost to Follow-Up
- Explanted (Complete Explant Form 8)
- Death (Complete Expiration Form 9)
- Other, describe: _____

4. Complications (since last assessment, not resulting in death):

- No
- Yes (Complete Complication Form 6)

5. Cardiac Rhythm:

- Sinus
- Paced - Sinus
 Atrial Fibrillation
 Indeterminate
- Atrial Fib/Flutter - Acute
 Chronic
- Heart Block - First Degree
 Second Degree
 Third Degree
- Other: _____

6. NYHA Functional Class:

- I II III IV

7. Antithromboembolic Therapy Prescribed :(check all that apply)

- None
- Therapy continues the same as last follow-up.
- Therapy initiated or halted since the last follow-up.
Please indicate changes in the following box(es).

Start Date (dd-MON-yyyy) Stop Date

<input type="checkbox"/> Anticoagulant:	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Antiplatelet:	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Other:	_____	_____	_____

8. Coagulation Profile:

Date Drawn (dd-MON-yyyy): _____
Partial Thromboplastin (PTT): _____ sec
Int'l Normalized Ratio (INR): _____

9. Diagnostic Tests:

- None
- Electrocardiogram (ECG/EKG) Performed Date (dd-MON-yyyy): _____
- Chest X-ray Performed Date (dd-MON-yyyy): _____
- Echocardiography (Required)
Explanation if ECHO not performed: _____

Site No. Patient ID No. Patient Initials (First, Middle, Last)

10. Has Last Reported Adverse Event Resolved?

No Yes, Date Resolved (dd-MON-yyyy):

11. New/Additional AE Since Last Follow-Up? Yes No (If SAE applied, Complete SAE Form 12)

12. Hematology/Chemistry: (Attach a copy of lab report with normal ranges)

Blood Drawn Date (dd-MON-yyyy):

COMPONENT	BLOOD DATA
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	-----
RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	-----
Hemoglobin (g/dL)	-----
Hematocrit (%)	-----
Reticulocyte (%)	-----
Platelet Count ($/\text{mm}^3$)	-----
Haptoglobin (mg/dL)	-----
Serum LDH (units/L)	-----
Serum Creatinine (mg/dL)	-----
Serum Alkaline Phosphatase (units/L)	-----

Investigator or Co-Investigator Signature

Date (dd-MON-yyyy)

Site No. Patient ID No. Patient Initials (First, Middle, Last)

**COMPLETE ALL APPLICABLE SECTIONS
 COMPLICATIONS NOT RESULTING IN EXPIRATION**

Reporting Interval:

- Operative Discharge/<30 days 3-6 months
 11-14 months 23-26 months Other (Specify): _____ months

Structural Valve Deterioration Date Diagnosed (dd-MON-yyyy): --

Caused By: (Check all that apply)		Causing:	Determined By:	Treatment:	Outcome:
<input type="checkbox"/> Leaflet Perforation	<input type="checkbox"/> Cuspal Stiffness	<input type="checkbox"/> Stenosis	<input type="checkbox"/> Clinical Evaluation	<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Continues
<input type="checkbox"/> Leaflet Tear/ Disruption	<input type="checkbox"/> Cuspal Wear/Abrasion	<input type="checkbox"/> Regurgitation	<input type="checkbox"/> Echocardiography	<input type="checkbox"/> Medical	<input type="checkbox"/> Resolved
<input type="checkbox"/> Leaflet Calcification	<input type="checkbox"/> Pannus Tissue	<input type="checkbox"/> Heart Failure	<input type="checkbox"/> Reoperation (Complete Form 7)	<input type="checkbox"/> Surgical	Date: _____
<input type="checkbox"/> Leaflet Fibrosis	<input type="checkbox"/> Unknown		<input type="checkbox"/> Other:		
	<input type="checkbox"/> Other: _____				

Non-Structural Valve Dysfunction Date Diagnosed (dd-MON-yyyy): --

Valve Related	Caused By:	Causing:	Determined By:	Treatment:	Outcome:
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Entrapment by Pannus Tissue	<input type="checkbox"/> Stenosis	<input type="checkbox"/> Clinical Evaluation	<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Continues
<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Inappropriate Sizing	<input type="checkbox"/> Regurgitation	<input type="checkbox"/> Echocardiography	<input type="checkbox"/> Medical	<input type="checkbox"/> Resolved
<input type="checkbox"/> Unknown	<input type="checkbox"/> Perivalvular Leak	<input type="checkbox"/> Heart Failure	<input type="checkbox"/> Reoperation (Complete Form 7)	<input type="checkbox"/> Surgical	Date: _____
	<input type="checkbox"/> Other, describe:		<input type="checkbox"/> Other:		

