

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

DISSERTATION

Verlaufsbeobachtung der gerüstlosen Sorin Pericarbon Freedom Bioprothese
-Auswertung der mittelfristigen Ergebnisse-

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Frau Susann Schmidt
aus Bad Saarow

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. W. Konertz
2. Prof. Dr. med. F. X. Kleber
3. Priv.-Doz. Dr. med. H. Warnecke

Datum der Promotion: 09.09.2011

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Ziel und Fragestellung	11
2. Methoden	12
2.1. Sorin Pericarbon Freedom Prothese (SPF)	12
2.2. Operativer Ablauf	13
2.3. Postoperative medikamentöse Therapie	16
2.4. Patientenerfassung und demographische Daten	16
2.5. Nachuntersuchungsmethoden	21
2.5.1. Echokardiographische Nachuntersuchung	21
2.5.1.1. Druckgradienten und Strömungsgeschwindigkeiten	21
2.5.1.2. Klappenöffnungsfläche	22
2.5.1.3. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	23
2.5.1.4. Linksventrikulärer Massenindex und linksventrikuläre Hinterwand	24
2.5.1.5. Indexierter Anulus-Diameter	25
2.5.1.6. Degenerationsscore	25
2.5.1.7. Bioprotheseninsuffizienz	26
2.5.1.8. Klappenbedingte Morbidität	26
2.5.1.8.1. Strukturelle Prothesendysfunktion	26
2.5.1.8.2. Nichtstrukturelle Prothesendysfunktion	26
2.5.1.8.3. Prothesenendokarditis	27
2.5.1.8.4. Klappenthrombose	27
2.5.1.8.5. Transitorisch ischämische Attacke und Apoplex	27
2.5.1.9. Klappenbedingte Mortalität	27
2.5.2. Fragebögen und Patientenakten	28
2.5.3. Statistische Methoden	36
2.5.3.1. Datenanalyse verbundener Gruppen	36
2.5.3.2. Datenanalyse unverbundener Gruppen	36
3. Ergebnisse	38
3.1. 5-Jahres-Ergebnisse	38

3.1.1. Untersuchungszeitraum 5-Jahres-Follow-up	38
3.1.2. Indexierter Anulus-Diameter	38
3.1.3. Maximaler und mittlerer Druckgradient	38
3.1.4. Maximale und mittlere Strömungsgeschwindigkeit	39
3.1.5. Klappenöffnungsfläche	40
3.1.6. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	40
3.1.7. Linksventrikulärer Hinterwand-Diameter	41
3.1.8. Indexierte Linksventrikuläre Masse	42
3.1.9. Häodynamische Parameter bezogen auf die Klappengröße	42
3.1.10. Degeneration	43
3.1.11. Bioprotheseninsuffizienz	44
3.1.12. Reoperation bei struktureller Prothesendysfunktion und Prothesenendokarditis	44
3.1.13. Prothesenendokarditis	44
3.1.14. Transitorische ischämische Attacke und Apoplex	44
3.1.15. NYHA-Stadien	45
3.1.16. Herzrhythmusstörungen	45
3.1.17. Thrombozytenaggregation und Antikoagulation	45
3.2. Verlaufsbeurteilung	46
3.2.1. Maximaler und mittlerer Druckgradient	46
3.2.2. Maximale und mittlere Strömungsgeschwindigkeit	48
3.2.3. Klappenöffnungsfläche und Index	49
3.2.4. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	51
3.2.5. Linksventrikulärer Hinterwand-Diameter	51
3.2.6. Bioprotheseninsuffizienz	52
3.2.7. NYHA-Stadien	53
3.2.8. Mortalität	54
3.2.8.1. Frühmortalität	55
3.2.8.2. 6-Monats-Mortalität	55
3.2.8.3. 5-Jahres-Mortalität	55
4. Diskussion	59
4.1. Druckgradienten und Strömungsgeschwindigkeiten	59

4.2. Klappenöffnungsfläche	61
4.3. NYHA-Stadien und linksventrikuläre Ejektionsfraktion	65
4.4. Linksventrikuläre Geometrie	66
4.5. Bioprotheseninsuffizienz	69
4.6. Transitorische ischämische Attacke und Apoplex	71
4.7. Prothesenendokarditis	73
4.8. Prothesendysfunktion und Reoperation	73
4.9. Mortalität	75
4.9.1. Frühmortalität	75
4.9.2. Spätmortalität	76
4.9.3. Klappenbezogene Mortalität	78
4.9.4. Geschlechtsspezifische Mortalität	78
4.10. Limitationen der Nachuntersuchungsmethode	80
4.10.1. Studienaufbau	80
4.10.2. Transthorakale Echokardiographie	80
5. Zusammenfassung	81
6. Verzeichnisse	83
6.1. Abbildungsverzeichnis	83
6.2. Tabellenverzeichnis	85
6.3. Abkürzungsverzeichnis	86
7. Literaturverzeichnis	87
Danksagung	99
Eidesstattliche Erklärung	100

1. Einleitung

Die Erkrankungen der Aortenklappe stellen nach der koronaren Herzerkrankung das am häufigsten kardiochirurgisch behandelte Krankheitsbild dar. Infolge der Entwicklung neuer biologischer Prothesen, die durch ein verbessertes Design und durch innovative Herstellungsmethoden eine längere Haltbarkeit haben, etablierten sich verschiedene Herzklappen wie unter anderem die der stentless Prothesen in der Aortenklappenchirurgie. Der demographische Wandel sowie der medizinische Fortschritt führten dazu, dass die Zahl der Operationen von erworbenen Herzfehlern und schließlich die der implantierten Xenografts in den vergangenen Jahren deutlich gestiegen ist. Während 2003 noch 5967 Heterografts bei einem Aortenklappenersatz in Deutschland verwendet wurden, zählte man bereits im Jahr 2008 9.673, die im Rahmen einer Datensammlung an 79 kardiochirurgischen Instituten von der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie registriert wurden. Allerdings blieben in dieser Statistik Ross-Prozeduren und Homografts unbeachtet. Demgegenüber wurden im Jahr 2008 nur 2.555 mechanische Prothesen mit einer seit dem Jahr 2000 kontinuierlich rückläufigen Tendenz implantiert. Bei den herzkklappenchirurgischen Interventionen im Jahr 2008 betrug der weibliche Anteil 47 % und gemäß Gummert hatten 49 % der Patienten bei kardialen Eingriffen das 70. Lebensjahr überschritten. Mit einer Inzidenz der degenerativ-kalzifizierenden Aortenklappenstenosen von 3 bis 9 %, stellt diese eine der ätiologisch häufigsten Formen bei den über 65-jährigen in den Industrieländern dar (Gummert 2008, 2009). Im Regelfall wird gemäß der Leitlinien der American Heart Association ab dem 65. Lebensjahr oder bei Vorliegen einer Kontraindikation für eine orale Antikoagulation eine Bioprothese empfohlen (Bonow 2006).

Bereits im Jahr 1965 wurde erstmalig von Binet und Mitarbeitern ein biologischer Aortenklappenersatz mit einer porcinen Aortenwurzel beschrieben (Binet 1965). Im darauffolgenden Jahr beschäftigte sich zudem die australische Arbeitsgruppe um O'Brien mit der Implantation von Heterografts (O'Brien 1967). Da zu diesem Zeitpunkt noch keine effiziente Fixierungstechnik der Prothesen bekannt war und die myokardialen Ischämie- und kardiopulmonalen Bypasszeiten verlängert waren, fanden die gerüstlosen Klappen zunächst keinen Einsatz (Konertz 2003, Westaby 2000). Erst mit der Einführung von Glutaraldehyd zur Fixierung der Prothesen um 1968 von Carpentier und Arbeitsgruppe und in den von David und Kollegen Erfolg versprechenden

hämodynamischen Studienergebnissen an Schafen im Jahre 1988, erneuerte sich das Interesse an gerüstlosen Bioprothesen. Es wurden seitdem zahlreiche Studien über gerüstlose Xenografts mit verschiedenen Materialien sowie modifizierten Fixierungsmethoden und reproduzierbaren operativen Techniken durchgeführt.

Nach der 1. und 2. Generation von gerüstlosen Bioprothesen, die hauptsächlich aus porcinem Material gefertigt wurden, führte man die pericardialen Prothesen ein. Perikardgewebe wurde indessen erstmalig im Jahre 1971 bei gerüsttragenden Prothesen verarbeitet (Ionescu 1972). Die aus bovinem und equinem Perikard hergestellten gerüstlosen Bioprothesen zeichnen sich durch morphologische Gewebeeigenschaften wie einer dünnwandigen Konstruktion, verbesserten elastischen Eigenschaften sowie einer geringeren Obstruktion der Aortenwurzel und somit verbesserten hämodynamischen Ergebnissen aus (Borowiec 1998, Konertz 2003). Zudem bewirkt das gerüstlose Design eine flexible Anpassung der Prothese und durch die Elimination des Stents wird zugleich die effektive Klappenöffnungsfläche vergrößert (Westaby 1998, Del Rizzo 1996). In verschiedenen in-vitro- und in-vivo-Studien wurde eine unphysiologische Hämodynamik der unflexiblen gestenteten Bioprothesen unter anderem als ursächlich für die Sklerosierung und die damit verbundenen Prothesendysfunktionen und verminderte Haltbarkeit nachgewiesen (Gray 1984, Morris 1976, Sabbah 1985, Thrubikar 1983, Yoganathan 1986). Außerdem wurde belegt, dass aus der Kommissurenhalterung, den sogenannten Stents, eine verkleinerte Klappenöffnungsfläche mit einem konvergenten Flussprofil resultiert (Fisher 1986, Gray 1984, Yoganathan 1986). Die aus dem abgelenkten Blutstrom resultierenden Turbulenzen im postvalvulären Flussfeld einer gerüsttragenden Klappe führen nach Lim 1998 zu einem zusätzlichen Anstieg des transvalvulären Druckgradienten. Die nachteiligen Flusseigenschaften und das höhere transvalvuläre Druckgefälle führen schließlich zu einem linksventrikulären Druckanstieg, welcher eine wesentliche Determinante für die inkomplette Regression der linksventrikulären Hypertrophie nach Aortenklappenersatz darstellt (Orsinelli 1993). Einige Studien beschrieben, dass eine reduzierte linksventrikuläre diastolische Funktion bei einer vorliegenden residualen Hypertrophie, ein wesentlicher Prädiktor für das Auftreten einer Herzinsuffizienz mit tödlichem Ausgang ist und letztendlich das klinische Outcome nach einer Klappenoperation beeinflusst. Weiterhin könnte die Hypertrophie unter anderem zu ventrikulären Arrhythmien und einem späteren plötzlichen Herztod beitragen (Levy 1990, Lund 1993). Die meisten Studien, welche die Funktion einer Klappe

evaluieren, berichten über Gradienten in Ruhe. Die Änderungen der Gradienten bei Belastung mit Anstieg des kardialen Outputs und des transvalvulären Flusses sowie Zunahme des Druckgradienten stellen eine wichtige Messung für die Beurteilung der Prothesenfunktion dar. Viele Veröffentlichungen beschreiben in Bezug darauf bessere hämodynamische Eigenschaften bei gerüstlosen gegenüber mechanischen Prothesen (Morsy 2001, Silbermann 1998, 2001). Silbermann und Kollegen konnten zudem keinen Unterschied der transvalvulären Gradienten gegenüber einer Kontrollgruppe mit einer nativen Aortenklappe feststellen (Silbermann 1998, 2001).

Gerüsttragende Klappen werden noch heute verwendet und überschreiten die Zahl der gerüstlosen Prothesen. Der Anteil von gerüstlosen Bioprothesen an allen Aortenklappenersätzen in Europa betrug im Jahr 2008 circa 11,8 % (European Cardiovascular Monitor 2008). Der Grund für die noch immer bestehende Zurückhaltung der Implantation der gerüstlosen Xenografts ist nach Gulbins zum einen, dass sie eine anspruchsvollere Implantationstechnik benötigen. So kann infolge der Implantation eine Veränderung der geometrischen Form der Klappe resultieren, welche schließlich zu erhöhten Druckgradienten und Protheseninsuffizienzen führt (Gulbins 2009). Die Erfordernis gerüstlose Klappen mit einer einfachen Implantationstechnik besteht, sodass neue Prothesen auf dem Markt eingeführt wurden wie zum Beispiel die Freedom-Solo-Klappe (Sorin Group, Saluggia, Italien), bei welcher nur noch eine Nahtreihe notwendig ist (Beholz 2006). Allerdings stehen Langzeitergebnisse mit diesem Design noch nicht zur Verfügung.

Ein Nachteil aller biologischen Herzklappen ist die limitierte Haltbarkeit infolge von Degeneration, die im Langzeitverlauf eine Reoperation erforderlich machen können. Bei den ersten porcinen Herzklappen wurde eine Degenerationsfreiheit von circa 40 % nach 18 Jahren beschrieben (Borger 2006, Jamieson 2005, Vongpatanasin 1996). Bei jüngeren Patienten, insbesondere unter 40 Jahren, wurde eine wesentlich erhöhte Rate an vorzeitigen Klappendegenerationen von über 40 % verglichen mit 15 % bei den 60- bis 70-Jährigen und 10 % bei den über 70-Jährigen nach 10 Jahren beobachtet (Borger 2006, Jamieson 1998, 2005). Dies wird unter anderem mit einer geringeren hämodynamischen Belastung der Prothesen bei älteren Patienten erklärt (Werdan 2003). Demgegenüber weisen Perikardprothesen eine vergleichbare bis teilweise geringere Degenerationsrate auf. Nach Aupart 2006 zeigen 77 % der Überlebenden mit einer perikardialen Perimount-Bioprothese (Perimount Edwards Lifescience corporation, Irvine, Kalifornien, USA) eine

regelhafte Prothesenfunktion nach 15 Jahren. Zudem ist in der Altersklasse ab 65 Jahre bei weniger als 10 % der Klappenpatienten ein erneuter Klappenersatz notwendig (Aupart 2006).

Bei Kindern und jungen Erwachsenen ist die Ross-Operation zur Behandlung einer Aortenklappenläsion, welche durch Donald Ross 1967 eingeführt wurde, eine bessere Alternative zu mechanischen Klappen, Xenografts und Homografts (Ross 1967). Hierbei wird die Pulmonalklappe des Patienten in die Aortenposition übertragen. Diese pulmonalen Autografts haben gute hämodynamische Eigenschaften und eine geringe Rate an Endokarditiden und Thromboembolien. Außerdem ist keine langfristige Antikoagulation notwendig und ein Wachstum der Aortenwurzel bei Kindern möglich (Elkins 1999, Kouchoukos 2004, Luciani 2003, Moidl 2000, Yacoub 2006). Die langfristigen Ergebnisse (Da Costa 2006, Kouchoukos 2004, Sievers 2006) sind zufriedenstellend, wobei teilweise Dilatationen der Autograft-Wurzel und der Aorta ascendens mit Insuffizienzen aufgrund einer suboptimalen Operationstechnik beobachtet wurden. Diese stellen die häufigste Indikation für eine Reoperation dar (David 2000, Tantengco 1999). Eine neue Entwicklung auf dem Gebiet der biologischen Prothesen im Rahmen einer Ross-Operation sind dezellularisierte Xenografts, bei denen vor der Implantation eine Besiedlung mit patienteneigenen Endothelzellen aus dem peripheren Blut durchgeführt wird. Man erhofft sich mit dieser Methode eine geringere Gewebsdegeneration und eine bessere Prothesen-Haltbarkeit. Derzeit liegen zufriedenstellende mittelfristige Ergebnisse mit exzellenten hämodynamischen Eigenschaften vor (Dohmen 2002, 2007).

Während der chirurgische Aortenklappenersatz aktuell die First-line-Therapie darstellt, ist der perkutane Aortenklappenersatz eine Option für inoperable oder Hochrisikopatienten, insbesondere ältere Patienten (> 75jährig) mit einem Euro-SCORE über 15–20 % (Wenaweser 2008). Beim perkutanen Klappenersatz ist die Prothese auf einem Katheter befestigt und wird entweder antegrad (über das venöse System), retrograd (über das arterielle System) oder transapikal per Minithorakotomie zur Aortenklappe vorgebracht. Die Freisetzung der ballonexpandierbaren oder selbstexpandierbaren Prothese erfolgt dann in der nativen Klappe, die in situ verbleibt und an die Aortenwand gedrängt wird. Aktuell stehen jedoch Langzeitverläufe dieses neuen Behandlungsverfahrens aus.

Ein Vertreter der gerüstlosen bovinen Perikardklappen ist die SPF-Bioprothese, welche im Jahre 1992 in die Klinik eingeführt wurde. Mit der Idee bei dieser Prothese das gerüstlose Design und die perikardialen Materialeigenschaften zu kombinieren, versprach man sich einen synergistischen Effekt bezüglich der Hämodynamik und Haltbarkeit zu erzielen (Nagy 2005). In vielen Studien wie die von Bonacchi und Gegouskov wurden kurzfristige Ergebnisse (6-Monats-Follow-up) bei SPF-Patienten erhoben, in denen unter anderem eine signifikante Abnahme des maximalen transaortalen Druckgradienten sowie eine Reduzierung des linksventrikulären Massenindex nachgewiesen werden konnte (Bonacchi 2003, Gegouskov 2003). Westaby berichtete 1999, dass die SPF-Prothese gut geeignet für Patienten mit einer Endokarditis sei, da diese durch das Fehlen jeglicher synthetischer Verkleidung und dem Aufbau aus perikardialem Gewebe sehr widerstandsfähig gegenüber Infektionen ist, sodass die Verwendung bei einer Rekonstruktion des Aortenanus bei vorliegendem Wurzelabszess ideal wäre. Bei allen bisher durchgeführten kurz- und mittelfristigen Studien wurde nur eine geringere Anzahl an Prothesendysfunktionen und Endokarditiden der SPF-Klappe festgestellt (D'Onofrio 2007, Grubitzsch 2005, Nyawo 2007, Rubay 1997). Um eine Aussage über das Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie und deren Rückgang nach einem Aortenklappenersatz treffen zu können, wurden in den vorhergehenden Studien die Parameter der linksventrikulären Geometrie erfasst. Hierbei konnte in allen Studien ein Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie anhand des linksventrikulären Massenindex festgestellt werden (Bonacchi 2002, Gegouskov 2003, Nyawo 2007). Bei der Durchsicht der internationalen Literatur zum Überleben der SPF-Patienten, wurden in den bisher längsten Verlaufsbeobachtungen Überlebensraten von 50,0 % bis 89,2 % bei einer mittleren Follow-up-Periode von maximal 37, 1 Monaten erfasst (D'Onofrio 2007, Nyawo 2007).

Bei den in der vorliegenden Arbeit nachuntersuchten SPF-Patienten wurden bereits im Rahmen eines frühpostoperativen Follow-up's (6 Monate) Ergebnisse durch Grubitzsch und Kollegen im Jahr 2005 erhoben. Im Rahmen dieser Studie, in der die SPF-Klappe mit einer equinen gerüstlosen 3F-Bioprothese verglichen wurde, ermittelte man eine Abnahme der Druckgradienten, insbesondere des mittleren transvalvulären Druckgradienten um 29,8 % bei einem indexierten Anulus-Diameter kleiner 14 mm/m² und 34,6 % bei einem indexierten Anulus-Diameter größer gleich 14 mm/m². Hingegen konnte keine Reduzierung des linksventrikulären Hinterwand-Index nach 6 Monaten in kleinen als auch in großen Aortenwurzeln beobachtet werden. Es wurden bis zu diesem Zeitpunkt

keine strukturellen Prothesendysfunktionen, Endokarditiden oder hämorrhagische Ereignisse beschrieben. Außerdem konnte kein Unterschied in der Hämodynamik zwischen großen und kleinen Aortenwurzeln in Relation zur Körperoberfläche eruiert werden, indem die hämodynamischen Parameter nach dem indexierten Anulus-Diameter entsprechend größer gleich 14 mm/m^2 und kleiner 14 mm/m^2 aufgetrennt und beurteilt wurden. Dokumentiert wurden bis zum 6-Monats-Follow-up 4 (8,0 %) verstorbene SPF-Patienten. Bei insgesamt guten hämodynamischen Ergebnissen der SPF-Prothese in der Vorpublikation bedarf es jedoch, um die Klappenfunktion der SPF-Prothese und das klinische Outcome im Verlauf beurteilen zu können, weiterfolgender Studien mit mittelfristigen und Langzeitergebnissen, um eine evidenzbasierte Anwendung zu rechtfertigen.

1.1. Ziel und Fragestellung

Ziel dieser klinischen Studie ist es, die hämodynamischen Eigenschaften der gerüstlosen biologischen Aortenklappenprothese Sorin Pericarbon Freedom 5 Jahre nach dem Aortenklappenersatz zu evaluieren und den klinischen Verlauf der Klappenpatienten unter Anwendung eines Fragebogens zu beurteilen. Zudem soll im Subgruppenvergleich herausgearbeitet werden, inwiefern ein großer ($\geq 14 \text{ mm/m}^2$) oder kleiner indexierter Anulus-Diameter ($< 14 \text{ mm/m}^2$) die Hämodynamik beeinflussen. Wir erwarten somit anhand der vorliegenden Arbeit wesentliche Vor- und Nachteile der SPF-Bioprothese zu identifizieren sowie Aussagen zur Haltbarkeit, hämodynamischem Flussprofil, Prothesenfunktion als auch Anfälligkeit für endokarditische Komplikationen zu treffen.

2. Methoden

2.1. Sorin Pericarbon Freedom Prothese (SPF)

Die gerüstlose Bioklappenprothese Sorin Pericarbon Freedom wird von der Firma Sorin Biomedica in Sallugia, Italien, gefertigt und zählt zu den Bioprothesen der dritten Generation. Sie ist eine gerüstlose Prothese, die aus Rinderperikard besteht und in Zwei-Blatt-Technik zu einer Zylinderform vernäht ist.



Abbildung 1: Darstellung der SPF-Bioprothese (Repossini 2005)

Das innere Blatt formt die drei Klappentaschen und ist mit dem äußeren Blatt durch eine karbonbeschichtete Naht verbunden (Stacchino 1995). Diese Konfiguration der Prothese ermöglicht es, aus einer dünnen Perikardmembran drei Klappentaschen zu modellieren und mit Hilfe eines speziellen Nahtmusters die zwei Blätter aneinander zu befestigen. Die Kommissurennahte sind zweifach gekreuzt und rautenförmig platziert, sodass bei Klappenschluss und -öffnung die Kräfte absorbiert und optimal auf die Prothese verteilt werden (Stacchino 1995). Der externe Zylinder kann intraoperativ durch Zuschneiden dem Sinus Vasalvae und den Ostien der Koronararterien individuell angepasst werden (Westaby 2001). Vor der Montage der beiden Perikardblätter werden diese anfangs in Glutaraldehyd-Lösung fixiert und nachfolgend mit Homocysteinsäure detoxifiziert. Auf diese Weise kann man freiliegende Residuen von Aldehydgruppen neutralisieren, welche mutmaßlich verantwortlich sind für eine vermehrte Kalzifizierung und Destruktion der Klappenprothese. Mittels chemischer Behandlung und der Materialeigenschaften erhält man am Ende eine Bioprothese, die weich, flexibel beziehungsweise

biegsam sowie frei von synthetischem Material ist (Stacchino 1998). Aufbewahrt wird die Bioprothese in einer antibiotischen Lösung und erfordert vor der Implantation keiner Spülungsprozesse (Jin 2001).

2.2. Operativer Ablauf

Initial wurde ein zentraler Venenkatheter, ein arterieller Zugang als auch ein Blasenkatheter gelegt. Die Patienten wurden in Rückenlage und in Intubationsnarkose sowie unter systemischer Heparinisierung operiert. Mittels Stichsäge wurde eine mediane Sternotomie durchgeführt, um einen Zugang zum Herzen zu schaffen. Der Brustkorb wurde beliebig breit mit einem Spreizer retrahiert. Danach folgte die Längseröffnung des Perikards und die Kanülierung der Aorta ascendens als auch des rechten Vorhofs. Die extrakorporale Zirkulation wurde in Normothermie (35 bis 37 °C) durchgeführt. Nach Aortenabklemmung wurde die Myokardprotektion sichergestellt, zunächst über die Aortenwurzel und nach der transversalen Aortotomie über die Koronarostien durch intermittierende sowie antegrade Applikation der warmen Blutkardioplegie nach Calafiore. Die hyperkaliämische Kardioplegielösung wurde cirka alle 15 Minuten wiederholt infundiert. Es konnte ein Zugang zur nativen Aortenklappe geschaffen werden, indem die Aorta ascendens transversal zirka 2,5 cm über der Aortenklappenebene eröffnet wurde. Es wurde eine zwei Drittel Aortotomie durchgeführt, bei der die Aorta über dem linken Koronarsinus intakt bleibt (Westaby 2001). Anschließend wurde die degenerativ veränderte Klappe in toto exzidiert und es wurden sorgfältig die Verkalkungen des Aortenklappenrings entfernt. Gemäß des Diameters des Klappenringes wurden mittels „Kugelsizer“ die Klappengrößen bestimmt. Bei der SPF-Bioprothese war eine Auswahl der Klappengrößen von 15 bis 29 Millimeter möglich. Grundsätzlich legte man bei genauem Sitz des „Sizers“ die adäquate Klappengröße fest, die vom Messgerät abgelesen werden konnte. In der dargestellten Tabelle werden die implantierten Klappengrößen aufgelistet.

Tabelle 1: Klappengrößen

Klappengröße (mm)	Anzahl	%
21	1	2,0
23	4	8,0
25	19	38,0
27	16	32,0
29	10	20,0

Die Implantation der SPF-Bioprothese wurde mit der standardmäßigen subkoronaren Technik vorgenommen. Die Prothese wurde entweder durch eine fortlaufende (Prolene) oder Einzelknopfnaht (Ethibond) an der Einflusseite fixiert. Bei Verwendung der fortlaufenden Naht wurden drei Polypropylene-Nähte unterhalb der Fußpunkte des linken und rechten Koronarsinus mit einem Mindestabstand von zwei Millimetern gesetzt.

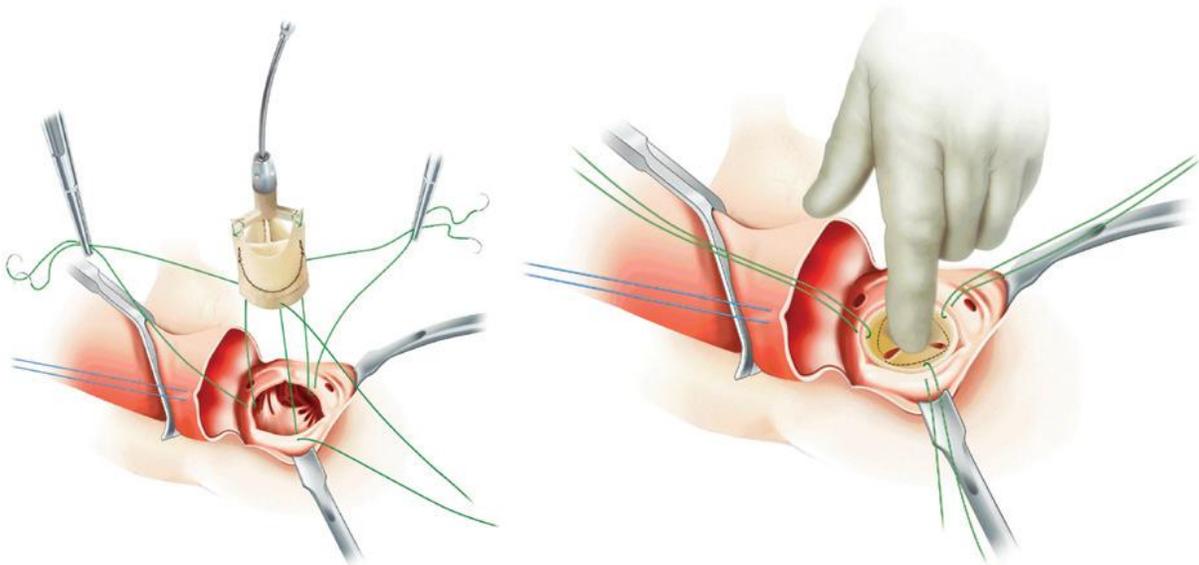


Abbildung 2: Darstellung der fortlaufenden Naht an der Einflusseite der Bioprothese (Beholz 2005)

Bei Einsatz der Einzelknopf-Naht wurden 18 bis 24 Nähte in horizontaler Ebene mittels Stiche durch den Anulus und Klappe angeordnet. Nach Entfernung der Haltevorrichtung der Prothese wurde die Klappe vorsichtig in Position geschoben und die Nähte gleichmäßig verknotet.

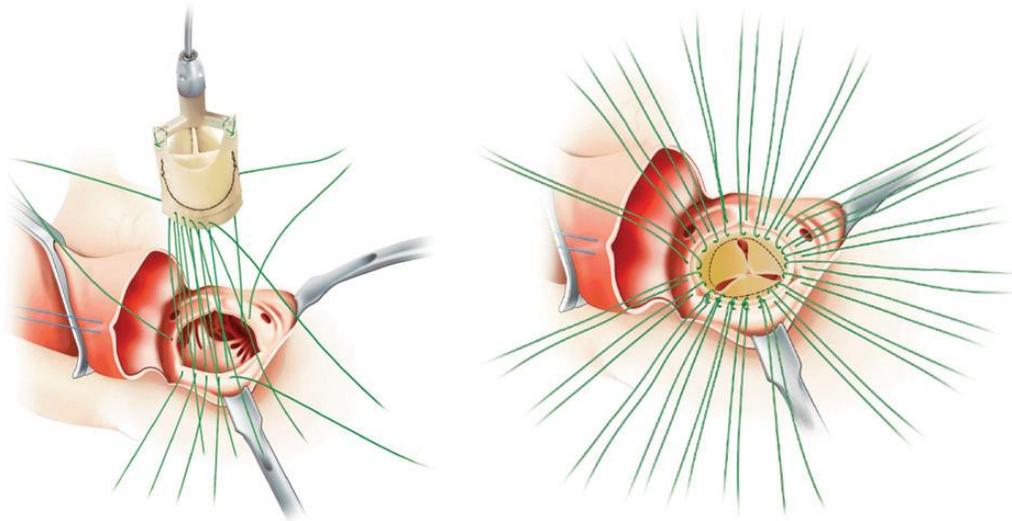


Abbildung 3: Einzelknopfnah an der Einflusseite (Beholz 2005)

Der externe Klappenzyylinder wurde distal mit fortlaufender subkoronarer Naht (Prolene) an der Aorta ascendens fixiert. Es wurden 4-0 Polypropylene-Nahtmaterial verwendet. Begonnen wurde die Nahtreihe an der linken Tasche, dann an der nonkoronaren und an der rechten Klappentasche abgeschlossen. Die Nähte wurden radial verlaufend zu den Koronarostien positioniert, um Zugspannung an den Ostien zu minimieren. Zudem wurden die Koronarostien bezüglich ihrer Durchgängigkeit sowie die Koaptation der Klappentaschen überprüft (Beholz 2005).

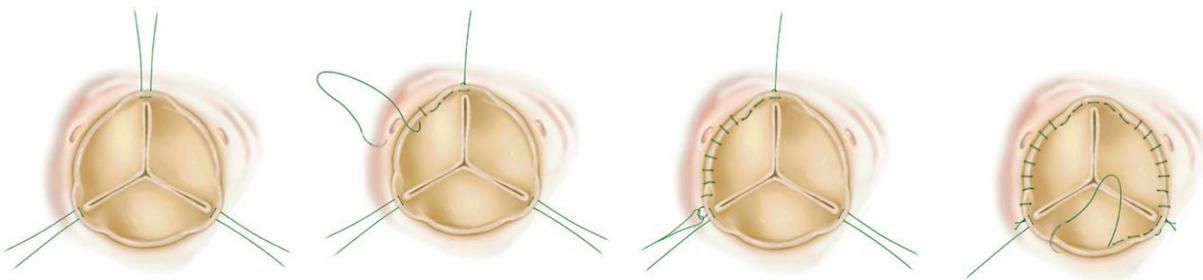


Abbildung 4: Illustration der fortlaufenden subkoronaren Naht in Anlehnung an Beholz 2005

Daraufhin wurde auch kontrolliert, ob die Klappe richtig im Anulus positioniert ist und ob paravalvuläre Lecks bestehen. In der Folge wurde der Verschluss der Aortotomie mit einer zweireihigen fortlaufenden Naht (Prolene 4-0) vollzogen. In Kopftieflage wurde über die Kardioplegiekanülierung das Herz vollständig entlüftet und es erfolgte die Freigabe der Koronarzirkulation durch Lösen der Aortenklemme. Falls notwendig wurde ein suffizienter

Eigenrhythmus mit Antiarrhythmika oder/und Defibrillator wiederhergestellt. Anschließend nahm man nach ausreichender Reperfusionzeit die Beendigung der extrakorporalen Zirkulation vor. Zur Antagonisierung des Heparins wurde das Antidot Protamin verabreicht und die Blutgerinnung wiederhergestellt. Es wurden temporäre ventrikuläre Schrittmacherdrähte epimyokardial am Herzen befestigt. Weiterhin wurde mittels postoperativer transösophagealer Echokardiographie (TEE) nochmals die implantierte Klappenprothese auf einwandfreien Sitz und Funktionalität beurteilt. Es folgte das Einlegen einer Mediastinaldrainage und das durchtrennte Brustbein wurde mit circa fünf Drahtcerclagen wieder adaptiert. Der schichtweise Wundverschluss erfolgte mit Einzelknopf-Fasziennaht, Einzelknopf-Subkutan- und fortlaufender Intrakutan-Naht. Anbei wurden die intraoperativen Daten zusammengefasst.

Tabelle 2: Operative Daten

	MW ± SD	
Extrakorporale Zirkulation (min)	70,7 ± 15,9	
Aortenklemmzeit (min)	51,7 ± 11,2	
Kombinationseingriffe	Anzahl	%
Patienten	16	32,0
Myektomie	2	4,0
AML Debridement	1	2,0
Vorhofablation	5	10,0
CABG	11	22,0

2.3. Postoperative medikamentöse Therapie

Standardmäßig wurde eine Thrombozytenaggregationshemmung mit 100 Milligramm Aspirin dauerhaft vorgenommen. Eine orale Antikoagulation mit Cumarinen wurde nicht durchgeführt, es sei denn, es bestand eine zusätzliche Indikation (Vorhofflimmern). Prophylaktisch wurde bei den SPF-Patienten, sofern diese immobil waren, heparinisiert.

2.4. Patientenerfassung und demographische Daten

Im Zeitraum vom 14. Februar 2003 bis 21. Mai 2004 wurden insgesamt 50 Patienten in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte eine Sorin Pericarbon Freedom Bioprothese implantiert. Patienten mit einem kombinierten

Mitralklappenersatz und/oder einer koronaren Bypass-Operation (CABG) sowie in Verbindung mit einer Vorhofablation wurden außerdem in die Studie mit eingeschlossen.

Die Indikationsstellung für den Einsatz der Bioprothese war folgende:

- hochgradiges, operationspflichtiges Aortenklappenvitium
- Patientenalter \geq 65 Jahre

Zudem wurden nachstehende Ausschlusskriterien formuliert:

- wiederholter Aortenklappenersatz
- aktive Endokarditis
- Störungen im Kalziummetabolismus
- Autoimmunkrankheiten
- intravenöser Drogenmissbrauch
- hochgradige Sklerosierung des Aortensinus oder der Koronarostien.

Die Patienten gaben nach vorangegangener Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis für die Teilnahme an der klinischen Studie. Das mittlere Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Operation $73,2 \pm 6,0$ Jahre (Median 72,5; Range 62-85). Bei einem Patienten erfolgte, trotzdem dieser zum Zeitpunkt der Operation noch nicht das Mindestalter von 65 Jahren erreicht hatte, ein biologischer Klappenersatz in Aortenposition und der Einschluss in die Studie, da neben den aufgeführten Kriterien grundlegend der Wunsch des Patienten sowie die Entscheidung des Operateurs intraoperativ berücksichtigt wurden. Weitere demographische Daten zur Charakterisierung der SPF-Population zum Operationszeitpunkt können der angefügten Tabelle entnommen werden.

Tabelle 3: Zusammenfassung demographischer Daten

Demographische Daten		
	MW ± SD	
Alter	73,4 ± 5,8	
Körperoberfläche (m ²)	1,8 ± 0,2	
Geschlecht	Anzahl	%
Frauen	26	52,0
Männer	24	48,0
Herzrhythmusstörungen		
Sinusrhythmus	40	80,0
Vorhofflimmern	9	18,0
Andere	1	2,0
Komorbidität		
KHK	25	50,0
Arterielle Hypertonie	31	62,0
Pulmonaler Hypertonus	5	10,0
Nierendysfunktion	12	24,0
Lungenerkrankungen	5	10,0
Diabetes mellitus	16	32,0
Adipositas	7	14,0

Durch präoperative Diagnostik wurde bei 42 Patienten (84,0 %) eine Aortenklappenstenose und bei 8 Patienten (16,0 %) ein kombiniertes Aortenklappenvitium (Aortenklappenstenose und Aortenklappeninsuffizienz) festgestellt. Entsprechend der diagnostischen Leitlinie der Klinik wurde die Schweregradeinteilung der Aortenklappenvitien mit Hilfe echokardiographischer Untersuchungen (HP Sonos 5500 Hewlard Packard, Andover, MA, USA), speziell anhand der transaortalen Druckgradienten und Klappenöffnungsfläche vorgenommen. Ergänzend dazu wurde bei allen Patienten eine Herzkatheteruntersuchung zum Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung durchgeführt und weitere Befunde mittels Karotisduplex, Lungenfunktionsdiagnostik und Elektrokardiogramm erhoben. Des Weiteren wurde um den klinischen präoperativen Zustand der Patienten beurteilen zu können, das NYHA-Stadium der Patienten eingeschätzt. Die NYHA-Klassifikation dient der Graduierung der Herzinsuffizienz. Die Stadieneinteilung erfolgt entsprechend dem Ausmaß der Atemnot in Abhängigkeit von der Belastung und wird in vier

verschiedene Stufen gemäß der überarbeiteten Klassifikation der New York Heart Association von 1994 unterteilt (The Criteria Committee for the New York Heart Association 1994).

Klasse I	keine Dyspnoe bei normaler körperlicher Belastung
Klasse II	leichte Dyspnoe bei normaler körperlicher Belastung
Klasse III	Dyspnoe schon bei leichter körperlicher Belastung
Klasse IV	Ruhedyspnoe

Ermittelt werden konnte bei 49 SPF-Patienten (98 %) eine präoperative Leistungsfähigkeit gemäß NYHA-Stadium III und bei einem SPF-Patienten (2 %) NYHA-Stadium IV. Der Mittelwert des präoperativen NYHA-Stadiums in der SPF-Kohorte lag bei $3,0 \pm 0,1$ (Median 3; Range 3 - 4).

Präoperativ wurde zur Abschätzung der postoperativen Frühmortalität der logistische Euro-SCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) berechnet, welcher anhand von 17 Faktoren eine Risikostratifizierung vornimmt (Roques 2003). Für das SPF-Kollektiv konnte ein logistischer Euro-SCORE von $6,4 \pm 2,1$ % (Median 5,1 %; Range 2,2 – 16,9 %) berechnet werden.

Tabelle 4: Risikoadjustierung mittels logistischem Euro-SCORE nach Roques 2003

Logistischer Euro-SCORE	
Patientenfaktoren	$\beta_i \ X_i$
Alter	0,0666354
Geschlecht: weiblich	0,3304052
COPD	0,4931341
Extrakardiale Gefäßerkrankung	0,6558917
Neurologische Dysfunktion	0,841626
Früherer herzchirurgischer Eingriff	1,002625
Serumkreatinin > 2,2 mg/dl	0,6521653
Aktive Endokarditis	1,101265
Kritischer präoperativer Status: Ventrikuläre Tachykardie, Ventrikelflimmern, verhindertes plötzlicher Tod, präoperative Herzdruckmassage, präoperative Beatmung vor Erreichen des Narkoseeinleitungsraums, präoperative inotrope Medikation, intraaortale Ballonpumpe, präoperatives akutes Nierenversagen (Anurie oder Oligurie < 10 ml/h)	0,9058132
Kardiale Faktoren	
Instabile Angina (Nitrate intravenös bis zur Operation)	0,5677075
LVEF 30 - 50%	0,4191643
LVEF < 30 %	1,094443
Myokardinfarkt < 90 Tagen	0,5460218
Pulmonale Hypertension (PAP systolisch > 60 mmHg)	0,7676924
Operative Faktoren	
Notfall (Operation am Tag der Aufnahme)	0,7127953
Andere als isolierte CABG-Operation	0,5420364
Eingriff an der thorakalen Aorta	1,159787
Postinfarzielle Septumruptur	1,462009
$e^{(-4.789594 + \sum \beta_i X_i)} / 1 + e^{(-4.789594 + \sum \beta_i X_i)}$	%

2.5. Nachuntersuchungsmethoden

2.5.1. Echokardiographische Nachuntersuchung

Die transthorakale echokardiographische Nachuntersuchung wurde mit einem Echokardiographie-system Vingmed Vivid 7 (GE Healthcare, Little Chalfont, Grossbritannien) mit einem zweidimensionalen Ultraschallkopf M4S und einer Frequenz von 1,5 bis 3,5 Megahertz von zwei erfahrenen Untersuchern der Kardiovaskulären Klinik durchgeführt. Anschließend wurden die Aufnahmen mit dem Software-Programm EchoPac Version BT06 ausgewertet und digital gespeichert. Während der Untersuchung wurde durchgehend ein Elektrokardiogramm abgeleitet, wodurch eine genaue Zuordnung der Ultraschallbilder zu den Herzphasen ermöglicht wurde. Positioniert wurde der Patient mit leicht erhobenem Oberkörper (45°) in 30-90° Linksseitenlagerung mit möglichst abduziertem linken Arm, um die Interkostalräume zu öffnen (Henry 1980).

Diese Form der nicht-invasiven kardialen Diagnostik umfasste die Beurteilung der maximalen und mittleren transvalvulären Werte der Druckgradienten sowie Strömungsgeschwindigkeiten als auch die Klappenöffnungsfläche, die Beurteilung des Degenerationsgrades der Bioprothese, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, linksventrikuläre Masse, den Diameter der linksventrikulären Hinterwand und Beurteilung des Regurgitationsgrades. Weiterhin bot die Echokardiographie die Möglichkeit der Abklärung von morphologischen Endokardveränderungen und typischen endokarditischen Läsionen wie Vegetationen, Perforationen und Abrisse von Klappentaschen sowie das Vorhandensein von paravalvulären Lecks. Unter Einstellung standardisierter Schallkopfpositionen und Schnittebenen wie parasternale Achsen und apikaler Kammerblick sowie B- und M-Mode-Aufnahmen wurden die oben aufgeführten Parameter erhoben. Mittels der konventionellen Doppler-Sonographie konnten Parameter bezüglich der Flussrichtung- und -qualität sowie der Geschwindigkeit des Blutes gewonnen werden, indem die zur Verfügung stehenden Dopplersysteme, Continuouswave-Doppler (CW-Doppler) und gepulster Doppler (PD-Doppler) genutzt wurden und anhand der Farbdopplersonographie farbkodiert wiedergegeben wurden.