Perivalvular Leak Date Diagnosed (dd-MON-yyyy): --

Associated Events:	Results In	Determined By:	Treatment:	Outcome:
<input type="checkbox"/> Hemolysis	<input type="checkbox"/> Major: Requires surgical Intervention.	<input type="checkbox"/> Clinical Evaluation	<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Continues
<input type="checkbox"/> Heart Failure	<input type="checkbox"/> Minor: Does not require surgical Intervention.	<input type="checkbox"/> Echocardiography	<input type="checkbox"/> Medical	<input type="checkbox"/> Resolved
<input type="checkbox"/> Thrombosis		<input type="checkbox"/> Reoperation (Complete Form 7)	<input type="checkbox"/> Surgical	Date: _____
<input type="checkbox"/> Thromboembolism		<input type="checkbox"/> Other:		
<input type="checkbox"/> Other: _____				

Site No. Patient ID No. Patient Initials (First, Middle, Last)

Bleeding Event Date Diagnosed (dd-MON-yyyy): --

AC Therapy at Event:	Causing:	Determined By:	Treatment:	Outcome:
<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Anticoagulant: _____ <input type="checkbox"/> Antiplatelet: _____ INR: _____	<input type="checkbox"/> Major Event: (such as death, stroke, operation, hospitalization, transfusion) <input type="checkbox"/> Minor Event: (such as not require transfusion)	<input type="checkbox"/> Clinical Evaluation <input type="checkbox"/> Echocardiography <input type="checkbox"/> Reoperation (Complete Form 7) <input type="checkbox"/> Other	<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Medical <input type="checkbox"/> Surgical	<input type="checkbox"/> Continues <input type="checkbox"/> Resolved Date: _____

Thromboembolism Date Diagnosed (dd-MON-yyyy): --

Valve Related	Associated Events	Neurological Deficit	AC Therapy at Event:	Determined By:	Treatment:	Outcome:
<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown	<input type="checkbox"/> Myocardial Infarction <input type="checkbox"/> Hemorrhage <input type="checkbox"/> Perivalvular Leak <input type="checkbox"/> Endocarditis <input type="checkbox"/> Heart Failure <input type="checkbox"/> Other: _____	<input type="checkbox"/> Transient <input type="checkbox"/> Permanent <input type="checkbox"/> Center <input type="checkbox"/> Peripheral	<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Anticoagulant: _____ <input type="checkbox"/> Antiplatelet: _____ INR: _____	<input type="checkbox"/> Clinical Evaluation <input type="checkbox"/> Echocardiography <input type="checkbox"/> Reoperation (Complete Form 7) <input type="checkbox"/> Other	<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Medical <input type="checkbox"/> Surgical	<input type="checkbox"/> Continues <input type="checkbox"/> Resolved Date: _____

Valve Thrombosis Date Diagnosed (dd-MON-yyyy): --

Associated Events	Thrombus Location:	AC Therapy at Event:	Determined By:	Treatment:	Outcome:
<input type="checkbox"/> Hemorrhage <input type="checkbox"/> Perivalvular Leak <input type="checkbox"/> Endocarditis <input type="checkbox"/> Heart Failure <input type="checkbox"/> Other: _____	<input type="checkbox"/> Leaflet <input type="checkbox"/> Sewing Ring <input type="checkbox"/> Other: _____	<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Anticoagulant: _____ <input type="checkbox"/> Antiplatelet: _____ INR: _____	<input type="checkbox"/> Clinical Evaluation <input type="checkbox"/> Echocardiography <input type="checkbox"/> Reoperation (Complete Form 7) <input type="checkbox"/> Other	<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Medical <input type="checkbox"/> Surgical	<input type="checkbox"/> Continues <input type="checkbox"/> Resolved Date: _____

Endocarditis Date Diagnosed (dd-MON-yyyy): --

Valve Related	Associated Events	Organism:	Determined By:	Treatment:	Outcome:
<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown	<input type="checkbox"/> Heart Failure <input type="checkbox"/> Perivalvular Leak <input type="checkbox"/> Hemolysis <input type="checkbox"/> Thrombosis <input type="checkbox"/> Thromboembolism <input type="checkbox"/> Other: _____	<i>Specify:</i> _____	<input type="checkbox"/> Clinical Evaluation <input type="checkbox"/> Echocardiography <input type="checkbox"/> Reoperation (Complete Form 7) <input type="checkbox"/> Other	<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Medical <input type="checkbox"/> Surgical	<input type="checkbox"/> Continues <input type="checkbox"/> Resolved Date: _____