2.5.1.1. Druckgradienten und Strömungsgeschwindigkeiten

Zur Kalkulation der Druckgradienten wurde der Fluss über der Aortenklappenprothese mittels CW-Doppler aufgezeichnet und im Standbild des Doppler-Flussprofils das systolische Signal der Hüllkurve konturiert. Computergestützt wurde die Berechnung der maximalen und mittleren

Strömungsgeschwindigkeiten durchgeführt, wobei die mittlere Geschwindigkeit als Mittelwert aller instantanen Geschwindigkeiten durch das Analyseprogramm aus dem Integral der Flusskurve errechnet wurde. Daraufhin wurde anhand der vereinfachten Bernoulli-Gleichung der maximale und mittlere Druckgradient ermittelt:

$$\Delta p = 4 v^2 \quad (\text{vereinfachte Bernoulli-Gleichung})$$

Δp = Druckdifferenz

$4 v^2$ = maximale Flussgeschwindigkeit während der Systole

Gemäß den Leitlinien der American Heart Association 2006 werden zur Schweregradeinteilung einer Aortenklappenstenose der mittlere Druckgradient und die maximale Strömungsgeschwindigkeit herangezogen.

Tabelle 5: Mittlerer Druckgradient und maximale Strömungsgeschwindigkeit in Anlehnung an die Richtlinien der ACC/AHA 2006 (American College of Cardiology/American Heart Association).

Grad	Befund	Mittlerer Druckgradient [mmHg]	Maximale Strömungsgeschwindigkeit [m/s]
I	leicht	< 25	$\geq 2,5$ und < 3,0
II	mittelgradig	25 - 40	3,0 - 4,0
III	schwer	> 40	> 4,0

2.5.1.2. Klappenöffnungsfläche

Nach der Kontinuitätsgleichung wird die Klappenöffnungsfläche (KÖF) computergestützt generiert. Dafür wird der Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstrakts zirka 1 Zentimeter vor der Aortenklappenprothese bestimmt und geht in die Berechnung der Querschnittsfläche des linksventrikulären Ausflusstrakts mit ein. Weiterhin wurde über die Bestimmung der Geschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt mit dem PW-Doppler und der transvalvulären Geschwindigkeit mit dem CW-Doppler die Klappenöffnungsfläche abgeschätzt:

$$EOA [cm^2] = (V_{LVOT}/V_{AOA}) \times A_{LVOT}$$

$$EOAI [cm^2/m^2] = [(V_{LVOT}/V_{AOA}) \times A_{LVOT}]/KOF$$

EOA = Effektive Klappenöffnungsfläche

EOAI= Effektiver Klappenöffnungsflächenindex

A_{LVOT} = Querschnittsfläche des linksventrikulären Ausflusstrakts

V_{LVOT} = Geschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt

V_{AOA} = Maximale transvalvuläre Geschwindigkeit

Tabelle 6: Klappenöffnungsfläche in Anlehnung an ACC/AHA 2006

Schweregrad	Klappenöffnungsfläche [cm ²]
normal	> 2,0
leicht	1,5 - 2,0
mittelgradig	1,0 - 1,5
schwer	< 1,0

Tabelle 7: Klappenöffnungsflächenindex und Schweregradeinteilung eines Prothesen-Patienten-Mismatches gemäß Rahimtoola 2003

Schweregrad	Klappenöffnungsflächenindex [cm ² /m ²]
klinisch nicht relevant	> 0,9
mittelgradig	> 0,6 aber ≤ 0,9
schwer	≤ 0,6

2.5.1.3. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde planimetrisch quantifiziert. Die Ventrikelkontur wurde enddiastolisch sowie endsystolisch manuell umfahren und es wurden entweder biplan oder bei schlecht einstellbarer Zweikammerebene monoplan die Ejektionsfraktion berechnet. Die Volumenbestimmung erfolgte anschließend mit der Scheibchen-Summations-Methode nach Simpson. Anderenfalls bei nicht sicher abgrenzbarem Endokard bei mehr als 25 % der Zirkumferenz, wurde die prozentuale Ejektionsfraktion visuell abgeschätzt, wobei die globale Ventrikelfunktion durch Beurteilung der Kontraktilität und Ventrikelgeometrie in allen Ebenen bewertet wurde.

Tabelle 8: Ejektionsfraktion nach Lang 2006

Schweregrad	Ejektionsfraktion [%]
normal	> 70
gering eingeschränkt	60 - 70
mäßig eingeschränkt	45 - 55
mittelschwer eingeschränkt	30 - 40
schwer eingeschränkt	< 30

2.5.1.4. Linksventrikulärer Massenindex und linksventrikulärer Hinterwand-Diameter

Zunächst wurde der M-Mode-Strahl in der parasternalen langen Achse ausgerichtet, sodass dieser in Höhe der Spitze des posterioren Mitralsegels (basaler Myokardabschnitt) das Septum und die linksventrikuläre Hinterwand senkrecht durchläuft. Anschließend wurden im M-Mode-Standbild die Messungen der linksventrikulären Parameter (IVSd, LVIDd, LVPWd) vorgenommen.

Die linksventrikuläre Masse in Gramm (LVM) wurde entsprechend der aufgeführten Formel aus den erhobenen Messwerten rechnergestützt berechnet. Um den linksventrikulären Massenindex (LVMI) zu erhalten, wurde die linksventrikuläre Muskelmasse (LVM) in Relation zur Körperoberfläche gesetzt. Weiterhin kam die Dubois-Formel bei der Berechnung der Körperoberfläche (KOF) zur Anwendung.

$$\text{LV Masse [g]} = [1,04 \times ((\text{IVSd} + \text{LVIDd} + \text{LVPWd})^3 - (\text{LVIDd})^3) - 13,6]/1000$$

$$\text{LV Massenindex [g/m}^2\text{]} = [1,04 \times ((\text{IVSd} + \text{LVIDd} + \text{LVPWd})^3 - (\text{LVIDd})^3) - 13,6]/1000/\text{KOF}$$

$$\text{KOF [m}^2\text{]} = [\text{Körpergröße [cm]} 0,725 \times \text{Gewicht [kg]} 0,425 \times 71,84]/10000$$

IVSd [mm] interventrikuläres Septum enddiastolisch

LVIDd [mm] linksventrikulärer Innendurchmesser enddiastolisch

LVPWd [mm] linksventrikuläre Hinterwand-Diameter enddiastolisch

Anhand der Klassifizierung nach Lang 2006 wurden der linksventrikuläre Massenindex und der linksventrikuläre Hinterwand-Diameter beurteilt.

Tabelle 9: Einteilung der LVMI und LVPWD in Anlehnung an Lang 2006

LVMI [g/m²]	Frauen	Männer
normal	43 - 95	49 - 115
leicht abnormal	96 - 108	116 - 131
mittelgradig	109 - 121	132 - 148
schwer abnormal	≥ 122	≥ 149
LVPWD [mm]		
normal	6 - 9	6 - 10
leicht abnormal	10 - 12	11 - 13
mittelgradig	13 - 15	14 - 16
schwer abnormal	≥ 16	≥ 17

2.5.1.5. Indexierter Anulus-Diameter

Es erfolgte eine Auftrennung der Druckgradienten, Strömungsgeschwindigkeiten, Klappenöffnungsflächen, der linksventrikulären Ejektionsfraktionen und der linksventrikulären Hinterwand-Diameter nach dem indexierten Anulus-Diameter (IAD in mm/m²) entsprechend kleiner als 14 mm/m² oder größer gleich 14 mm/m². Dieser wurde hergeleitet aus dem Quotient des intraoperativ vermessenen Anulus-Diameters (AD in mm) und der aktuellen Körperoberfläche (KOF in m²).

2.5.1.6. Degenerationsscore

Zur Beurteilung des Sklerosierungsgrades der Prothese wurde ein Degenerationsscore von der Arbeitsgruppe erstellt und berechnet. Jede Prothesentasche (non-, links- und rechtskoronar) wurde entsprechend folgender Einteilung separat mittels echokardiographischer Abbildungen in der Aortenklappenebene als auch in der langen parasternalen Achse, im Fünf-Kammer-Blick und Drei-Kammer-Blick eingeschätzt:

- Grad 0: nicht degeneriert
- Grad 1: gering degeneriert
- Grad 2: mäßig
- Grad 3: schwer

Anschließend wurde der durchschnittliche Degenerationsgrad einer Prothese ermittelt.

2.5.1.7. Bioprotheseninsuffizienz

Die Graduierung der Protheseninsuffizienz erfolgte anhand der Refluxwolke, indem die Jetlänge und Jetbreite ausgemessen wurde. Bei einer vorliegenden Bioprotheseninsuffizienz wurde der sinotubuläre Übergang in der langen parasternalen Achse im Zoom-Modus entsprechend der „leading edge to leading edge“ Methode enddiastolisch vermessen (Lang 2006).

Tabelle 10: Graduierung der Protheseninsuffizienz gemäß Böhmeke 2001

Grad	Befund	Jetlänge	Jetbreite
0	keine relevante Insuffizienz	< 2,0 cm	< 1,0 cm
I	geringe	< 2,0 cm	< 1,5 cm
II	mäßig	> ½ LV oder < ½ LV	< 1,5 cm oder > 1,5 cm
III	mittelschwer	> ½ LV	> 1,5 cm
IV	schwer	linker Ventrikel ausgefüllt	linker Ventrikel ausgefüllt

2.5.1.8. Klappenbedingte Morbidität

2.5.1.8.1. Strukturelle Prothesendysfunktion

Eine strukturelle Prothesendysfunktion liegt vor bei Abnutzung, Defekt, Kalzifikationen, Segelriss, Nahttriss einer Komponente des Prothesenapparates, die durch klinische Untersuchungen, Autopsien oder Reoperationen gesichert wurden. Ausgeschlossen davon sind allerdings infektiöse und thromboembolische Ereignisse, die zu strukturellen Veränderungen führen (Akins 2008).

2.5.1.8.2 Nichtstrukturelle Prothesendysfunktion

Eine nichtstrukturelle Prothesendysfunktion wird definiert als Beeinträchtigung der Klappenfunktion, die zu einer Stenose, Insuffizienz oder Hämolyse bei jedoch strukturell intakter Prothese führt. Unter anderem werden gemäß den Leitlinien von Akins 2008 dazu paravalvuläre Leckagen, Pannusbildung, eine unangemessene Klappengröße sowie Positionierung der Prothese oder Regurgitationen, die auf einen dilatierten sinotubulären Übergang oder Anulus beruhen, gezählt.

2.5.1.8.3. Prothesenendokarditis

Bei Zutreffen eines der aufgeführten Kriterien liegt eine Prothesenendokarditis vor:

1. Reoperation mit Nachweis eines Abszesses, eines paravalvulären Lecks, einer Vegetation, welche durch eine Infektion verursacht sind und entsprechend mit einem histologischen oder bakteriologischen Befund bestätigt werden können.
2. Im Rahmen einer Autopsie Darstellung eines Abszesses, Pus oder einer Vegetation an der Bioprothese.
3. Bei fehlender Autopsie oder Reoperation werden die Duke-Kriterien für Endokarditis erfüllt (Li 2000).

2.5.1.8.4. Klappenthrombose

Als Klappenthrombus wird jeder Thrombus bezeichnet, welcher nicht durch eine Infektion bedingt ist und an oder in der Nähe der operierten Aortenklappenprothese befestigt ist sowie den Blutstrom oder die Klappenfunktion beeinträchtigt (Akins 2008).

2.5.1.8.5. Transitorisch ischämische Attacke und Apoplex

Es liegt ein neurologisches Ereignis vor, wenn dieses im Rahmen des Nachbeobachtungszeitraums neu aufgetreten ist. Eine transitorisch ischämische Attacke ist ein vollständig reversibles neurologisches Ereignis, welches nicht länger als 24 Stunden anhält. Ein Apoplex hingegen bestätigt sich bei radiologischem Nachweis einer neu aufgetretenen zentralen Läsion in der Magnetresonanz- oder Computertomographie und bei anhaltenden klinisch-neurologischen Symptomen von länger als 72 Stunden oder bei einem persistierenden neurologischen Ausfall (Akins 2008).

2.5.1.9. Klappenbedingte Mortalität

Als klappenbedingte Mortalität sind in Anlehnung an Akins 2008 folgende Ereignisse gewertet worden: Tod bei struktureller Klappenverschlechterung, nicht-strukturelle Klappendysfunktion, Thromboembolien, Prothesenendokarditis, hämorrhagische Komplikationen, Reintervention oder ein plötzlich unerwarteter Tod. Ein Tod durch Herzinsuffizienz bei vorliegenden fortgeschrittenen myokardialen Erkrankungen jedoch guter Klappenfunktion wird nicht als klappenbedingter Tod eingeordnet.

2.5.2. Fragebögen und Patientenakten

Zur Einschätzung der postoperativen Entwicklung wurden Fragebögen erstellt. Bei den SPF-Patienten wurde am Tag der Nachuntersuchung der anliegende Fragebogen erhoben, indem die Patienten persönlich befragt wurden. Die anhand des Fragebogens ermittelten Daten wurden nach der Erhebung noch weiter validiert, indem die Hausärzte oder Kardiologen ergänzend dazu telefonisch oder schriftlich durch Versenden des Fragebogens kontaktiert wurden. Bei Ablehnung der echokardiographischen Nachuntersuchung jedoch Einverständnis der Patienten, die behandelnden Ärzte zu kontaktieren, wurden die klinischen Daten auch von jenen Patienten dokumentiert. Gegebenenfalls konnte bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand durch Hilfe von Angehörigen am Telefon die aktuelle Befindlichkeit und der postoperative Verlauf erörtert werden. Falls ein Patient nicht erreichbar war und der behandelnde Hausarzt keine Auskunft hinsichtlich des aktuellen Wohnsitzes geben konnte, so wurde eine Anfrage beim Landesamt für Bürger- und Ordnungsangelegenheiten gestellt und nach der Postanschrift recherchiert. Nach positiver Rückmeldung erhielten die Patienten eine schriftliche Einladung zum Follow-up. Zudem wurden durch das Aktenstudium weitere Daten der Patienten ermittelt und die Operationsberichte und Abschlussepikrisen dem klinikinternen Patientenverwaltungsprogramm HTG-System entnommen. Die Fragebögen werden in den nachfolgenden Abbildungen aufgeführt.

**Abbildung 5: Fragebogen zur Einschätzung des postoperativen Zustands der
nachzuuntersuchenden SPF-Patienten 5 Jahre nach dem
Aortenklappenersatz**

Follow-up-Fragebogen

Name: Datum der Nachuntersuchung:

Geburtstag: Hausarzt:

Körpergewicht: Körpergröße:

Körperliche Belastbarkeit

1. Haben Sie vor Ihrer Herzoperation über **Luftnot geklagt?**

- ... keine Luftnot bei normaler körperlicher Belastung
- ... leichte Luftnot bei normaler körperlicher Belastung
- ... Luftnot bei leichter körperlicher Belastung
- ... Luftnot in Ruhe

2. Klagen sie **derzeit über **Luftnot**?**

- ... keine Luftnot bei normaler körperlicher Belastung
- ... leichte Luftnot bei normaler körperlicher Belastung
- ... Luftnot bei leichter körperlicher Belastung
- ... Luftnot in Ruhe

3. Liegt eine **Lungenerkrankung** vor?

Ja Nein

Welche: _____

Wann war der letzte Lungenfunktionstest: _____

Ergebnis: _____

Nikotinabusus:

Ja Nein

seit wann: _____ Anzahl Zigaretten/Tag: _____

4. Wurde im Rahmen der letzten 5 Jahre folgende Diagnose gestellt?

• **Herzschwäche**

Ja Nein

seit wann diagnostiziert: _____

• **Herzinfarkt**

Ja Nein

Wann: _____

Therapie/Medikamente: _____

5. Ist nach der ursprünglichen Herzoperation eine **erneute Herzkatheteruntersuchung** durchgeführt worden?

Ja Nein

Name der Klinik: _____

Ergebnis: _____

6. Haben Sie einen **Schlaganfall** erlitten oder leiden Sie unter ...?

Ja Nein

- Lähmungen Sehstörungen
 Sprachstörungen Gefühlsstörungen oder ähnliches?
 bleibend vorübergehend

Wie oft: _____ Datum des Auftretens: _____ Dauer: _____

7. Ist bei Ihnen eine *Computertomographie* des Kopfes durchgeführt worden? Ja Nein

An welcher Klinik: _____

Ergebnis: _____

8. Haben/Hatten Sie *Verengungen der Halsschlagader* Ja Nein

Operationen an der Halsschlagader Ja Nein

Welche Seite? links rechts beide

9. Wurden *Gefäßverschlüsse* festgestellt? Ja Nein

Wann: _____

Wie: _____

Wo: _____

Therapie/Medikamente: _____

10. Trat im Rahmen der letzten 5 Jahre eine *Entzündung am Herzen* auf? Ja Nein

Wann: _____ Wie lange: _____

Therapie: _____

11. Wurde eine *erneute Operation* durchgeführt? Ja Nein

Wann: _____ Wo: _____

OP-Art: _____

12. Welche der nachfolgenden *Symptome* sind *postoperativ* in den *letzten 5 Jahren* aufgetreten?

- Schwindelgefühl Ja Nein Wie häufig: _____
- Ohnmachtsanfälle Ja Nein Wie häufig: _____ Wie lange: _____
- starke Atemnot Ja Nein Wann: _____ Wie häufig: _____
- Fieber Ja Nein Wann: _____ Wie lange: _____
Ursache: _____
- Unterschenkelschwellung Ja Nein Seit wann: _____
- Nächtlicher Harndrang Ja Nein Seit wann: _____ Wie häufig: _____

13. Hatten Sie in den letzten Jahren Beschwerden, die einer **Angina Pectoris-Symptomatik** gleichen?

Ja Nein

• retrosternales Druck- oder Engegefühl?

Ja Nein

• nitrosensibel?

Ja Nein

14. Sind bei Ihnen **Herzrhythmusstörungen** bekannt?

Ja Nein

Falls ja ,welche Art: _____

Seit wann diagnostiziert: _____

Therapie/Medikamente: _____

15. Letztes **EKG** Datum/Ort: _____

16. **Schrittmacher-/Defibrillatorimplantation:**

Ja Nein

Wann: _____ Wo: _____

17. **Blutdruck:** _____ Blutdruckmedikamente? _____ Ja Nein

Puls: _____ regelmäßig/unregelmäßig? _____

18. Wann/Wo fand die letzte **echokardiographische Untersuchung** statt?

Wann: _____

Wo: _____

Befund: _____

19. Liegt bei Ihnen ein **Diabetes mellitus** vor? Ja Nein

insulinpflichtig: Ja Nein

20. Welche **Medikamente** nehmen Sie außerdem zur Zeit **regelmäßig** ein? (insbes. Aspirin, Plavix, Marcumar oder Cholesterinsenker etc.)

- _____
- _____
- _____
- _____

**Abbildung 6: Fragebogen verstorbener SPF-Patienten, der den Hausärzten
und/oder Kardiologen zugesandt wurde**

Fragebogen zur Beurteilung des postoperativen Gesundheitszustandes des Patienten

Patientenname:

Geburtsdatum:

Operationsdatum:

Sterbedatum:

1. Todesursache: _____ Sektion: Ja Nein

Befund: _____

2. Ist nach der ursprünglichen Herzoperation eine **erneute Herzkatheteruntersuchung** durchgeführt worden?

Ja Nein

Name der Klinik: _____

Befund: _____

3. Trat im Rahmen der letzten 5 Jahre eine **Endokarditis** auf?

Ja Wann: _____ Wie lange: _____

Nein Therapie: _____

4. Wurde bei der Patientin/dem Patient eine **Reoperation** der Aortenklappe durchgeführt?

Ja Wann: _____ Wo: _____

Nein OP-Art: _____

5. Wann fand die **letzte echokardiographische Untersuchung** statt?

Wann/Wo: _____

Befund: _____

Abbildung 7: Fragebogen der SPF-Patienten, der den Hausärzten und/oder Kardiologen zugesandt wurde

Fragebogen zur Beurteilung des postoperativen Gesundheitszustandes des Patienten

Patientenname:

Geburtsdatum:

Körpergröße:

Operationsdatum:

Körpergewicht:

1. Wie schätzen Sie das *NYHA-Stadium* der Patientin/des Patienten ein?

I II III IV

2. Wurde im Rahmen der letzten 5 Jahre eine der folgenden Erkrankungen diagnostiziert?

Herzinfarkt Ja Nein wann: _____ Therapie: _____

Herzinsuffizienz Ja Nein wann: _____ Therapie: _____

Herzrhythmusstörungen Ja Nein wann: _____ Therapie: _____

Schlaganfall Ja Nein wann: _____ Therapie: _____

3. Ist nach der ursprünglichen Herzoperation eine *erneute Herzkatheteruntersuchung* durchgeführt worden?

Ja Nein Name der Klinik/Befund bzgl AKE: _____

4. Trat im Rahmen der letzten 5 Jahre eine *Endokarditis* auf?

Ja Wann: _____ Wie lange: _____

Nein Therapie: _____

5. Wurde bei der Patientin/dem Patienten eine *Reoperation* der Aortenklappe durchgeführt?

Ja Wann: _____ Wo: _____

Nein OP-Art: _____

6. Wann fand die *letzte echokardiographische Untersuchung* statt?

Wann/Wo: _____ Befund: _____

7. *Diabetes mellitus* Ja Nein Seit wann: _____ insulinpflichtig: Ja Nein

8. Welche *Medikamente* nimmt die Patientin/der Patient regelmäßig ein?

2.5.3. Statistische Methoden

Die statistische Aufarbeitung erfolgte computergestützt mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes Microsoft Office Excel 2007 (Redmond, WA, USA) und des Statistikprogramms SPSS (seit April 2007 PASW „Predictive Analysis Software“) für Microsoft Windows, Version 17.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Es wurde eine deskriptive Statistik erstellt, welche die Berechnung der Mittelwerte, der Standardabweichungen, der Mediane sowie die Spannweite (Range) beinhaltet. Zu Beginn der statistischen Analyse erfolgte die Zuordnung der erhobenen Daten in verbundene und unverbundene Gruppen und im Anschluss daran die Validierung der Datenmenge. Als verbundene Gruppen wurden das Kollektiv des SPF-Klappentyps hinsichtlich der hämodynamischen und klinischen Parameter im Verlauf (postoperativ, nach 6 Monaten und nach 5 Jahren) evaluiert. Bei unverbundenen Gruppen wurde der Vergleich einer Variablen zwischen den definierten indexierten Anulusdiametern vorgenommen.

2.5.3.1. Datenanalyse verbundener Gruppen

Anfangs wurden die metrisch skalierten Daten (z.B. maximale/mittlere Druckgradienten und Strömungsgeschwindigkeiten sowie die Klappenöffnungsflächen) anhand eines Histogramms auf Gaußsche Normalverteilung bewertet. Bei symmetrischer Verteilung, eingipfliger sowie glockenförmiger Darstellung und einer Schiefe zwischen +1 und -1 konnte man von einer Normalverteilung ausgehen. Die echokardiographischen Ergebnisse im Verlauf wurden als abhängige Daten bei fehlender Normalverteilung durch den Wilcoxon-Test auf ihre statistische Signifikanz untersucht. Bei normaler Verteilung wurde der t-Test angewandt. Ordinal skalierte Daten (z. B. NYHA, Grad der Protheseninsuffizienz) abhängiger Gruppen wurden auf signifikante Unterschiede mittels Wilcoxon-Test verifiziert.

2.5.3.2. Datenanalyse unverbundener Gruppen

Zunächst wurden metrisch (hämodynamische Parameter) skalierte Werte gleichermaßen graphisch mit einem Histogramm auf Normalverteilung entsprechend einer kontinuierlichen Wahrscheinlichkeitsverteilung untersucht. Bei normal verteilten Daten konnte der t-Test für gleiche Varianzen und der Welch-Test für ungleiche Varianzen durchgeführt werden. Mit dem Signifikanztest nach Levene wurde die Homogenität der Varianzen zwischen zwei unabhängigen Gruppen getestet. Als nicht-parametrischer Test wurde der Mann-Whitney-Test bei nicht normal verteilten Werten zur Analyse herangezogen.

Es wurde nach den statistischen Standards ein Konfidenzintervall von 95% mit $p < 0,05$ als Signifikanzniveau gewählt. Als hochsignifikant galt eine Testwahrscheinlichkeit mit einem $p < 0,001$.

Die Kaplan-Meier-Methode wurde angewandt, um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Ereignissen (z. B. Freiheit von Thromboembolie, Freiheit von Reoperation, Freiheit von Apoplex und transitorische ischämische Attacke) und die Überlebenszeitanalysen zu berechnen. Bekannte Todeszeitpunkte wurden entsprechend den Kaplan-Meier-Kriterien als unzensiertes Ereignis festgelegt. Patienten, die „lebend“ aus dem Beobachtungszeitraum ausschieden, wurden als zensiert definiert und innerhalb der Grafiken mit einem „+“ markiert. Für den Vergleich der Unterschiede der Überlebenskurven zwischen den Geschlechtern und gegenüber der Normalbevölkerung wurde der Log-Rank-Test benutzt.

3. Ergebnisse

3.1. 5-Jahres-Ergebnisse

3.1.1. Untersuchungszeitraum 5-Jahres-Follow-up

Das 5-Jahres-Follow-up erfolgte vom 01.11.2008 bis 22.06.2009 in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie. Die mittlere Follow-up-Periode betrug $61,0 \pm 5,0$ Monate (Median 60,8; Range 51,7 – 72,4). Es konnten 27 Patienten (54,0 %) echokardiographisch nachuntersucht werden. Von 6 weiteren Patienten (12,0 %) konnte außerdem der aktuelle Gesundheitszustand in einem persönlichen Telefongespräch oder durch den Hausarzt/Kardiologen anhand eines Fragebogens eingeschätzt werden. Trotz intensiver Adressenrecherche wurden 2 Patienten (4,0 %) als „lost to follow-up“ verzeichnet und die restlichen 14 Patienten (28,0 %) als verstorben registriert. Zudem wurde bei 1 Patienten (2,0 %) eine Explantation der SPF-Prothese vorgenommen. Das Durchschnittsalter der nachuntersuchten Patienten betrug $78,2 \pm 5,8$ Jahre (Median 77; Range 70,0 – 88,0) mit einem weiblichen Anteil von 60,6 % (n = 20) und männlichen Anteil von 39,4 % (n = 13).

3.1.2. Indexierter Anulus-Diameter

Der indexierte Anulus-Diameter betrug durchschnittlich $13,3 \pm 1,4$ mm/m² (Median 13,0; Range 10,0-16,0) bei 27 nachuntersuchten Patienten. Es wurden entsprechend 15 von 27 Patienten (55,6 %) mit einem IAD kleiner als 14 mm/m² und 12 Patienten (44,4 %) mit einem größer gleich 14 mm/m² gezählt.

3.1.3. Maximaler und mittlerer Druckgradient

Während des 5-Jahres-Follow-up's wurde bei den SPF-Patienten ein durchschnittlicher maximaler Druckgradient von $18,4 \pm 11,2$ mmHg (Median 15,9; Range 5-59) und ein mittlerer Druckgradient von $10,6 \pm 7,8$ mmHg (Median 8,3; Range 3-42) gemessen. Die mittleren Druckgradienten konnten bei 26 SPF-Patienten (96,3 %) als leichtgradig sowie bei 1 Patienten (3,7 %) als schwergradig erhöht eingeteilt werden.

Weiterhin konnte festgestellt werden, dass sich die Druckgradienten beim Vergleich der Subgruppen mit einem IAD kleiner als 14 mm/m² versus größer gleich 14mm/m² nicht signifikant unterschieden. Der anliegenden Tabelle 11 können weitere Ergebnisse entnommen werden.

Tabelle 11: Maximaler und mittlerer Druckgradient SPF zum 5-Jahres-Zeitpunkt

	MW \pm SD	Median	Range		MW \pm SD	Median	Range
Maximaler Druckgradient (mmHg)	18,4 \pm 11,2	15,9	5,1 - 59,0	Mittlerer Druckgradient (mmHg)	10,6 \pm 7,8	8,3	2,9 - 42,0
IAD \geq 14mm/m ²	20,1 \pm 14,1	16,8	5,1 - 59,0	IAD \geq 14mm/m ²	11,5 \pm 10,2	8,6	2,9 - 42,0
IAD < 14 mm/m ²	17,1 \pm 8,6	14,9	5,8 - 39,4	IAD < 14 mm/m ²	9,8 \pm 5,4	7,7	3,7 - 24,5

3.1.4. Maximale und mittlere Strömungsgeschwindigkeit

Es wurde eine durchschnittliche maximale Strömungsgeschwindigkeit von 2,1 \pm 0,6 m/s (Median 1,9; Range 1,1-4,0) über den SPF-Bioprothesen nachgewiesen. Insgesamt konnten im SPF-Kollektiv 22 Patienten (81,5 %) mit einer normalen, 3 Patienten (11,1 %) mit einer leichtgradig und 2 Patienten (7,4 %) mit einer mittelgradig erhöhten maximalen Strömungsgeschwindigkeit dokumentiert werden.

Beim Subgruppenvergleich wurden keine Unterschiede der Strömungsgeschwindigkeiten bei großen versus kleinen IAD identifiziert. In der nachfolgenden Tabelle werden die Strömungsgeschwindigkeiten zusammenfassend dargestellt .

Tabelle 12: Maximale und mittlere Strömungsgeschwindigkeit SPF zum 5-Jahres-Zeitpunkt

	MW \pm SD	Median	Range		MW \pm SD	Median	Range
maximale Strömungsgeschwindigkeit (m/s)	2,1 \pm 0,6	1,9	1,1 - 4,0	mittlere Strömungsgeschwindigkeit (m/s)	1,4 \pm 0,5	1,4	0,8 - 3,2
IAD \geq 14mm/m ²	2,2 \pm 0,7	2,1	1,1 - 4,0	IAD \geq 14mm/m ²	1,5 \pm 0,6	1,4	0,8 - 3,2
IAD < 14 mm/m ²	2,0 \pm 0,5	1,8	1,2 - 3,1	IAD < 14 mm/m ²	1,4 \pm 0,4	1,3	0,9 - 2,4

3.1.5. Klappenöffnungsfläche

Die Ergebnisse der indexierten Klappenöffnungsfläche wurden gemäß der Stadieneinteilung nach Rahimtoola den Schweregraden I bis III zugeteilt. Demzufolge konnten 8 Patienten (29,6 %) einem klinisch nicht relevanten, 15 Patienten (55,6 %) einem mittelgradigen und 4 Patienten (14,8 %) einem kritischen Schweregrad in der SPF-Gruppe zugeordnet werden.

Teilt man die indexierten Klappenöffnungsflächen der Patienten nach dem IAD kleiner 14 mm/m² versus größer gleich 14 mm/m² wie in den vorangehenden Messungen ein, erhält man auch im Subgruppenvergleich keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kollektiven.

Tabelle 13: Klappenöffnungsflächen SPF zum 5-Jahres-Follow-up

	MW ± SD	Median	Range
EOA (cm ²)	1,6 ± 0,7	1,3	0,5 - 3,4
IAD ≥ 14mm/m ²	1,5 ± 0,5	1,5	0,5 - 2,4
IAD < 14 mm/m ²	1,7 ± 0,9	1,3	1,0 - 3,4
EOAI (cm ² /m ²)	0,8 ± 0,3	0,8	0,4 - 1,6
IAD ≥ 14mm/m ²	0,8 ± 0,2	0,8	0,4 - 1,2
IAD < 14 mm/m ²	0,9 ± 0,3	0,7	0,4 - 1,4

3.1.6. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Im SPF-Kollektiv wurde eine durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion von 55,6 ± 8,7 % (Median 55,0; Range 30,0 – 65,0) nachgewiesen. 13 Patienten (48,1 %) zeigten eine leichtgradig, 11 Patienten (40,7 %) eine mäßig sowie 3 Patienten (13,7 %) eine mittelschwer reduzierte Ejektionsfraktion.

Es konnte kein signifikanter Unterschied bei der Auftrennung der Werte gemäß des Anulus-Diameter-Indexes bewiesen werden. Weitere Messdaten können der anschließenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 14: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion SPF zum 5-Jahres-Zeitpunkt

	MW ± SD	Median	Range
LVEF (%)	55,6 ± 8,7	55,0	30,0 - 65,0
IAD ≥ 14mm/m ²	56,7 ± 6,9	57,5	40,0 - 65,0
IAD < 14 mm/m ²	54,7 ± 10,1	55,0	30,0 - 65,0

3.1.7. Linksventrikulärer Hinterwand-Diameter

Die linksventrikuläre Hinterwand stellte sich enddiastolisch bei 26 Patienten mit durchschnittlich $11,6 \pm 3,0$ mm (Median 11,4; Range 5,8 – 18,5) in der SPF-Kohorte dar. Bei den insgesamt 16 nachuntersuchten Frauen lag bei 4 Patientinnen (25,0 %) ein normaler Befund, bei 8 Patientinnen (50,0 %) eine leichtgradig, bei 2 Patientinnen (12,5 %) ein mittelgradig und bei weiteren 2 Patientinnen (12,5 %) ein schwergradig erhöhter linksventrikulärer Hinterwanddiameter vor. Bei den Männern wurden 2 normale (20,0 %), 6 leichtgradige (60,0 %), 1 mittelgradiger (10,0 %) und 1 schwergradiger (10,0 %) Befund bei insgesamt 10 Männern erhoben.

Es wurden keine signifikanten Differenzen bezüglich der Einteilung des Anulus-Diameter-Index verzeichnet.

Tabelle 15: Linksventrikulärer Hinterwand-Diameter und linksventrikulärer Hinterwand-Diameter-Index

	MW ± SD	Median	Range
LVPWD (mm)	11,6 ± 3,0	11,4	5,8 - 18,5
IAD ≥ 14mm/m ²	11,5 ± 3,2	11,5	7,0 - 17,7
IAD < 14 mm/m ²	11,6 ± 3,0	11,4	5,8 - 18,5
LVPWDI (mm/m ²)	6,5 ± 1,9	6,1	3,1 - 10,9
IAD ≥ 14mm/m ²	6,9 ± 2,1	7,1	3,4 - 10,9
IAD < 14 mm/m ²	6,1 ± 1,7	5,8	3,1-9,1

3.1.8. Indexierte linksventrikuläre Masse

Die Vermessung des linken Ventrikels ergab bei den Frauen der SPF-Gruppe einen Mittelwert von $126,4 \pm 61,9$ g/m² (Median 110,5 g/m²; Range: 64,0 - 313,0). Es zeigten 5 Patientinnen (31,3%) einen normalen, 3 Patientinnen (18,8%) einen leicht abnormalen, 1 Patientin (6,3%) einen mittelgradig schweren und 7 Patientinnen einen schwer abnormalen linksventrikulären Massenindex in dem SPF-Kollektiv (siehe Tabelle). Der Mittelwert der männlichen SPF-Kohorte betrug $133,3 \pm 28,0$ g/m² (Median 140,5; Range 96,0 - 170,0). Bei der Einordnung der LVMI der Männer erzielte man folgendes Ergebnis in der SPF-Kohorte: 3 Patienten (30,0 %) hatten einen normalen, 1 Patient (10,0 %) einen leicht abnormalen, 3 Patienten (30,0 %) einen mittelgradig schweren und weitere 3 Patienten (30,0 %) einen schwer abnormalen erhöhten linksventrikulären Massenindex.

Bei der statistischen Analyse der LVMI konnte kein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung des IAD kleiner als 14 mm/m² versus größer gleich IAD von 14 mm/m² dargelegt werden.

Tabelle 16: Klassifizierung der erhobenen LVMI in g/m² nach Lang 2006

Frauen	Anzahl	%	Männer	Anzahl	%
normal	5	31,3	Normal	3	30,0
leicht abnormal	3	18,8	leicht abnormal	1	10,0
mittelgradig	1	6,3	mittelgradig	3	30,0
schwer abnormal	7	43,8	schwer abnormal	3	30,0

3.1.9. Hämodynamische Parameter bezogen auf die Klappengröße

Die beste hämodynamische Performance unter den Klappengrößen weisen die größeren Prothesengrößen auf, im Besonderen zeigt die Größe 27 hinsichtlich der Druckgradienten und Strömungsgeschwindigkeiten und die Größe 29 bezüglich der effektiven Klappenöffnungsfläche sowie deren Index die zufriedenstellendsten Ergebnisse (siehe Tabelle).

Zu beachten ist eine insgesamt geringe Fallzahl, speziell bei der Klappengröße 21 mit nur 1 sowie bei der Größe 23 mit 3 Werten, welche nur eingeschränkt interpretiert werden können.

Tabelle 17: Hämodynamische Parameter auf die Klappengröße bezogen

Klappengröße [mm]	21	23	25	27	29
maximaler Druckgradient [mmHg]	29,1	28,7 ± 9,4	21,9 ± 15,2	12,5 ± 5,6	15,7 ± 8,2
mittlerer Druckgradient [mmHg]	14,4	17,4 ± 6,6	13,2 ± 11,8	7,0 ± 3,2	8,4 ± 3,6
maximale Strömungsgeschwindigkeit [m/s]	2,7	2,7 ± 0,4	2,3 ± 0,7	1,7 ± 0,4	1,9 ± 0,5
mittlere Strömungsgeschwindigkeit [m/s]	1,8	2,0 ± 0,4	1,5 ± 0,7	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,2
EOA [cm²]	0,5	1,2 ± 0,1	1,4 ± 0,4	1,7 ± 0,7	2,1 ± 1,0
EOAI [cm²/m²]	0,4	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,3	1,0 ± 0,4
Anzahl	1	3	8	9	6

3.1.10. Degeneration

Bei der Einschätzung des Degenerationsgrades wurde festgestellt, dass 7 SPF-Prothesen (25,9 %), soweit beurteilbar, keine Sklerosierungserscheinungen aufwiesen (Degenerationsscore = 0). Der durchschnittliche Degenerationsscore in der gesamten SPF-Gruppe betrug $0,96 \pm 0,75$. Ein Patient zeigte eine schwergradige Verkalkung aller drei Taschen (Degenerationsscore 3,0) bei jedoch sehr eingeschränkten Schallbedingungen in allen Anlotungen. Die Klappenöffnungsfläche betrug $1,0 \text{ cm}^2$ (Prothesengröße 29 mm), der mittlere Druckgradient $10,6 \text{ mmHg}$ und die maximale Strömungsgeschwindigkeit $2,3 \text{ m/s}$. Klinisch präsentierte sich der 79-jährige Patient entsprechend NYHA-Klasse III bei einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von 30 %. Eine Bioprotheseninsuffizienz wurde nicht ermittelt. Fasst man die hämodynamischen und klinischen Befunde zusammen, kann eine strukturell hochgradige Prothesendysfunktion daraus geschlussfolgert werden. Insgesamt wurden in der Kohorte 2 (7,4 %) relevante strukturelle Prothesendysfunktionen aufgezeichnet.

3.1.11. Bioprotheseninsuffizienz

Bei der echokardiographischen Beurteilung der diastolischen Schlussfähigkeit der SPF-Bioprothese wurden bei 20 Patienten (74,1 %) eine regelrechte, bei 6 Patienten (22,2 %) eine geringe sowie bei 1 Patienten (3,7 %) eine mäßige Protheseninsuffizienz graduiert.

3.1.12. Reoperation bei struktureller Prothesendysfunktion und Prothesenendokarditis

Es wurden 2 Patienten (4,0 %) bis zum 5-Jahres-Follow-up reoperiert. Die Freiheit von Reoperation betrug $94,3 \pm 4,1$ %. Ein wiederholter Klappeneingriff wurde bei einem Patienten 15,4 Monate nach Aortenklappenersatz aufgrund einer hochgradigen Protheseninsuffizienz notwendig, welche mittels der transthorakalen und transösophagealen Echokardiographie nachgewiesen wurde. Bei dem Patienten wurden außerdem eine erneute Belastungsdyspnoe sowie Angina-pectoris-Beschwerden beobachtet. Laborchemisch wurden Normalbefunde erhoben und im Herzkatheter bestätigte sich der Teilausriss einer Tasche und massiver Kontrastmittelrückfluss im Sinne einer schweren Protheseninsuffizienz in Aortenposition. Ein operativer Eingriff musste dringlich erfolgen. Als strukturelle Prothesendysfunktion konnte intraoperativ an der Kommissur zwischen rechts- und nonkoronarer Tasche eine Falte, die eine Regurgitation erklären konnte, nachgewiesen werden. Die SPF-Prothese wurde explantiert und es erfolgte die Implantation einer neuen gerüstlosen, biologischen Elan-Prothese (Koehler, Bellshill, Scotland). Entsprechend der Ausschlusskriterien wurde der Patient aufgrund des Prothesenwechsels von den anschließenden Nachuntersuchungen ausgeschlossen. Eine weitere Patientin ist während einer Reoperation verstorben und wird im Abschnitt 3.2.8. Mortalität erörtert.

3.1.13. Prothesenendokarditis

Bei einer verstorbenen Patientin der SPF-Gruppe, die im Abschnitt 3.2.8. Mortalität näher beschrieben wird, kann eine Endokarditis nicht sicher ausgeschlossen werden. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes wurden in der verbleibenden Population keine neu aufgetretenen Prothesenendokarditiden festgestellt.

3.1.14. Transitorische ischämische Attacke und Apoplex

Es ereigneten sich bei 33 lebenden SPF-Patienten bis zum 5-Jahres-Nachuntersuchungsintervall 4 Apoplexe (12,1 %) und 2 TIA (6,1 %). Bei den bereits verstorbenen Patienten konnte anhand des verfügbaren Datenmaterials kein Apoplex oder eine transitorische ischämische Attacke, die sich postoperativ ereigneten, festgestellt werden. Durchschnittlich beobachtete man die Ereignisse der

lebenden Patienten $49,8 \pm 13,8$ Monate (Median 48,5; Range 31,6-68,7) postoperativ. Die Freiheit von Apoplex und transitorisch ischämischer Attacke betrug $54,5 \pm 22,9$ %. Während bei 4 Patienten klappenassoziierte Thromboembolien anhand bildgebender und klinischer Diagnostik ausgeschlossen wurden, konnten bei 2 Patienten keine Aussagen bei unvollständigen Befunden getroffen werden. Es zeigte sich unter anderem bei 3 Patienten Vorhofflimmern als relevante Herzrhythmusstörung für ein erhöhtes Embolierisiko, von denen 1 Patient antikoagulativ (Falithrom) und 2 Patienten mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS, Clopidogrel) behandelt wurden. Bei keinem der 14 verstorbenen SPF-Patienten wurden, soweit die Unterlagen vollständig waren, Infarkte thromboembolischer Genese in den Abschlussepisoden beschrieben. Zusammenfassend wurde kein Anhalt primär klappenbedingter thromboembolischer Komplikationen bei der retrospektiven Analyse des zum Teil unvollständigen Datenmaterials gefunden.

3.1.15. NYHA-Stadien

Die quantitative Analyse der NYHA-Stadien zum 5-Jahres-Follow-up ergab für 1 Patienten (3,0 %) NYHA-Klasse I, für 27 Patienten (81,8 %) NYHA-Klasse II und für 5 Patienten (15,2 %) NYHA-Klasse III. Der Mittelwert der NYHA-Stadien betrug $2,1 \pm 0,5$.

3.1.16. Herzrhythmusstörungen

Zum 5-Jahres-Zeitpunkt konnte ein Sinusrhythmus bei 21 Patienten (63,6 %) von insgesamt 33 Patienten festgestellt werden. Vorhofflimmern lag bei 9 Patienten (27,3 %) vor. Es wurden außerdem 3 Patienten (9,1 %) mit einem Herzschrittmacher verzeichnet. Ergänzend dazu bestand bei 2 weiteren Patienten (6,1 %) ein AV-Block 1. Grades.

3.1.17. Thrombozytenaggregation und Antikoagulation

Zum 5-Jahres-Follow-up wurde bei 22 Patienten (66,7 %) eine Thrombozytenaggregation durchgeführt, wobei bei 19 Patienten mit Aspirin, bei 2 Patienten mit Plavix und bei 1 Patienten mit dem Thienopyridinderivat Ticlopidin eine Blutverdünnung vorgenommen wurde.

Eine Antikoagulation mit Phenprocoumon wurde bei 5 Patienten (15,2 %), bei denen ein Vorhofflimmern diagnostiziert war, durchgeführt.