3F Therapeutics, Inc.
 20412 James Bay Circle
 Lake Forest, CA USA 92630

Study Number 2001 - D
COMPLICATION DATA
 FORM 6

3F AORTIC BIOPROSTHESIS
 Model 1000
 Page 1 of 3

Site No. Patient ID No. Patient Initials (First, Middle, Last)

Other Event Date Diagnosed (dd-MON-yyyy): - -

Valve Related	Event:	Therapy Used:	Determined By:	Treatment:	Outcome:
<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown	<input type="checkbox"/> Angina <input type="checkbox"/> Cardiac Arrest <input type="checkbox"/> Hemolysis <input type="checkbox"/> Arrhythmia <input type="checkbox"/> Unacceptable Hemodynamic <input type="checkbox"/> Other: _____	<i>If apply, describe details:</i>	<input type="checkbox"/> Clinical Evaluation <input type="checkbox"/> Echocardiography <input type="checkbox"/> Reoperation (Complete Form 7) <input type="checkbox"/> Other	<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Medical <input type="checkbox"/> Surgical	<input type="checkbox"/> Continues <input type="checkbox"/> Resolved Date: _____

Other Event Date Diagnosed (dd-MON-yyyy): - -

Valve Related	Event:	Therapy Used:	Determined By:	Treatment:	Outcome:
<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown	<input type="checkbox"/> Angina <input type="checkbox"/> Cardiac Arrest <input type="checkbox"/> Hemolysis <input type="checkbox"/> Arrhythmia <input type="checkbox"/> Unacceptable Hemodynamic <input type="checkbox"/> Other: _____	<i>If apply, describe details:</i>	<input type="checkbox"/> Clinical Evaluation <input type="checkbox"/> Echocardiography <input type="checkbox"/> Reoperation (Complete Form 7) <input type="checkbox"/> Other	<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Medical <input type="checkbox"/> Surgical	<input type="checkbox"/> Continues <input type="checkbox"/> Resolved Date: _____

Comments:

 Investigator or Co-Investigator Signature

 Date (dd-MON-yyyy)

Site No. Patient ID No. Patient Initials (First, Middle, Last)

Mail Reoperation Report
If Reoperation Resulted in Explant, Also Complete Explant Form 8

1. **Date of Reoperation** (dd-MON-yyyy): - -
2. **Was the reason for reoperation study valve related?** Yes No
3. **Was 3F valve replaced?** Yes (Complete Explant Form 8) No
4. **Primary Reason for Reoperation:**
 - Structural Deterioration Valve Thrombosis Other: _____
 - Non-Structural Dysfunction Endocarditis
 - Thromboembolism Perivalvular Leak
 - Bleeding Event Hemolysis
5. **Procedure:**

Investigator or Co-Investigator Signature

Date (dd-MON-yyyy)

Site No.

Patient ID No.

Patient Initials (First, Middle, Last)

Echo Date (dd-MON-yyyy):
--
Performed Time Interval:
 Preoperative
 Intraoperative
 Discharge/<30 days
 3-6 months
 11-14 months
 23-26 months
 Other: _____ months

1. Two Dimensional Cusp Morphology:

Severity	Calcification	Decreased Mobility	Thickened
None			
Mild			
Moderate			
Severe			
Not Evaluable			

Other Findings:

- Cusp Prolapsed/Failed
- Cusp Perforation
- Leaflet Flutter
- Extraneous Echoes (Thrombi/Vegetation)
- Valve Bed Anomaly (Abscess/Pseudoaneurysm)
- Other, explain: _____

2. Study Valve Regurgitation:

- No
- Not Evaluable
- Yes (Complete 3 to 5)

3. Severity of Regurgitation:

- Trace
- Mild
- Moderate
- Moderate/Severe
- Severe
- Indeterminate

4. Location of Regurgitation:

- Transvalvular (Central)
- Perivalvular
- Both
- Indeterminate

If Regurgitation Severity is \geq Moderate:

5. Diastolic Flow Reversal:

- No
- Yes (Complete the Location)
 Location:
 Descending Thoracic Aorta
 Abdominal Aorta
- Not Evaluable

6. Non-Study Valve Regurgitation:

(If available)

Severity	Mitral	Tricuspid	Pulmonic
None			
Physiologic			
Mild			
Moderate			
Severe			
Not Evaluable			

Site No. Patient ID No. Patient Initials (First, Middle, Last)

7. 2D/M – Mode Measurements :