3.2. Verlaufsbeurteilung

3.2.1. Maximaler und mittlerer Druckgradient

Weder für den mittleren noch für den maximalen Druckgradienten ergab sich im postoperativen Verlauf bis zum 5-Jahres-Follow-up eine signifikante Veränderung. Anderenfalls wurde bei der Datenanalyse der verbundenen Gruppen zwischen dem 6-Monats- und 5-Jahres-Zeitpunkt ein signifikanter Anstieg des mittleren ($p = 0,006$) und des maximalen Druckgradienten ($p = 0,02$) statistisch belegt. Teilte man die maximalen Druckgradienten nach den Schweregraden ein, so konnten zwar zum postoperativen versus 5-Jahres-Intervall als auch zum 6-Monats- versus 5-Jahres-Zeitpunkt 25 Patienten (96,2 %) mit einem leichtgradig und 1 Patient (3,8 %) mit einem mittelgradig erhöhten Druckgradienten zugeordnet werden. Jedoch war der durchschnittliche Druckgradient im 5-Jahres-Intervall höher als zur 6-Monats-Nachuntersuchung (siehe Tabelle).

Bezüglich des mittleren Druckgradienten wurden zum 5-Jahres-Follow-up 25 Patienten (96,2 %) mit einem leichtgradig und 1 Patient (3,8 %) mit einem schwergradig erhöhten Druckgradienten beobachtet. Beim 6-Monats-Follow-up wurden dagegen nur Patienten mit einem leichtgradigen mittleren Druckgradienten ermittelt.

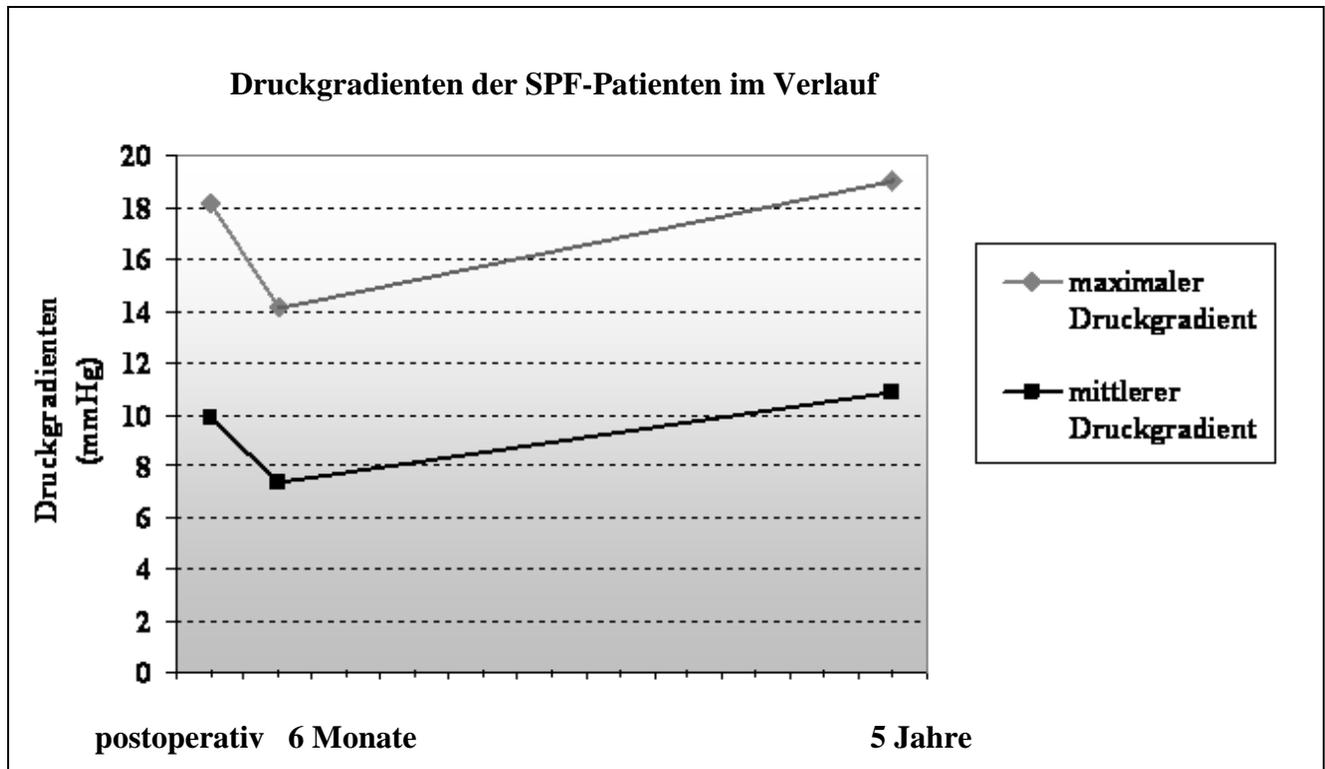


Abbildung 8: Darstellung der Abnahme der maximalen und mittleren Druckgradienten vom postoperativen Zeitpunkt bis zum 6-Monats-Follow-up. Darauf folgende Zunahme bis zum 5-Jahres-Zeitpunkt.

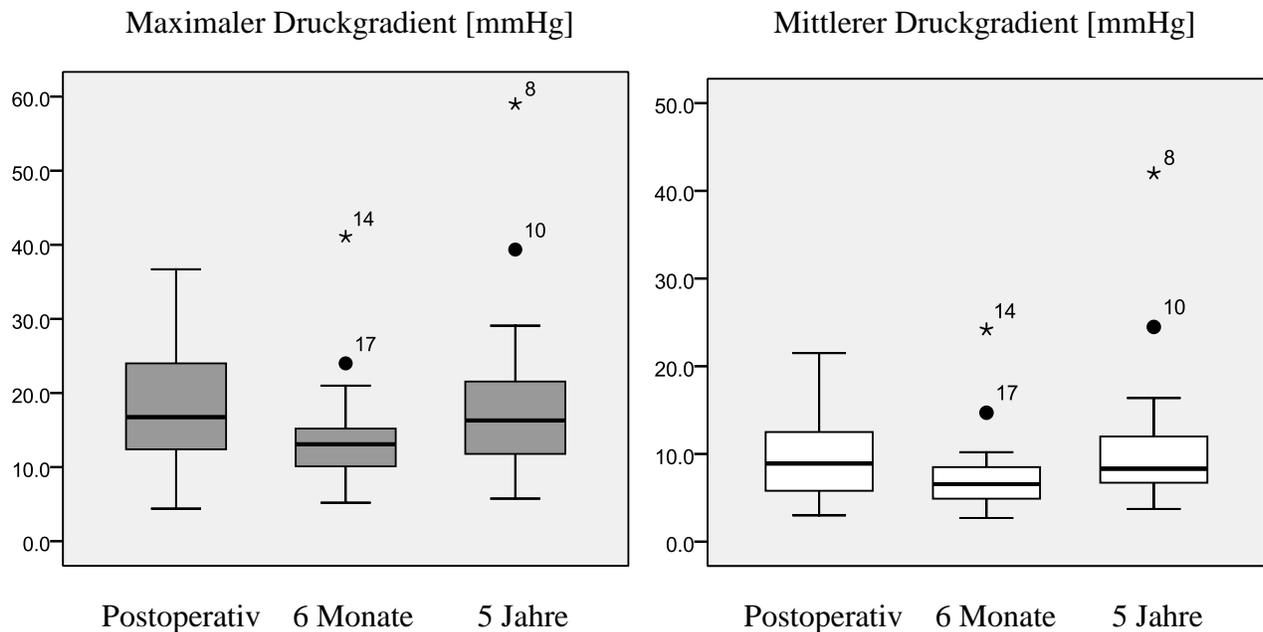


Abbildung 9: Boxplot maximaler und mittlerer Druckgradient [mmHg] im Verlauf

Tabelle 18: Maximaler und mittlerer Druckgradient im Verlauf

	postoperativ			5-Jahres-Follow-up				
Druckgradient (mmHg)	MW ± SD	Median	Range	MW ± SD	Median	Range	n	p-Wert
maximaler	18,1 ± 8,7	16,5	4,4 - 36,7	18,4 ± 11,2	15,9	5,1 - 59,0	27	NS
mittlerer	9,9 ± 5,0	8,9	3,0 - 21,5	10,6 ± 7,8	8,3	2,9 - 42,0	27	NS
	6-Monats-Follow-up			5-Jahres-Follow-up				
maximaler	14,1 ± 6,9	13,1	5,2 - 41,1	19,0 ± 11,1	16,3	5,8 - 59,0	26	0,02
mittlerer	7,3 ± 4,3	6,6	2,7 - 24,2	10,9 ± 7,7	8,3	3,7 - 42,0	26	0,006

3.2.2. Maximale und mittlere Strömungsgeschwindigkeit

Beim Vergleich der maximalen Strömungsgeschwindigkeiten über den Bioprothesen zwischen dem 6-Monats- und 5-Jahres-Follow-up wurde eine statistisch signifikante Zunahme der maximalen und der mittleren Flussgeschwindigkeiten bis zum 5-Jahres-Zeitpunkt gemessen (siehe Tabelle). Gemäß der Einteilung nach Schweregraden wurden zum 5-Jahres-Zeitpunkt 21 Patienten (80,8 %) mit einer normalen, 3 Patienten (11,5 %) mit einer leichtgradig und 2 Patienten (7,7 %) mit einer mittelgradig erhöhten maximalen Strömungsgeschwindigkeit von 26 Patienten gezählt. Zum 6-Monats-Follow-

up hingegen wurden noch 25 Patienten (96,2 %) mit einer normalen Flussgeschwindigkeit und 1 Patient (3,8 %) mit einer mittelgradig erhöhten maximalen Strömungsgeschwindigkeit graduiert.

Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied der mittleren und maximalen Strömungsgeschwindigkeiten zwischen dem postoperativen und 5-Jahres-Intervall verzeichnet werden. In der darauffolgenden Tabelle werden die deskriptiven Daten zusammengefasst.

Tabelle 19: Maximale und mittlere Strömungsgeschwindigkeit im Verlauf

Strömungs- geschwindigkeit (m/s)	Postoperative			5-Jahres-Follow-up			n	p-Wert
	MW ± SD	Median	Range	MW ± SD	Median	Range		
maximale	2,1 ± 0,5	2,0	1,1 - 3,0	2,1 ± 0,6	1,9	1,1 - 4,0	27	NS
mittlere	1,3 ± 0,4	1,3	0,8 - 2,2	1,4 ± 0,4	1,3	0,8 - 2,4	22	NS
	6-Monats-Follow-up			5-Jahres-Follow-up				
maximale	1,8 ± 0,4	1,7	1,1 - 3,2	2,1 ± 0,6	2,0	1,2 - 4,0	26	0,006
mittlere	1,2 ± 0,2	1,2	0,8 - 1,8	1,4 ± 0,3	1,4	0,9 - 2,4	23	0,007

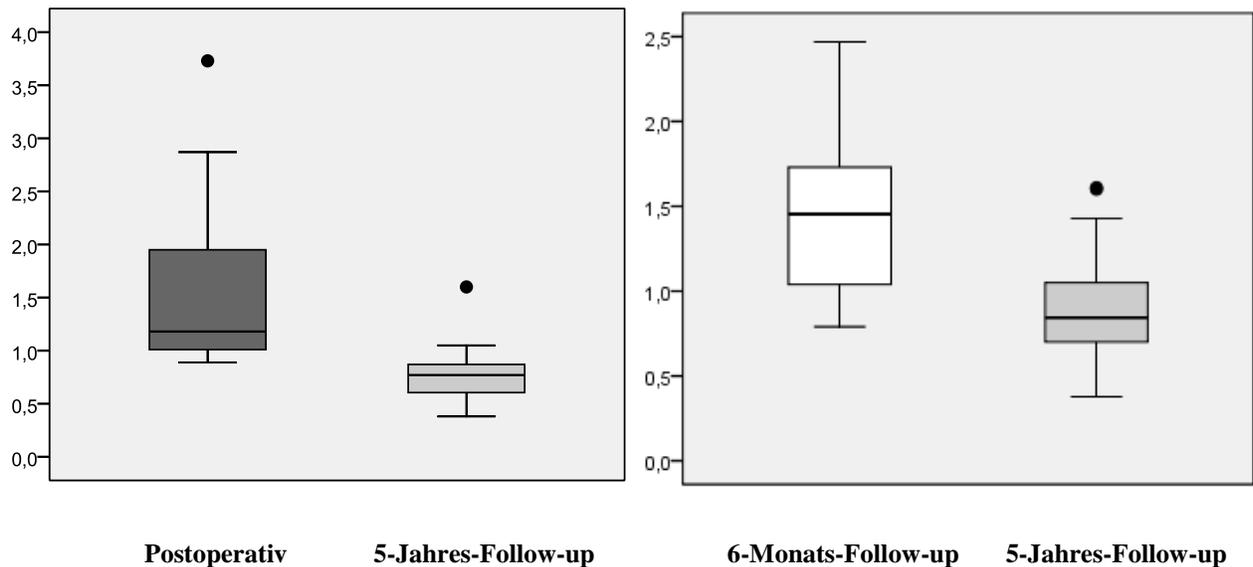
3.2.3. Klappenöffnungsfläche und Index

Die statistische Testung ließ hochsignifikante Differenzen der indexierten effektiven Klappenöffnungsfläche zwischen den Follow-up-Intervallen, postoperativ versus 5-Jahres-Follow-up und 6-Monats- versus 5-Jahres-Intervall, erkennen ($p < 0,0005$). Beim Vergleich des 6-Monats- mit dem 5-Jahres-Nachuntersuchungsintervall wurde ein Mittelwert von $1,42 \pm 0,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (Median 0,8; Range 0,8 - 2,0) versus $0,91 \pm 0,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (Median 0,8; Range 0,4 - 1,6) errechnet. Es war insgesamt eine Reduktion von $0,5 \pm 0,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (Median 0,3; Range 0,04 - 1,4) bei 22 Patienten nachweisbar. Betrachtet man die Mittelwerte vom postoperativen Nachuntersuchungsintervall mit $1,5 \pm 0,8 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (Median 1,2; Range 0,9 - 3,7) und vom 5-Jahres-Follow-up mit $0,8 \pm 0,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (Median 0,8; Range 0,4 - 1,6), so kann eine Abnahme der Klappenöffnungsflächenindices um $0,8 \pm 0,7 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (Median 0,5; Range 0,03 - 2,1) bei 16 Patienten beobachtet werden.

Tabelle 20: Klappenöffnungsfläche und Klappenöffnungsflächenindex im Verlauf

	postoperativ			5-Jahres-Follow-up				
	MW \pm SD	Median	Range	MW \pm SD	Median	Range	n	p-Wert
EOA [cm ²]	2,8 \pm 1,6	2,1	1,5 - 7,2	1,5 \pm 0,7	1,4	0,5 - 3,2	16	0,002
EOAI [cm ² /m ²]	1,6 \pm 0,8	1,2	0,9 - 3,7	0,8 \pm 0,3	0,8	0,4 - 1,6	16	< 0,0005
	6-Monats-Follow-up			5-Jahres-Follow-up				
EOA [cm ²]	2,6 \pm 0,9	2,6	1,4 - 4,8	1,7 \pm 0,8	1,5	0,5 - 3,4	22	< 0,0005
EOAI [cm ² /m ²]	1,4 \pm 0,4	1,4	0,8 - 2,0	0,9 \pm 0,3	0,8	0,4 - 1,6	22	< 0,0005

Klappenöffnungsflächenindex [cm²/m²]

Abbildung 10: Boxplot Klappenöffnungsflächenindex [cm²/m²] im Verlauf.

Postoperativ versus 5-Jahres-Follow-up sowie 6-Monats- versus 5-Jahres-Follow-up wird eine signifikante Abnahme deutlich ($p < 0,0005$).

3.2.4. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Stellt man die Messwerte des postoperativen dem 5-Jahres-Follow-up gegenüber zählt man bei 10 Patienten (37,0 %) eine mittlere Verschlechterung der linksventrikulären Ejektionsfraktion von $12,9 \pm 7,3$ % (Median 14,0; Range 1,0 - 26,0) und eine durchschnittliche Verbesserung bei 15 Patienten (55,6 %) von $7,6 \pm 7,3$ % (Median 5,0; Range 2,0 - 30,0). Eine gleichbleibende Ejektionsfraktion wurde bei 2 SPF-Patienten (7,4 %) im Verlauf aufgezeichnet. Betrachtet man die Messwerte im Vergleich zwischen dem 6-Monats und 5-Jahres-Zeitraum wurde bei 14 Patienten (53,8 %) dokumentiert, dass sich die Ejektionsfraktion um durchschnittlich $11,1 \pm 8,2$ % (Median 10,0; Range 1,0 - 30,0) verschlechtert hat. Eine Verbesserung im Mittel um $8,3 \pm 7,9$ % (Median 5; Range 1,0 - 28,0) wurde bei 9 Patienten (34,6 %) beobachtet und bei 3 Patienten (11,5 %) blieb die linksventrikuläre Ejektionsfraktion konstant. Die Auswertung der durchschnittlichen Ejektionsfraktion ergab demnach, dass während des postoperativen als auch 6-Monats-Intervalls bis zum 5-Jahres-Follow-up keine signifikante Verschlechterung in der SPF-Gruppe verzeichnet wurde.

Tabelle 21: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion im Verlauf

	postoperativ			5-Jahres-Follow-up				
	MW \pm SD	Median	Range	MW \pm SD	Median	Range	n	P-Wert
LVEF (%)	56,1 \pm 10,5	58,0	30,0 - 72,0	55,6 \pm 8,7	55,0	30,0 - 65,0	27	NS
	6-Monats-Follow-up			5-Jahres-Follow-up				
LVEF (%)	58,7 \pm 11,1	59,0	32,0 - 85,0	55,6 \pm 8,9	57,5	30,0 - 65,0	26	NS

3.2.5. Linksventrikulärer Hinterwand-Diameter

Für die Gesamtheit der untersuchten Patienten konnte kein signifikanter Rückgang des linksventrikulären Diameters nach dem Aortenklappenersatz festgestellt werden, weder im postoperativen sowie 5-Jahres-Abschnitt noch zum 6-Monats- und 5-Jahres-Zeitpunkt. Zum 5-Jahres-Follow-up wurde im Vergleich zum postoperativen Zeitpunkt bei 10 Patienten eine Reduktion der posterioren Ventrikelwand von durchschnittlich $3,1 \pm 3,1$ mm (Median 2,8; Range 0,6 - 11,0) und bei 8 Patienten eine durchschnittliche Zunahme von $2,7 \pm 2,1$ mm (Median 1,7; Range 1,1 - 6,5) gemessen. Zusammenfassend wurde eine Regression von 4,3 % zwischen dem postoperativen und 5-Jahres-Zeitpunkt sowie 7,2 % zwischen dem 6-Monats- und 5-Jahres-Follow-up registriert.

Tabelle 22: Verlauf linksventrikulärer Hinterwand-Diameter und linksventrikulärer Hinterwand-Diameter-Index

	postoperativ			5-Jahres-Follow-up				
	MW ± SD	Median	Range	MW ± SD	Median	Range	n	p-Wert
LVPWD (mm)	12,6 ± 3,0	12,0	9,0 - 18,0	12,1 ± 3,2	11,5	7,0 - 18,5	18	NS
	6-Monats-Follow-up			5-Jahres-Follow-up				
LVPWD (mm)	12,3 ± 2,4	12,0	8,0 - 18,0	11,4 ± 3,0	11,3	5,8 - 18,5	25	NS
	postoperativ			5-Jahres-Follow-up				
	MW ± SD	Median	Range	MW ± SD	Median	Range	n	p-Wert
LVPWDI (mm/m ²)	7,0 ± 1,5	4,6	4,6 - 10,2	6,7 ± 2,0	6,5	3,4 - 10,9	18	NS
	6-Monats-Follow-up			5-Jahres-Follow-up				
LVPWDI (mm/m ²)	6,9 ± 1,4	7,3	4,6 - 10,7	6,4 ± 1,8	6,0	3,1 - 10,9	25	NS

Weiterhin stellten wir die EOAI der Patientengruppe mit einem reduzierten LVPWD dem Kollektiv mit einer Zunahme oder konstanten LVPWD gegenüber. Der Vergleich ergab einen nicht signifikanten durchschnittlich größeren EOAI von $0,86 \pm 0,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (Median 0,7; Range 0,4 - 1,6) im Kollektiv mit einer reduzierten linksventrikulären Hinterwand gegenüber dem Wert $0,84 \pm 0,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (Median 0,8; Range 0,8 - 0,9) in der Vergleichsgruppe ($p = 0,8$).

3.2.6. Bioprotheseninsuffizienz

Der postoperative Verlauf bis zum 5-Jahres-Follow-up konnte bei 27 Patienten (54,0 %), von denen sowohl postoperative, 6-Monats- wie auch aktuelle echokardiographische Befunde vorlagen, verfolgt werden. Zum postoperativen Zeitpunkt war bei einem Patienten ein Reflux entsprechend einer leichtgradigen Aortenklappeninsuffizienz an der Klappenprothese nachweisbar (Mittelwert: $0,02 \pm 0,14$). Im Vergleich zur 5-Jahres-Messung mit 6 leichtgradigen und einer mäßigen Protheseninsuffizienz, wovon 6 Jets zentral und 1 Insuffizienz parazentral waren, konnte (Mittelwert: $0,3 \pm 0,5$) ein signifikanter Unterschied statistisch belegt werden ($p = 0,02$). Außerdem wurde eine signifikante Verschlechterung zwischen dem 6-Monats-Intervall mit 2 leichtgradigen

Protheseninsuffizienzen (Mittelwert: $0,05 \pm 0,2$) und dem 5-Jahres-Follow-up festgestellt ($p = 0,034$). Das folgende Kreisdiagramm stellt graphisch die Zunahme der Protheseninsuffizienzen im Verlauf bis zum 5-Jahres-Follow-up dar.

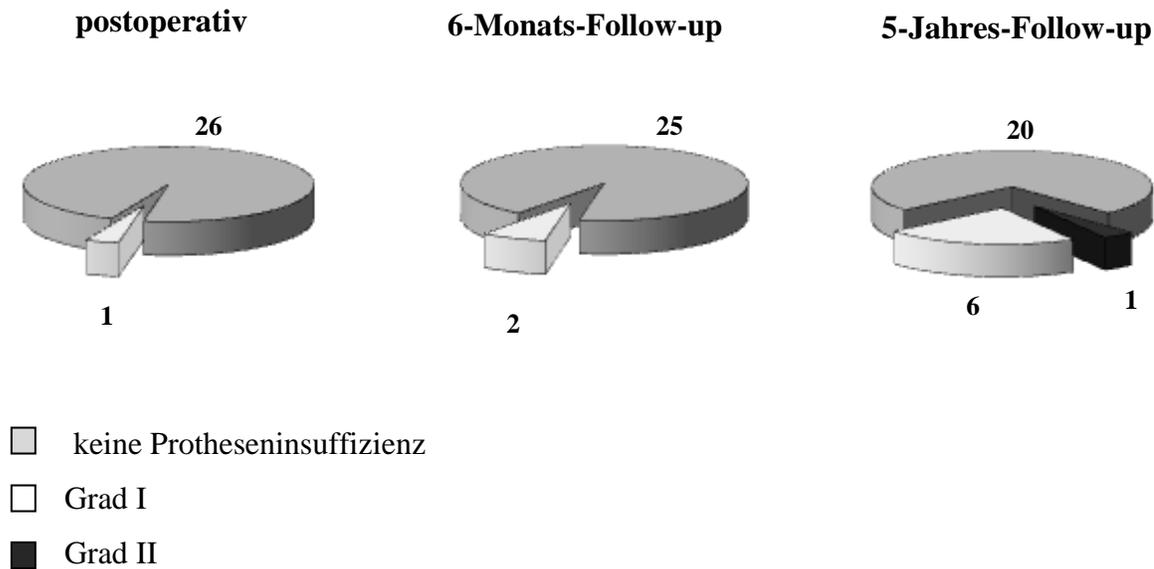


Abbildung 11: Darstellung der Zunahme der Protheseninsuffizienzen im Verlauf bis zum 5-Jahres-Follow-up

3.2.7. NYHA-Stadien

Die anbei aufgeführte graphische Darstellung der Verteilung der NYHA-Stadien verdeutlicht eine Verschiebung der klinischen Ausprägung der Herzinsuffizienz von präoperativ ($3,0 \pm 0,25$) bis zum 6-Monats-Follow-up hin zu erwartungsgemäß hochsignifikant weniger symptomatischen NYHA-Klassen ($p < 0,0005$). Die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit 92,9 % wurde zum 6-Monats-Follow-up nach dem klinischen Erscheinungsbild den NYHA-Klassen I und II zugeordnet, nachdem präoperativ ein Großteil mit 98,0 % der Klasse III zugeordnet wurde. Zum 5-Jahres-Zeitpunkt befand sich 1 Patient (3,0 %) im funktionellen NYHA-Stadium I, 27 Patienten (81,8 %) im Stadium II und 5 Patienten (15,2 %) im Stadium III. Vergleicht man den durchschnittlichen Wert der NYHA-Stadien zum 5-Jahres-Zeitpunkt mit $2,1 \pm 0,5$ und den des 6-Monats-Nachuntersuchungsintervalls mit $1,8 \pm 0,5$, so ist erkenntlich, dass die Patienten unter Berücksichtigung des Alters und der Komorbidität seltener eine Belastbarkeit entsprechend NYHA I aufweisen. Die Beobachtung bestätigt sich auch statistisch und erweist sich dabei mit einem p-Wert von 0,02 als signifikant.

Weiterhin zeigt sich, dass sich nur ein Patient (2,9 %) in diesem Zeitraum um eine NYHA-Klasse verbessern konnte, wobei sich bei 9 Patienten (26,5 %) die NYHA-Stadien-Zuordnung um eine Stufe verschlechterte. Bei 21 Patienten (61,8 %) wurde keine Änderung der Belastbarkeit verzeichnet.

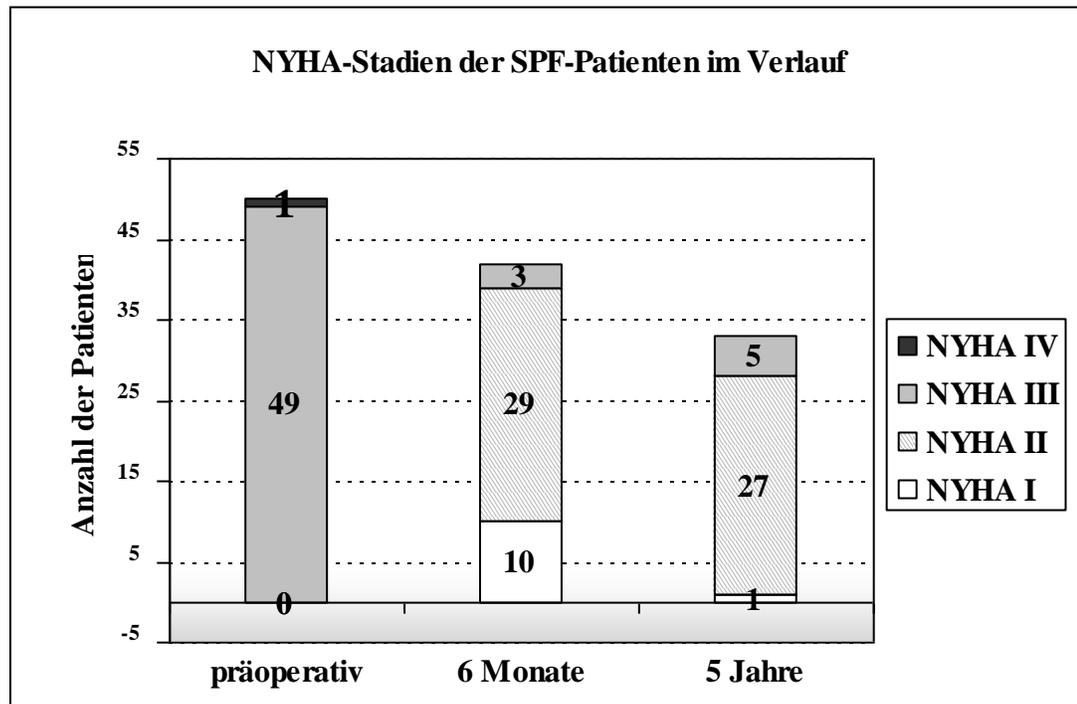


Abbildung 12: Verteilung der NYHA-Stadien im Verlauf. Zunahme der NYHA-Stufe III vom 6-Monats- bis zum 5-Jahres-Follow-up. Die Mehrheit weist das NYHA-Stadium II zum 6-Monats- als auch zum 5-Jahres-Follow-up auf.

3.2.8. Mortalität

Während des operativen Eingriffs verstarb kein Patient. Da überwiegend Patienten außerhalb des Klinikums verstarben, konnte das Verstorbekollektiv in Bezug auf die Todesursache über den Zeitraum von 5 Jahren nur teilweise detailliert aufgearbeitet werden. Unter den 14 verstorbenen Patienten befanden sich 9 Männer (64,3 %) und 5 Frauen (35,7 %) mit einer mittleren Überlebenszeit von $23,6 \pm 21,7$ Monaten nach Aortenklappenersatz. Davon verstarben postoperativ 2 Patienten (4,0 %) innerhalb des ersten Monats (30-Tage-Letalität) und darauffolgend 2 weitere Patienten (4,2 %) bis zum 6-Monats-Zeitraum, wovon 1 Patientin innerhalb desselben Krankenhausaufenthaltes zu Tode kam. Überdies verstarben 10 Patienten (21,7 %) innerhalb des

5-Jahres-Follow-up's. Bei 4 (28,6 %) der verstorbenen Patienten wurde neben dem Aortenklappenersatz eine operative Koronarrevaskularisation als kombinierter Eingriff und bei 1 Patienten (7,1 %) eine Vorhofablation vorgenommen. Es wurden zwei Patienten (4,0 %) als klappenbedingt verstorben gemäß Akins 2008 eingeordnet. Trotz umfassender Recherche blieben jedoch 6 Todesfälle (42,8 %) ungeklärt.

3.2.8.1. Frühmortalität

Unter dem Begriff Frühmortalität wurden sämtliche Todesfälle, die sich innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation ereigneten, zusammengefasst. Im ersten Untersuchungsintervall verstarb eine 76-jährige Patientin während einer Reoperation mit dem Ziel eines Prothesenwechsels 28 Tage nach initial komplikationsloser Implantation der Bioprothese. Entsprechend den Leitlinien von Akins 2008 wird die Patientin als klappenbedingt verstorben eingeordnet. Ein anderer Patient verstarb infolge einer Sternumosteomyelitis an einer Sepsis durch Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA) und Multiorganversagen. Die 30-Tage-Mortalität betrug hiermit 4,0 %.

3.2.8.2. 6-Monats-Mortalität

Während dieser Periode verstarben wiederum 2 SPF-Patienten zum einen an einer fulminanten Lungenembolie und zum anderen unter dem Bild einer pulmonalen Sepsis bei einer bekannten Pneumonie mit Nachweis von Pseudomonas, Klebsiella und Sproßpilze im Trachealsekret. Die 6-Monats-Mortalität betrug demnach 8,0 %.

3.2.8.3. 5-Jahres-Mortalität

Die Analyse der Mortalität ergab während des 5-Jahres-Follow-up's 10 weitere Todesfälle (20,0 %), wovon 6 Todesursachen nicht erörtert werden konnten. Die Klappenpatienten verstarben an Herzversagen bei Rechtsherzinsuffizienz und vorbestehender chronisch obstruktiver Lungenerkrankung als auch an einem respiratorischen Versagen unter einer poststenotischen Pneumonie bei metastasiertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom und ventilator-assoziiertes Pneumonie mit septischem Multiorganversagen. Ein anderer SPF-Patient verstarb an einem septischen Herz-, Kreislaufversagen bedingt durch eine Ventilator-assoziiertes Pneumonie. Bei einer Patientin wurde mit Hilfe der Magnetresonanztomographie eine hochgradige Prothesenstenose

diagnostiziert, jedoch lehnte die 75-jährige Patientin jegliche Interventionen kategorisch ab. Infolge einer Linksherzinsuffizienz kam es zu einem terminal anurischen Nierenversagen bei zusätzlich vorbestehender Niereninsuffizienz. Die Patientin verstarb schließlich klappenbedingt 63,5 Monate nach der Implantation der SPF-Prothese. In der nachstehenden Tabelle wurden die Todesursachen der SPF-Patienten zusammengetragen.

Tabelle 23: Todesursachen der SPF-Population

Todesursachen	Anzahl	%	verstorben nach Monaten
0. – 30. Tag postoperativ			
Sepsis nach Sternumosteomyelitis	1	2,0	0,8
massive Blutung bei Reoperation (Prothesendysfunktion)	1	2,0	0,9
30. Tag – 6 Monate postoperativ			
Pneumonie mit pulmonaler Sepsis	1	2,0	2,0
Lungenembolie	1	2,0	4,9
6 Monate – 5 Jahre postoperativ			
Respiratorisches Versagen bei Pneumonie	1	2,0	15,8
Herzversagen bei Rechtsherzinsuffizienz	1	2,0	31,6
Sepsis bei Ventilator-assoziiertes Pneumonie	1	2,0	59,4
terminales Nierenversagen infolge Herzinsuffizienz bei hochgradiger Prothesenstenose (Reoperation abgelehnt)	1	2,0	63,5
unklar	6	12,0	

Die nachstehende Kaplan-Meier-Überlebenskurve stellt das kumulative Überleben im Verlauf der Beobachtungszeit dar. Die mittlere Beobachtungszeit der SPF-Patienten beträgt $47,3 \pm 22,9$ Monate und die Überlebensrate zum 5-Jahres-Follow-up entsprechend dem Kaplan-Meier-Verfahren $65,7 \pm 0,1$ %. Die maximale Beobachtungszeit betrug 72,4 Monate. Es konnte mittels Log-Rank-Test eine signifikant geringere Überlebenswahrscheinlichkeit der Studienpopulation gegenüber der Normalbevölkerung (70,4 %) nachgewiesen werden ($p=0,02$). Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit aufgetrennt nach Geschlecht betrug bei den Frauen 74,9 % und bei den Männern 57,1 %

(siehe Abbildung Kaplan-Meier-Kurve). Allerdings konnte kein signifikanter Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den Geschlechtern belegt werden ($p = 0,136$). Vergleicht man das Überleben geschlechtsspezifisch mit denen einer altersgleichen Normalbevölkerung mit einer Überlebensrate der Frauen von 81,6 % und Männer von 77,2 % nach 5 Jahren (Sterbetafel 2004/06 statistisches Bundesamt), kann eine signifikant erniedrigte Überlebenswahrscheinlichkeit in der männlichen Studienpopulation im Vergleich zur Normalbevölkerung festgestellt werden ($p = 0,006$). Bei den Frauen hingegen lag mit einem p -Wert von 0,543 keine signifikante Differenz zur Vergleichsbevölkerung vor.

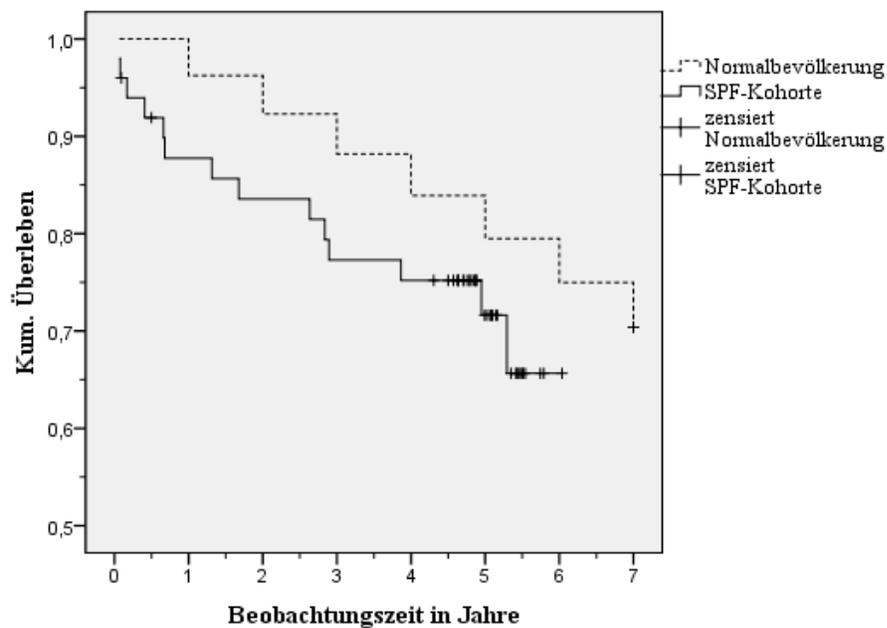


Abbildung 13: Darstellung der Überlebensfunktion der SPF-Kohorte im Vergleich mit der Normalbevölkerung. Es ist ein geringeres Überleben der SPF-Kohorte erkennbar ($p = 0,02$).

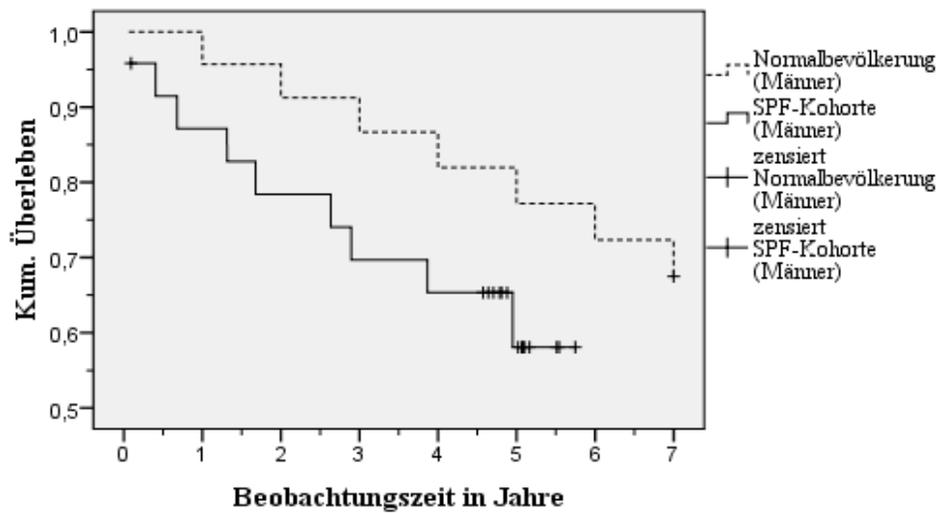


Abbildung 14: Überlebensfunktion Männer im Vergleich mit der Normalbevölkerung (Männer). Es ist eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit der männlichen SPF-Kohorte ersichtlich ($p = 0,006$).

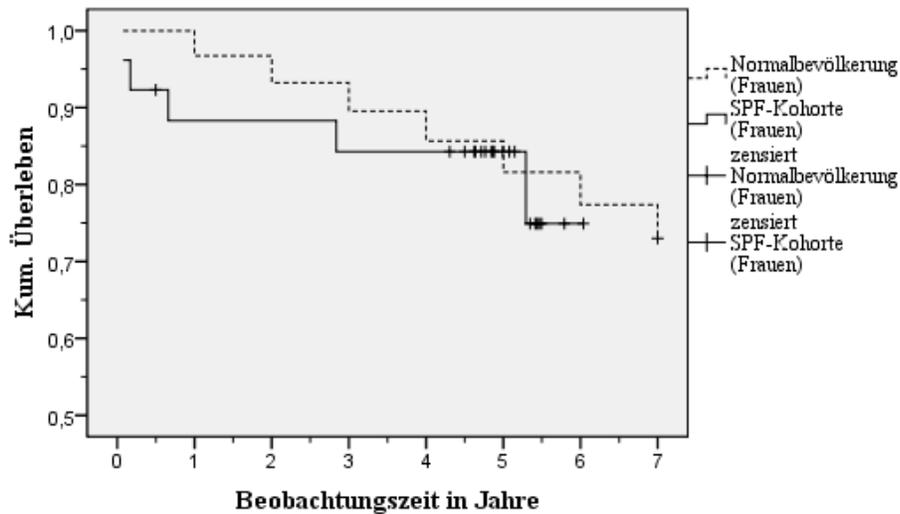


Abbildung 15: Überlebensfunktion Frauen im Vergleich mit der Normalbevölkerung (Frauen). Es wird ein geringeres Überleben in der weiblichen SPF-Kohorte deutlich, wobei kurzzeitig auch die weibliche SPF-Kohorte ein besseres Überleben aufzeigte ($p = 0,543$).

4. Diskussion

Es existiert eine Vielzahl von Studien, die sich zum Ziel gesetzt haben, gerüstlose Aortenklappenprothesen hinsichtlich ihrer Hämodynamik zu evaluieren. Die vorliegende Arbeit stellt mit einer Follow-up-Periode von $61,0 \pm 5,0$ Monaten die längste Verlaufsbeobachtung der gerüstlosen bovinen SPF-Prothese dar. Es soll nachstehend der Grad der Degeneration und das Vorkommen einer Prothesendysfunktion sowie die Anfälligkeit für eine Prothesenendokarditis bewertet werden, um eine Aussage zur Haltbarkeit treffen zu können. Außerdem wird die hämodynamische Performance der SPF-Klappe anhand der mittelfristigen Ergebnisse der Druckgradienten, Strömungsgeschwindigkeiten und der Klappenöffnungsfläche diskutiert. Dazu wird der Durchmesser der linksventrikulären Hinterwand und die linksventrikuläre Masse beurteilt, die von großer Bedeutung sind, da ihnen im Hinblick auf die Morbidität, Mortalität und Komplikationsrate ein erheblicher prognostischer Stellenwert zukommt (Levy 1989, Westaby 1998, Duncan 2008, Mehta 2001). Um die linksventrikuläre Funktion einzuschätzen wurde die Ejektionsfraktion und klinisch das NYHA-Stadium der Klappenpatienten ausgewertet. Weiterhin wurden die Früh- und Spätmortalität sowie die geschlechtsspezifische und klappenbedingte Mortalität erfasst und die vorliegenden Resultate mit anderen Studienergebnissen verglichen.

4.1. Druckgradienten und Strömungsgeschwindigkeiten

Beim Vergleich der in dieser Arbeit erhobenen Druckgradienten mit denen anderer mittelfristiger Studien von Nyawo, D'Onofrio und Nagy konnten annähernd identische mittlere und maximale transvalvuläre Druckgradienten beobachtet werden (Nagy 2005). Da die mittlere Follow-up-Periode in der vorliegenden Studie mit $61,0 \pm 5,0$ Monaten, die bisher längste Anwendungsbeobachtung im Vergleich mit denen von Nyawo mit 31 Monaten und von D'Onofrio mit 37 Monaten darstellt, kann anhand dieser Beobachtung am ehesten eine Aussage getroffen werden, ob die Druckgradienten über eine längere Zeitperiode konstant bleiben oder infolge einer Degeneration der Bioprothese eine reduzierte Klappenöffnungsfläche aufweisen (Nyawo 2007, D'Onofrio 2007). Es wurde schließlich eine signifikante Zunahme des maximalen ($14,1 \pm 6,9$ mmHg versus $19,0 \pm 11,1$ mmHg; $p = 0,02$) und mittleren transvalvulären Druckgradienten ($7,3 \pm 4,3$ mmHg versus $10,9 \pm 7,7$ mmHg; $p = 0,006$) zwischen dem 6-Monats- und 5-Jahres-Zeitraum verzeichnet, während zwischen dem postoperativen und 5-Jahres-Follow-up keine Signifikanz nachgewiesen werden konnte. Die

Abnahme der Druckgradienten bis zum 6-Monats-Zeitpunkt kann möglicherweise auf die Resorption des Hämatoms, welches sich häufig zwischen der Aortenwand und der Prothese in der postoperativen Echokardiographie darstellen lässt, zurückgeführt werden (Beholz 2005). Außerdem könnte eine Reduktion der Druckgradienten im Rahmen eines Remodelingsprozesses des linksventrikulären Ausflusstraktes aufgetreten sein (Jin 1997).