Not Evaluable	Parameter	Measurement
<input type="checkbox"/>	LVID Diastole	_____ . _____ cm
<input type="checkbox"/>	LVID Systole	_____ . _____ cm
<input type="checkbox"/>	IVS Diastole	_____ . _____ cm
<input type="checkbox"/>	LVPW Diastole	_____ . _____ cm
<input type="checkbox"/>	Sinotubular Junction	_____ . _____ cm
<input type="checkbox"/>	LV Diastolic Volume	_____ . _____ mL
<input type="checkbox"/>	LV Systolic Volume	_____ . _____ mL
<input type="checkbox"/>	Ejection Fraction	_____ %

8. Hemodynamic Parameters:

Not Evaluable	Parameter	Measurement
<input type="checkbox"/>	LVOT Diameter	_____ . _____ cm
<input type="checkbox"/>	LVOT Peak Velocity	_____ . _____ m/sec
<input type="checkbox"/>	LVOT TVI	_____ . _____ cm
<input type="checkbox"/>	Valve Peak Velocity	_____ . _____ m/sec
<input type="checkbox"/>	Valve TVI	_____ . _____ cm
<input type="checkbox"/>	Mean Systolic Gradient	_____ mmHg
<input type="checkbox"/>	Peak Systolic Gradient	_____ mmHg
<input type="checkbox"/>	EOA (<i>From Continuity Equation</i>)	_____ . _____ cm ²
<input type="checkbox"/>	Body Surface Area	_____ . _____ m ²
<input type="checkbox"/>	EOAI	_____ . _____ cm ² /m ²
<input type="checkbox"/>	Time to Peak Velocity	_____ millisec
<input type="checkbox"/>	LVET	_____ millisec
<input type="checkbox"/>	Stroke Volume	_____ . _____ mL
<input type="checkbox"/>	Heart Rate	_____ bpm
<input type="checkbox"/>	Cardiac Output	_____ . _____ L/min
<input type="checkbox"/>	Cardiac Index	_____ . _____ L/min/m ²
<input type="checkbox"/>	Performance Index	0. _____

Comments:

 Echocardiologist Signature

____/____/_____
 dd/MON/yyyy

Site No. Patient ID No. Patient Initials (First, Middle, Last)

7. 2D/M – Mode Measurements :

Not Evaluable	Parameter	Measurement
<input type="checkbox"/>	LVID Diastole	_____ . _____ cm
<input type="checkbox"/>	LVID Systole	_____ . _____ cm
<input type="checkbox"/>	IVS Diastole	_____ . _____ cm
<input type="checkbox"/>	LVPW Diastole	_____ . _____ cm
<input type="checkbox"/>	Sinotubular Junction	_____ . _____ cm
<input type="checkbox"/>	LV Diastolic Volume	_____ . _____ mL
<input type="checkbox"/>	LV Systolic Volume	_____ . _____ mL
<input type="checkbox"/>	Ejection Fraction	_____ %

8. Hemodynamic Parameters:

Not Evaluable	Parameter	Measurement
<input type="checkbox"/>	LVOT Diameter	_____ . _____ cm
<input type="checkbox"/>	LVOT Peak Velocity	_____ . _____ m/sec
<input type="checkbox"/>	LVOT TVI	_____ . _____ cm
<input type="checkbox"/>	Valve Peak Velocity	_____ . _____ m/sec
<input type="checkbox"/>	Valve TVI	_____ . _____ cm
<input type="checkbox"/>	Mean Systolic Gradient	_____ mmHg
<input type="checkbox"/>	Peak Systolic Gradient	_____ mmHg
<input type="checkbox"/>	EOA (From Continuity Equation)	_____ . _____ cm ²
<input type="checkbox"/>	Body Surface Area	_____ . _____ m ²
<input type="checkbox"/>	EOAI	_____ . _____ cm ² /m ²
<input type="checkbox"/>	Time to Peak Velocity	_____ millisec
<input type="checkbox"/>	LVET	_____ millisec
<input type="checkbox"/>	Stroke Volume	_____ . _____ mL
<input type="checkbox"/>	Heart Rate	_____ bpm
<input type="checkbox"/>	Cardiac Output	_____ . _____ L/min
<input type="checkbox"/>	Cardiac Index	_____ . _____ L/min/m ²
<input type="checkbox"/>	Performance Index	0. _____

Comments:

 Echocardiologist Signature

____/____/_____
 dd/MON/yyyy

12 Selbstständigkeitserklärung

„Ich, Christopher Koßagk, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Die prospektive klinische Evaluation der gerüstlosen biologischen Aortenklappenprothese ATS Medical Modell 3F an der Charité – Universitätsmedizin Berlin 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