Die kleinsten Druckgradienten konnten bei der Klappengröße 27 erzielt werden mit einem durchschnittlichen maximalen Druckgradienten von $12,5 \pm 5,6$ mmHg und mittleren Druckgradienten von $7,0 \pm 3,2$ mmHg. Auch D'Onofrio erzielte bei der Auswertung von 3 verschiedenen Klappengrößen (23, 25 und 27) die kleinsten Druckgradienten bei der Klappengröße 27, Nyawo und Nagy dagegen bei der Prothesengröße 29 (D'Onofrio 2007, Nagy 2005, Nyawo 2007). Bei kleineren Prothesen steht grundsätzlich eine reduzierte geometrische Klappenöffnungsfläche zur Verfügung, welche dazu weniger effektiv vom Blutfluss genutzt werden kann, da eine, wie Yearwood postuliert, vermehrte Wirbelbildung dafür unter anderem ursächlich sein kann (Yearwood 1989). Durch das Fehlen eines sperrigen Gerüsts kann bei den gerüstlosen Prothesen zum einen eine größere Klappenöffnungsfläche gewährleistet werden. Zum anderen können sich die Materialeigenschaften wie eine weiche und flexible Struktur der aus Rinderperikard gefertigten Klappe besonders bei kleineren Aortenwurzeln als sehr vorteilhaft erweisen, da diese sehr einer nativen Aortenklappe gleichen (Gegouskov 2003, Jin 2001). Um diesen Sachverhalt in der vorliegenden Kohorte zu prüfen, trennten wir die Druckgradienten entsprechend des indexierten Anulus-Diameters auf. Hierbei wurden keine signifikanten Unterschiede der Druckgradienten bei größeren (≥ 14 mm/m²; n = 12) und kleineren Aortenwurzeln im Vergleich zur Körperoberfläche (< 14 mm/m²; n = 15) festgestellt. Der Effekt auf die hämodynamische Performance bei Elimination des Gerüsts ist anhand des Vergleichs der in dieser Arbeit erhobenen Druckgradienten mit denen der gerüsttragenden Vorläuferprothese Sorin Pericarbon (Sorin Biomedica, Sallugia, Italien) aus der Literatur erkenntlich. Demgemäß konnte ein besseres hämodynamisches Abschneiden mit kleineren Druckgradienten bei allen Klappengrößen der gerüstlosen Klappen bestätigt werden (d'Udekem 1998, Seguin 1998).

Während in der vorliegenden Arbeit eine signifikante Zunahme der maximalen und der mittleren transvalvulären Strömungsgeschwindigkeit zwischen dem 6-Monats- und 5-Jahres-Follow-up zu verzeichnen war, konnte jedoch kein Vergleich mit anderen mittelfristigen Studien vorgenommen

werden, da keine Daten zu den transvalvulären Strömungsgeschwindigkeiten veröffentlicht wurden (D'Onofrio 2007, Nagy 2005, Nyawo 2007,). Abschließend stellen der mittlere transvalvuläre Druckgradient mit 10,6 mmHg und einer maximalen Strömungsgeschwindigkeit von 2,1 m/s entsprechend dem American College of Cardiology und der American Heart Association 2006 ein gutes 5-Jahres-Ergebnis dar (Bonow 2006).

Bedeutsam für die Bewertung der Druckgradienten und der Strömungsgeschwindigkeiten ist, dass diese im Zusammenhang mit der Klappenöffnungsfläche und der linksventrikulären Ejektionsfraktion beurteilt werden müssen. Diesbezüglich wird in den nachfolgenden Abschnitten Stellung genommen.

4.2. Klappenöffnungsfläche

Es zeichnete sich bei der Verlaufsbeobachtung eine hochsignifikante Abnahme der effektiven Klappenöffnungsfläche zwischen dem postoperativen und 5-Jahres-Intervall ab, wobei eine Reduzierung der EOAI um durchschnittlich $0,8 \pm 0,7 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (Median 0,5; Range 0,03 – 2,1) bei 16 Patienten dokumentiert wurde ($p < 0,0005$). Da keine Beurteilung der EOAI im Verlauf in den mittelfristigen Studien von Nyawo und D'Onofrio erfolgte, kann diesbezüglich kein Vergleich angestellt werden. Unter dem Vorbehalt einer verhältnismäßig geringen Anzahl an Daten ergaben sich für die effektive Klappenöffnungsfläche und dem jeweiligen Index in der vorliegenden Arbeit vergleichbare mittelfristige Resultate bei den Klappengrößen 27 und 29 mit denen von Nyawo, D'Onofrio und Repossini. Andererseits wurden deutlich höhere Werte für die Klappengrößen 21, 23 und 25 nach einer jedoch längeren Beobachtungsperiode aufgezeigt (siehe Tabelle) (D'Onofrio 2007, Nyawo 2007).

Tabelle 24: Vergleich der EOA und EOAI aufgetrennt nach Klappengrößen

Gerüstlos							
	Klappengröße	21	23	25	27	29	Follow-up-Periode
erhobene Daten	EOA [cm ²]	0,5	1,2 ± 0,1	1,4 ± 0,4	1,7 ± 0,7	2,1 ± 1,0	61,0 ± 5,0
	EOAI [cm ² /m ²]	0,4	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,3	1,0 ± 0,4	Monate
	Anzahl	1	3	8	9	6	Gesamt: 27
Nyawo 2007	EOA [cm ²]	1,5 ± 0,3	2,09 ± 0,3	2,13 ± 0,4	2,1 ± 0,7	2,2 ± 0,4	31 Monate
	EOAI [cm ² /m ²]	0,9 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,3	1,3 ± 0,3	
	Anzahl	-	-	-	-	-	-
D'Onofrio 2007	EOA [cm ²]	-	1,7 ± 0,6	2,1 ± 0,7	2,3 ± 0,5	-	37,1 ± 20
	EOAI [cm ² /m ²]	-	0,98 ± 0,08	1,15 ± 0,11	1,21 ± 0,09	-	Monate
	Anzahl	-	-	-	-	-	Gesamt: 96
Gerüsttragend							
d' Udekem 1998	EOA [cm ²]	1,02 ± 0,3	1,15 ± 0,17	1,24 ± 0,23	-	-	42 Monate
	Anzahl	33	24	10	-	-	Gesamt: 67
gerüstlos + supraanuläre Implantationstechnik							
Repossini 2005	EOA [cm ²]	1,7 ± 0,5	1,9 ± 0,6	2,0 ± 0,5	2,2 ± 0,5	2,4 ± 0,4	16 Monate
	Anzahl	2	3	25	29	6	Gesamt: 65

Die Arbeitsgruppe um Repossini eruierte geringfügig größere effektive Klappenöffnungsflächen und Indices bei den SPF-Klappen, da gemessen am Anulus-Diameter die supraanuläre Implantationstechnik gegenüber der intraanulären Methode es ermöglicht, eine nächstgrößere Klappe zu wählen (Repossini 2005). Ergänzend hierzu muss ebenso das gerüstlose, perikardiale Nachfolgemodell die Sorin Freedom Solo Prothese (Sorin Group, Saluggia, Italien) erwähnt werden, welche ebenso supraanulär mit nur einer Nahtreihe positioniert wird (siehe Abschnitt Implantationszeit). Man erhofft sich schließlich bessere hämodynamische Ergebnisse, die zunächst in kurzfristigen Studien für die Sorin Freedom Solo Prothese belegt werden konnten (Beholz 2007). Beholz et al. berichteten von signifikant kleineren mittleren und maximalen Druckgradienten der Sorin Freedom Solo Prothese im Vergleich mit der SPF-Klappe, wobei diese bezüglich der Implantationstechnik unterteilt wurden in eine fortlaufende und Einzelknopf-Nahtreihe an der Einflussseite (mittlerer Druckgradient Sorin Freedom Solo Prothese: $7,4 \pm 4,6$ mmHg versus $10,6 \pm 6,0$ mmHg [SPF-Prothese mit fortlaufender Naht] und $11,0 \pm 5,7$ mmHg [SPF-Prothese mit Einzelknopf-Naht]) (Beholz 2007).

In einem direkten Vergleich durch Jin und Mitarbeiter mit der SPF- und einer gerüstlosen, porcinen Freestyle-Prothese (Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA), konnte ein größerer Anstieg des Aortensinus-Diameters während der Systole ($7,7 \pm 5,7$ % versus $4,9 \pm 4,2$ %, $p < 0,01$) und ein größeres Klappenöffnungsflächen-, systolisches Aortenfluss-Verhältnis ($0,89 \pm 0,07$ cm²/100 ml/s versus $0,7 \pm 0,06$ cm²/100 ml/s) in der SPF-Gruppe zum Entlassungszeitpunkt festgestellt werden (Jin 2001).

Casabona erarbeitete 1992 einen Vergleich der hämodynamischen Charakteristika zwischen der gerüstlosen SPF-Klappe, einer porcinen gerüstlosen Biocor-Prothese und einer gerüsttragenden Biocor-Klappe (Biocor Industria e Pesquisa Ltda, Belo Horizonte, Brasilien) sowie der mechanischen Klappe Omnicarbon (Medical Inc, Inver Grove Heights, Minnesota, USA). Bei der Auswertung hatte die mechanische Klappe Omnicarbon gegenüber beiden gerüstlosen Klappen eine signifikant kleinere EOA ($p < 0,05$) bei den Klappengrößen 25 und 27. Dazu hatte auch die gerüsttragende Biocor-Klappe im Vergleich mit der gerüstlosen Biocor-Prothese bei den Klappengrößen 23 und 25 eine signifikant kleinere effektive Klappenöffnungsfläche ($p < 0,05$). Er betonte, dass besonders bei den kleinen Klappengrößen hämodynamische Vorteile der gerüstlosen Bioprothesen erzielt werden konnten und erklärte dies mit der Elimination des Gerüsts und die dadurch vergrößerte Klappenöffnungsfläche. Innerhalb der Kohorte der stentless Klappen konnte jedoch keine signifikante Differenz evaluiert werden (Casabona 1992).

Entsprechend der Definition von Rahimtoola liegt bei der Wahl einer zu kleinen Klappe in Bezug zur Körperoberfläche des Patienten ein Prothesen-Patienten-Mismatch (PPM) vor (Rahimtoola 1978). Deshalb ist es von Bedeutung, dass die effektive Klappenöffnungsfläche auf die Körperoberfläche indexiert wird. Die Relevanz eines PPM nach einem Aortenklappenersatz wurde bereits in mehreren Studien diskutiert. Ein PPM ist ein Risikofaktor, der eine schlechte hämodynamische Funktion mit Residualgradienten nach einem Klappenersatz bewirkt und zu einer geringen Regression der linksventrikulären Hypertrophie führt (Pibarot 2000). Die Patienten weisen eine geringere Belastungskapazität und Erholung der Koronarreserve auf, die demzufolge mit vermehrten kardialen Ereignissen und einer erhöhten perioperativen und Spätmortalität einhergeht (Pibarot 2006, Pibarot 2008). Weitere Studien schilderten ebenso eine erhöhte perioperative Mortalität bei Vorliegen eines PPM (Blais 2003, Walther 2006). Andere dagegen hoben eine erhöhte Spätmortalität hervor (Mohty 2006, Ruel 2006). Im Kontrast dazu wurde in der Veröffentlichung von Mascherbauer et al. ein Einfluss auf die Mortalität verneint (Mascherbauer 2008). Im

Methodenteil wurde die Schweregradeinteilung eines PPM's nach Rahimtoola abgebildet (siehe Abschnitt 2.5.1.2.). Der Einfluss auf das klinische Outcome steigt entsprechend dem Schweregrad der PPM (Pibarot 2006). Frühere Arbeiten haben gezeigt, dass ein mittelgradiges PPM bei 20-70% der Patienten nach Aortenklappenersatz und ein hochgradiges PPM in 2-11% aller Fälle aufgetreten ist (Pibarot 2006). Aus diesem Grund ist die Prävention eines PPM's von großer Bedeutung. So sollte gemäß Pibarot zum Zeitpunkt der Operation anhand der Multiplikation der Körperoberfläche mit dem Wert $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ die minimale EOA der zu implantierenden Prothese bestimmt werden. Es sollte gegebenenfalls die Aortenwurzel operativ erweitert werden, sodass eine größere Prothese implantiert werden kann. Einige Arbeitsgruppen konnten das Vorkommen eines PPM's, ohne das operative Risiko zu erhöhen, unter Anwendung dieser Methode minimieren (Castro 2002). Nichtsdestotrotz empfiehlt Pibarot die Aortenwurzelerweiterung unter Abwägung des operativen Risikos, wenn ein PPM durch Verwendung eines entsprechenden Klappentyps nicht zu vermeiden ist (Pibarot 2008).

Bei der echokardiographischen Nachuntersuchung zum 5-Jahres-Follow-up wurden 15 Patienten (55,6 %) mit einem mittelgradigen und 4 Patienten (14,8 %) mit einem kritischen PPM ermittelt. Wie Pibarot berichtet, wird ein mittelgradiges PPM weniger gut von Patienten mit einer linksventrikulären Dysfunktion und Patienten, die jünger sind als 65 Jahre, toleriert. Außerdem beschrieb er, dass die Gradienten exponentiell ansteigen wenn die EOAI kleiner gleich $0,8$ bis $0,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ist (Pibarot 2006). Die von uns nachuntersuchten Patienten mit einem schweren PPM zeigten keinen erhöhten mittleren Druckgradienten $8,86 \pm 3,8$ (Median 7,6; Range 5,74 - 14,40) bei einer gering eingeschränkten Ejektionsfraktion (Mittelwert $58,8 \pm 6,3$ %; Median 60,0; Range 50,0 - 65,0). Das mittlere Alter betrug $78,8 \pm 7,6$ Jahre (Median 77; Range 72 - 89) und alle Patienten befanden sich in der NYHA-Klasse II. Dieses Ergebnis entspricht jedoch nicht der Studie von Pibarot und Kollegen, welche höhere Druckgradienten ($33 \pm 2 \text{ mmHg}$ versus $15 \pm 6 \text{ mmHg}$) in der PPM-Kohorte ($\text{EOAI} \leq 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) im Vergleich mit Patienten ohne PPM nachwies (Pibarot 2000). Weiterhin untersuchten sie den Zusammenhang des transvalvulären Druckgradienten und der EOAI nach 18 ± 6 Monaten postoperativ bei gerüsttragenden, gerüstlosen, aortalen Homografts und pulmonalen Autografts in Aortenposition. Hierbei wurde bei der Mehrheit der gerüsttragenden Bioprothesen eine EOAI kleiner gleich $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ sowie höhere

Druckgradienten im Vergleich mit den anderen Klappentypen, die durchschnittlich eine größere EOAI aufzeigten, festgestellt.

4.3. NYHA-Stadien und linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Um den Grad der Leistungsfähigkeit einschätzen zu können wurden die Patienten entsprechend ihrer Leistungsfähigkeit und dem Ausmaß der Atemnot in Abhängigkeit von der Belastung mittels der NYHA-Klassifikation beurteilt. Schließlich spiegelt dies klinisch die verbesserten hämodynamischen Eigenschaften nach Implantation der SPF-Prothese wider. Es konnte eine hochsignifikante Verbesserung im Zeitintervall von präoperativ bis zum 6-Monats-Zeitraum belegt werden ($p < 0,0005$). Während präoperativ ein Mittelwert von $3,0 \pm 0,3$ bestimmt wurde, konnte zum 6-Monats-Follow-up ein durchschnittlicher Wert von $1,8 \pm 0,5$ ermittelt werden. Auch Bonacchi konnte bis zum 6-Monats-Follow-up eine Optimierung der NYHA-Stadienverteilung präoperativ von $2,7 \pm 1,0$ auf $1,2 \pm 0,6$ ($p = 0,001$) feststellen, wobei sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nicht signifikant verbesserte ($51,3 \pm 8,9 \%$ versus $55,1 \pm 7,8 \%$) (Bonacchi 2002). Die NYHA-Stadien-Verbesserung resultierte maßgeblich aus der Entfernung der Aortenklappenstenose. Eine ähnliche Beobachtung machte die Arbeitsgruppe um Gegouskov mit einem präoperativen Wert von $2,7 \pm 0,7$ und zum 6-Monats-Follow-up von $1,6 \pm 0,6$, welche von keiner Signifikanz war. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion verbesserte sich zudem nicht signifikant ($52,5 \pm 15,0 \%$ versus $58,0 \pm 9,8 \%$) (Gegouskov 2003). Analysiert man den Verlauf der NYHA-Stadien-Verteilung in der vorliegenden Arbeit bis zum 5-Jahres-Zeitpunkt, so kann im Vergleich zum 6-Monats-Follow-up eine signifikante Verschlechterung auf $2,1 \pm 0,5$ nachgewiesen werden ($p = 0,02$). Hier zeigt die genauere Betrachtung des Verlaufs der linksventrikulären Ejektionsfraktion einen geringen Abfall zwischen dem 6-Monats- und 5-Jahres-Intervall von $58,7 \pm 11,1 \%$ auf $55,6 \pm 8,9 \%$, was aber keine statistische Signifikanz erreichte.

Zu bedenken sei bei der Interpretation des NYHA-Ergebnisses neben der kardialen Situation auch der pulmonale Status sowie grundlegend der Allgemeinzustand der Kohorte, welcher im Zusammenhang mit der Alterung des Patientengutes (zum 5-Jahres-Zeitpunkt mittleres Alter von $78,2 \pm 5,8$ der echokardiographisch nachuntersuchten Patienten) bewertet werden muss. Bei der Erhebung der Anamnese konnte keine weitere Lungenerkrankung zusätzlich zu den 4 (12,1 %) präoperativ erfassten Patienten mit einer pulmonalen Einschränkung (4 Patienten mit COPD) im nachuntersuchten Krankengut dokumentiert werden. Da in den SPF-Studien zumeist keine

Verlaufsbeobachtung der NYHA-Stadien vorgenommen wurde, kann nur ein Vergleich mit den Ergebnissen von Nagy et al. gezogen werden, welche lediglich eine Follow-up-Periode von $26,6 \pm 9,4$ Monaten aufzeichneten. Präoperativ registrierte man durchschnittlich eine NYHA-Schweregradeinteilung von $3,1 \pm 0,6$, während zum Follow-up ein Wert von $1,6 \pm 0,7$ erhoben wurde. Überdies wurde hinsichtlich der linksventrikulären Ejektionsfraktion eine Zunahme der Patienten mit einer Ejektionsfraktion größer als 50 % bei zunächst 73 (72 %) und zum letzten Follow-up sogar bei 83 Patienten (90 %) aufgezeigt (Nagy 2005).

Fasst man die Resultate der hämodynamischen Parameter wie die transvalvulären Druckgradienten, die Strömungsgeschwindigkeiten, die effektiven Klappenöffnungsflächen sowie die linksventrikulären Ejektionsfraktionen zusammen, so konnte, trotz des Auftretens 1 hochgradigen Prothesendysfunktion im Rahmen einer Degeneration, bei 26 SPF-Patienten zum 5-Jahres-Zeitpunkt eine suffiziente hämodynamische Klappenfunktion beschrieben werden.

4.4. Linksventrikuläre Geometrie

Pathophysiologisch führt ein erhöhter Ausflusswiderstand bei einer Aortenstenose zu einem linksventrikulären systolischen Druckanstieg mit einer konsekutiven konzentrischen Linksherzhypertrophie, die mit einer verminderten Compliance des Ventrikels und einem erhöhten enddiastolischen Druck einhergeht. Durch Inkongruenz der Koronarperfusion infolge eines poststenotischen niedrigen Druckes und einer hohen Ventrikelwandspannung kommt es zu einer Myokardischämie, vorwiegend der subendokardialen Schichten, ischämiebedingten Herzrhythmusstörungen und dem klinischen Bild einer Angina Pectoris, Dyspnoe, Leistungsminderung und synkopalen Anfällen. Bleibt die Druckbelastung bestehen kommt es zu einer Dekompensation mit einer Dilatation des linken Ventrikels und es entsteht eine Herzinsuffizienz mit zunehmend eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfleistung (Flachskampf 2004). Grundsätzlich lässt sich festhalten, dass ein postoperativer Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie eine Abnahme der linksventrikulären Druckbelastung widerspiegelt und somit als direkter Parameter der hämodynamischen Effizienz der Aortenklappenprothese betrachtet werden kann (De Paulis 1998).

In der Literatur finden sich zahlreiche Studien, die in diesem Zusammenhang ein erhebliches Risiko kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität, insbesondere eine erhöhte Inzidenz vom plötzlichen Herztod, dekompensierte Herzinsuffizienz, das Auftreten von Arrhythmien bei Vorliegen einer

linksventrikulären Hypertrophie darlegen (Levy 1987, Levy 1990, Lund 1993). So trat beispielsweise in der Framingham-Studie bei Männern mit echokardiographischem Nachweis einer Myokardhypertrophie der plötzliche Herztod 6-fach und bei Frauen 3-fach häufiger auf (Levy 1987, Levy 1990). Gerüstlose Bioprothesen wurden mit dem Ziel eingeführt, die effektive Klappenöffnungsfläche zu maximieren, um eine verbesserte Regression der linksventrikulären Masse zu bedingen (Dunning 2007).

Eine frühere mittelfristige Studie zur SPF-Klappe erzielte eine linksventrikuläre Massenreduktion von 24,9 % (Nyawo 2007). Andere kurzfristige Verlaufsbeobachtungen, die die SPF-Klappenpatienten 6 Monate bis 1 Jahr nachuntersuchten, dokumentierten durchschnittlich eine Regression um 15,0 % bis 33,3 % (Bonacchi 2002, Gegouskov 2003, Westaby 1999). Aufgrund von schlechten transthorakalen Schallbedingungen fehlen teilweise prä- und postoperative sowie 6-Monats-Messwerte der linksventrikulären Masse, die der Vorpublikation von Grubitzsch 2005 als auch den Patientenakten nicht zu entnehmen sind. Der vorliegende Sachverhalt konnte somit nur indirekt über den linksventrikulären Hinterwand-Diameter bezüglich der Regression der linksventrikulären Masse untersucht werden.

Als Ursache für die beobachtete residuale Hypertrophie sind mehrere Faktoren in Betracht zu ziehen. Zunächst ist zu erwähnen, dass es bei länger bestehender Hypertrophie zu einer Fibrosierung des Herzmuskels kommen kann. Somit könnte gemäß Krayenbuehl die Rückbildung der Hypertrophie einen wesentlich längeren Zeitraum als den gewählten Beobachtungszeitraum beanspruchen und gegebenenfalls ein vollständiger Rückgang der Hypertrophie nicht mehr möglich sein (Krayenbuehl 1989). Hinsichtlich des Zeitverlaufes der Regression wurden bereits mehrere Aussagen getroffen unter anderem stellte Henry et al. fest, dass die früheste Regression nach 4 bis 6 Wochen und gemäß Pannidis nach 1 Jahr nachweisbar ist (Henry 1980, Pannidis 1984). Eine signifikante Abnahme der linksventrikulären Hinterwand-Diameter in der Frühphase, 1 Woche versus 6 bis 12 Monate nach dem Einsetzen der Bioprothese, beobachtete auch Westaby bei seinen 56 nachuntersuchten SPF-Patienten (Westaby 1999). Wiederum betonten Christakis und Kollegen, dass sich die Mehrheit der Regression in der frühen Phase nach dem Aortenklappenersatz vollzieht und führten dies auf eine mögliche Rückbildung eines durch die Klappenoperation hervorgerufenen interstitiellen Ödems zurück (Christakis 1996). Im übrigen konnte in Tierexperimenten gezeigt

werden, dass sich der Rückgang der Kollagenablagerung langsamer als der der kontraktile Elemente vollzieht (Sen 1980). Unter diesem Aspekt hätte sich nach einer mittleren Follow-up-Periode von $61,0 \pm 5,0$ Monaten ein Großteil der myokardialen Hypertrophie zurückgebildet haben müssen.

Del Rizzo und Arbeitsgruppe legten in einer Studie, in der 1103 Patienten eine gerüstlose porcine Klappe erhielten, einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen der indexierten effektiven Klappenöffnungsfläche und dem Ausmaß einer linksventrikulären Regression dar. In ihrer Analyse 3 Jahre nach dem Klappenersatz wurde eine Reduktion von 23 % der LVMI bei Patienten mit einem EOAI größer $0,8 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ verglichen mit 4,5 % bei einer EOAI kleiner als $0,8 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($p = 0,0001$) demonstriert (Del Rizzo 1999). Diese Korrelation konnte in unserer Kohorte nicht analysiert werden, da die Messwerte der LVM, um eine Verlaufsbeobachtung durchzuführen, nicht vollständig waren. Gemäß Rahimtoola wurden im vorliegenden Patientengut bei 15 Patienten (55,6 %) ein mittelgradiger und bei 4 Patienten (14,8 %) ein kritischer Schweregrad bezüglich eines PPM nachgewiesen (Rahimtoola 2003). Bei allen Patienten mit einem kritischen PPM wurde eine Abnahme und bei einem mittelgradigen PPM bei 46,7 % eine Zunahme sowie bei 53,3 % eine Reduktion der linksventrikulären Hinterwand-Dicke verzeichnet. Aufgrund der geringen Fallzahl ist jedoch der vorhergehende Sachverhalt von eingeschränkter Aussagekraft.

Weiterhin erscheint die Frage berechtigt, ob eine gerüstlose SPF-Klappe ein besseres Ergebnis hinsichtlich der Regression der LVM erzielt als eine gerüsttragende perikardiale Klappe des gleichen Herstellers, wie zum Beispiel die Sorin More Prothese. Dunning's Auswertung erbrachte hierzu eine signifikante Abnahme der LVM nach 6 Monaten in der Gruppe mit der gerüstlosen SPF-Klappe ($n = 29$), wobei allerdings keine weitere Regression bis zum 12 Monats-Follow-up verzeichnet wurde. In der Gruppe mit gerüsttragenden Prothesen, der Sorin More Prothese ($n = 26$), wurde dagegen eine geringere Reduktion, die bis zum 12-Monatsintervall anhielt, registriert (12-Monats-Follow-up, gerüstlos versus gerüsttragend: 118 g/m^2 versus 126 g/m^2 , $p = \text{NS}$). Begründet wurde diese Feststellung mit dem Vorliegen einer größeren mittleren EOAI und einem kleineren transvalvulären Druckgradienten in der SPF-Kohorte (Dunning 2007).

Bei der Verlaufsbeobachtung der linksventrikulären Hinterwand konnte eine Regression der linksventrikulären Hypertrophie von 4,3 % zwischen dem postoperativen und 5-Jahresintervall

beschrieben werden. Grundlegend unterliegt die linksventrikuläre Geometrie einem dynamischen Prozess, der wie zu berücksichtigen ist, multifaktoriell bedingt ist. Das im untersuchten Patientenkollektiv häufig zusätzliche Vorliegen einer arteriellen Hypertonie bei 31 Patienten (62,0 %) zum präoperativen Zeitpunkt, ist als eine mögliche Ursache für die beobachtete residuale linksventrikuläre Hypertrophie zu erwägen. Kannel und Mitarbeiter fügten außerdem hinzu, dass ein systemischer Hypertonus einen entscheidenden Effekt auf die linksventrikuläre Hinterwand als auch auf den Kammerdiameter hat (Kannel 1997). Anderenfalls muss berücksichtigt werden, dass eine antihypertensive Therapie mit ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bei 88,2 % der Patienten zur Anwendung kam, die durch Inhibition des Angiotensin-Converting-Enzyms die Bildung von Angiotensin II, einem Wachstumsfaktor für Myozyten und Fibroblasten, hemmen und selektiv den AT1-Rezeptor des Angiotensin II antagonisieren, sodass demzufolge ein Remodeling des Herzmuskels verhindert wurde (Maggioni 2002, SOLVD Investigators 1991). Trotz kontroverser Studienergebnisse über das Patientenalter und das Geschlecht als Einflussfaktor eruierte Lund et al. das Alter als unabhängigen Faktor und ein leicht erhöhtes Risiko bei Männern. Hanamaya und Kollegen beschrieben dagegen ein hohes Alter nicht als Determinante und bei Männern eine eher inkomplette Regression nach einer mittleren Follow-up-Periode von 3,75 Jahren (Hanamaya 2005, Lund 2003).

Trotz des fehlenden Datenmaterials zur linksventrikulären Masse und dessen Verlauf, kann anhand der linksventrikulären Hinterwand keine Progression der linksventrikulären Hypertrophie im Patientengut beschrieben werden. Allerdings muss nach einer entsprechend langen Beobachtungszeit von circa 5 Jahren ein erheblicher Einfluss anderer Faktoren berücksichtigt werden und kann nicht grundsätzlich auf die Effektivität des Klappenersatzes zurückgeführt werden.

4.5. Bioprotheseninsuffizienz

Das Ergebnis der vorliegenden Studie war hinsichtlich der Klappenkompetenz, die sich signifikant von dem postoperativen bis zum 5-Jahres-Follow-up verschlechterte ($p = 0,02$), gut vergleichbar mit den Werten von vorhergehenden Anwendungsbeobachtungen der Sorin Pericarbon Freedom Prothese. Dies gilt insbesondere für Nyawo und Mitarbeiter, welche 34 (33,3 %) triviale bis leichtgradige und 10 (10,3 %) mittelgradige Protheseninsuffizienzen nach einer Follow-up-Periode von 31 Monaten erhoben gegenüber 6 (22,2%) leichtgradig und 1 (3,7 %) mäßiggradig

dokumentierten Protheseninsuffizienz in der vorliegenden Arbeit (Nyawo 2007). D'Onofrio erfasste nur 4 leichtgradige Protheseninsuffizienzen (4,2 %) nach einer mittleren Follow-up-Periode von 37 Monaten, sodass unsere Werte bei einer durchschnittlich längeren Verlaufsbeobachtung von 61 Monaten eine Mittelstellung unter den bisher veröffentlichten mittelfristigen Bilanzen einnehmen (D'Onofrio 2007).

Die echokardiographisch nachgewiesenen Bioprotheseninsuffizienzen in der vorliegenden Studie waren von keiner hämodynamischen Relevanz. Die Patienten wiesen durchschnittlich eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von $54,3 \pm 8,4$ % versus den Patienten ohne Protheseninsuffizienz mit $56,0 \pm 13,7$ % auf. Allerdings war die linksventrikuläre Hinterwand mit $14,2 \pm 3,0$ mm in der Patientengruppe mit Protheseninsuffizienzen ($n = 7$) signifikant größer versus $10,6 \pm 2,4$ mm bei intakten Klappen ($p = 0,014$), wobei kein signifikanter Unterschied des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LVEDD) in beiden Patientenkollektiven bestand ($44,1 \pm 10,8$ mm bei Patienten mit Protheseninsuffizienz versus $45,5 \pm 6,8$ mm bei Patienten mit intakten Klappen; $p = 0,376$).

Westaby und Kollegen, welche sich intensiv mit der Implantationstechnik und dem hämodynamischen Profil der SPF-Klappe beschäftigten, postulierten, dass das Ausmessen und die Implantation einer adäquaten Prothesengröße essenziell für eine effektive Koaptation der Klappentaschen ist, um das Auftreten einer zentralen Regurgitation zu vermeiden. Ferner wiesen sie auf eine inkorrekte Kommissurenausrichtung bei bestehender Dilatation des sinotubulären Überganges hin (Westaby 1999). Beholz und Mitarbeiter betonten bei der Wahl der Klappengröße zu berücksichtigen, dass der sinotubuläre Übergang zirka 10% bis 15% größer als der Anulus-Diameter sein sollte (Beholz 2005). Schließlich prüften wir den Diameter des sinotubulären Übergangs bezogen auf den Anulus-Durchmesser der Patienten mit nachgewiesenen Protheseninsuffizienzen und konnten eine Dilatation bei 4 Patienten (14,8 %) des nachuntersuchten Patientengutes echokardiographisch nachweisen, sodass wir eine mögliche Assoziation der Bioprotheseninsuffizienzen mit der Aufweitung des sinotubulären Übergangs vermuten.

Bei der Durchführung von in vitro-Testungen der gerüstlosen SPF-Klappe, bei denen eine kleinere Prothese („Undersizing“) eingesetzt wurde, konnten nachteilige Effekte auf die transvalvulären

Druckgradienten und das Regurgitationsvolumen gezeigt werden, die durch eine suboptimale Taschenkoaption bedingt wurden. Anderenfalls konnte bei einem „Oversizing“ in den Testkammern, bei dem man eine Klappengröße 1 bis 2 Millimeter größer wählte ein geringerer Grad einer Regurgitation ermittelt werden (Stacchino 1995).

4.6. Transitorisch ischämische Attacke und Apoplex

Die Freiheit von Apoplexen und transischämischen Attacken (TIA) betrug 54,5 %. Es wurden 4 Apoplexe (12,1 %) und 2 TIA (6,1 %) dokumentiert. In einer vergleichbaren Studie von Nyawo und Mitarbeiter wurde eine höhere Freiheit von zerebralen Thromboembolien mit 95,9 % 5 Jahre nach dem Aortenklappenersatz angegeben. In der Publikation der Arbeitsgruppe Nyawo et al. ereignete sich bei 4 Patienten ein perioperativer Schlaganfall, bei denen neben dem Klappenersatz zeitgleich ebenfalls eine Koronarrevaskularisation vorgenommen wurde. Ein anderer Patient erlitt einen späten Apoplex bei bereits präoperativem zerebralen Insult. Die Inzidenz eines Insults in der Kohorte war dreimal so groß als in der Normalbevölkerung. Nyawo stellte unter anderem seine Ergebnisse denen von Akar gegenüber, welcher 11 verschiedene gerüstlose Xenografts implantierte: 221 Medtronic Freestyle (55%), 55 Shelhigh (14%), 33 Shelhigh composite conduit (8%), 26 Sorin (6%), 25 Cryolife O'Brien (6%), 17 Aortech-Elan (4%), 14 Edwards Prima (4%), 7 Toronto SPV (2%) und 6 andere Klappen (1%). Bei einer mittleren Follow-up-Periode von 19,4 Monaten hatte Akar et al. eine Freiheit von Thromboembolien von 97 % und damit ein nahezu identisches Ergebnis wie Nyawo erzielt (Akar 2002). D'Onofrio und Arbeitsgruppe berichteten nur von 1 Schlaganfall-Patienten (0,3 % Patient/Jahr), welcher präoperativ eine nicht signifikante Karotidenerkrankung und eine diffuse periphere Arteriosklerose aufwies (D'Onofrio 2007). Bei Bonacchi wurde postoperativ 1 verstorbener Patient registriert, der infolge eines Schlaganfalls zu Tode kam und bei dem ein stark verkalkter Aortenannulus nachgewiesen werden konnte (Bonacchi 2002). Rubay und Mitarbeiter erfassten bei einer mittleren Follow-up-Periode von 37 Monaten 1 Patientin mit einer transischämischen Attacke 4 Monate postoperativ. Klinisch präsentierte sich diese mit einer linksseitigen Hemiparese (Rubay 1997). Während bei Gegouskov et al. 1 Patient 5 Monate postoperativ bei akutem Apoplex und vorbestehender zerebrovaskulärer Angiopathie verstarb, wurden bei Nagy indessen keine zerebralen thromboembolischen Ereignisse erfasst (Gegouskov 2003, Nagy 2005). Im Vergleich mit den aufgeführten Publikationen wurden in der vorliegenden

Arbeit mehr transitorische ischämische Attacken und Apoplexe aufgezeichnet, die unter Berücksichtigung einer längeren Follow-up-Periode bewertet werden müssen.

Als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines Apoplex nach einem Aortenklappenersatz wurde in verschiedenen Studien ein Alter über 75 Jahre, das weibliche Geschlecht, Diabetes mellitus, eine Karotisstenose, Zustand nach Apoplex und Nikotinabusus identifiziert (Gulbins 2008, Ruel 2004). Einen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz eines embolischen Schlaganfalls nach einem Klappenersatz hat außerdem ein Vorhofflimmern und eine koronare Herzerkrankung (Ruel 2004). Gulbins und Arbeitsgruppe betonten außerdem, dass Patienten in ihrer Studie, die eine gerüstlose Freestyle-Prothese (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA) erhielten und keine Risikofaktoren aufwiesen, eine ähnliche Inzidenz an zerebrovaskulären Ereignissen wie die einer gesunden altersgleichen Normalbevölkerung hatten (Gulbins 2008). Im vorliegenden Krankengut hatten 3 Patienten Vorhofflimmern, von denen 1 Patient antikoagulativ (Falthrom) und 2 Patienten mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS, Clopidogrel) behandelt wurden. Weiterhin hatten 5 Patienten das 75. Lebensjahr überschritten, 1 Patient hatte präoperativ bereits einen Apoplex erlitten und bei 4 Patienten war eine koronare Herzerkrankung diagnostiziert. Ruel und Kollegen stellten eine etwas geringere Rate an embolischen Schlaganfällen bei Bioprothesen in Aortenposition mit $1,3 \% \pm 0,2$ pro Jahr gegenüber mechanischen Klappen mit $1,4\% \pm 0,2\%$ pro Jahr fest. Sie beschrieben außerdem, dass grundsätzlich circa 20% der Patienten mit einer Prothese einen embolischen Schlaganfall 15 Jahre nach einem Klappenersatz erleiden (Ruel 2004).

Um das Vorkommen einer Thrombusbildung an einer SPF-Prothese im Falle eines asymmetrischen Sinus Vasalva zu vermeiden, gaben Beholz und Mitarbeiter eine Empfehlung für eine modifizierte Implantationstechnik heraus. Im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung im Zeitraum von September 2001 bis Juni 2006 wurden 317 Patienten mit einer implantierten SPF-Prothese nachbeobachtet. In der ersten Gruppe mit der konventionellen Technik ($n = 119$) wurden 5 partielle Prothesenthrombosen (1,6 %) nachgewiesen, welche innerhalb von 30 Tagen an dem jeweiligen nonkoronaren Segel festgestellt wurden. Eine erfolgreiche Reoperation wurde in 4 Fällen durchgeführt, während 1 Patient infolge einer massiven Blutung verstarb. Bei allen 5 Patienten lag eine Koagulopathie vor (heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II bei 4 Patienten, Mangel an Von-Willebrand-Faktor bei 1 Patienten). Außerdem wurde ein tieferer Ansatz des nonkoronaren

Segels der nativen Aortenklappe bei allen Reoperationen beobachtet. Trotz dieser Asymmetrie wurde bei der Implantation in dieser Kohorte die Naht an der Einflusseite entlang des Anulus gesetzt, was bei der flexiblen perikardialen Prothese möglicherweise zu erheblichem Stress führte. Bei der anderen Kohorte (n = 198) wurde die modifizierte Implantationstechnik angewandt und die Naht an der Einflusseite parallel zu den Kommissuren der nativen Klappe sowie die Stiche in den nonkoronaren Sinus Vasalva anstatt des Anulus des nonkoronaren Segels platziert. In dieser Gruppe wurden schließlich keine frühpostoperativen partiellen Thrombosen beschrieben ($p < 0,01$), obgleich ein gleich großer Anteil an Patienten eine Koagulopathie aufwies (n = 15) (Beholz 2007).

4.7. Prothesenendokarditis

In der vorliegenden Arbeit beträgt die Freiheit von Endokarditis unter den nachuntersuchten Patienten 100 %, die unter den mittelfristigen Studien das bisher beste Ergebnis hinsichtlich des Vorkommens von Endokarditis nach einem Aortenklappenersatz mit einer SPF-Prothese erzielte. Nyawo und Arbeitsgruppe veröffentlichten eine Studie, in der eine Freiheit von Endokarditis mit einem Anteil von 98,3 % nach einer Follow-up-Periode von 31 Monaten beziffert wurde (Nyawo 2007). Auch D'Onofrio berichtete von nur 2 Prothesenendokarditiden (0,6 % Patienten/Jahr) (D'Onofrio 2007).

4.8. Prothesendysfunktion und Reoperation

Durch das physiologische Design der gerüstlosen Prothesen mit einem weniger turbulenten Blutfluss und mechanischen Stress an den Segeln sowie mittels modifizierten Fixierungsmethoden erhofft man sich eine längere Haltbarkeit der Klappen (de Kerchove 2007, Stacchino 1998). Die Freiheit von Prothesendysfunktion und Reoperation in der gesamten SPF-Kohorte betrug $94,3 \pm 4,1$ %. Ein Patient erhielt eine neue stentless Elan-Bioprothese, während eine andere Patientin bei einer Reoperation verstarb. Im folgenden Abschnitt sollen die oben aufgeführten Ergebnisse mit denen von anderen Autoren verglichen werden. Es soll hierbei geklärt werden, ob eine Prothesendysfunktion nach 5 Jahren im Vergleich zu anderen gerüstlosen als auch mechanischen Klappen häufiger auftritt. Bei Nyawo wurde keine Prothesendysfunktion beobachtet, hingegen wurde bei Nagy eine Explantation 2 Monate nach dem Klappenersatz aufgrund einer Ablösung der Einflusseite von dem Anulus infolge einer Prothesenendokarditis vorgenommen (Nagy 2005). D'Onofrio dokumentierte eine Freiheit von Reoperation von 94 ± 4 %. Es wurden 3 Patienten

reoperiert, wobei bei 2 Patienten eine neue Prothese implantiert wurde. Operationsindikation war in diesen Fällen das Vorliegen eines paravalvulären Lecks mit einer schweren Regurgitation und bei einem anderen Patienten ein Anulusabszess mit Prothesenendokarditis. Bei einem anderen Patienten mit einem paravalvulären Leck, wurde in einem einzeitigen Eingriff die Klappe neu fixiert sowie eine Koronarrevaskularisation vorgenommen. In der Gruppe der porcinen gerüstlosen Prothesen wie die Toronto SPV-, Freestyle- (Medtronic Inc. Minneapolis, MN, USA), Prima Edwards- (Baxter Inc, Irvine, CA, USA) und Biocor PSB-Klappe (Biocor Industria e Pesquisa Ltda, Belo Horizonte, Brasilien) wurde in bisherigen Arbeiten eine Freiheit von 95 % bis 100 % nach 5 Jahren und bei der Biocor PSB nach 4 Jahren dokumentiert. Da außerdem die Degenerationsrate mit zunehmendem Patientenalter abnimmt, muss beim Vergleich das mittlere Alter der Studienkohorten berücksichtigt werden, welches in den verglichenen Studien nahezu identisch war und in einem Bereich zwischen 70 bis 75 Jahren lag (Fann 1996). Es sei zudem bemerkt, dass die Fallzahl der Studien zwischen 85 und 229 Patienten variierte (Bertolini 1998, Jin 2001, Luciani 2001, Williams 2001, Yun 1999). Mit Hinweis auf die dargelegten Ergebnisse lässt sich in der vorliegenden Arbeit eine ähnliche Prothesendysfunktion nach 5 Jahren wie in den aufgezählten Studien mit einer SPF-Prothese und anderen gerüstlosen Klappen festhalten. Im Vergleich mit dem gerüsttragenden Vorgängermodell Sorin Pericarbon des gleichen Herstellers wies diese mit einer Freiheit von struktureller Klappendysfunktion von 93 ± 3 % nach 4 Jahren die größte Anzahl an Prothesendysfunktionen bei einem zudem kleineren Nachbeobachtungszeitraum auf (d'Udekem 1998).

Borger und Mitarbeiter berichteten 2007 von einer erhöhten Mortalität (11 %) bei Reoperationen von gerüstlosen Prothesen wie der Toronto SPV- (St. Jude, St. Paul, MN) und der Freestyle-Klappe (Medtronic Inc, Minneapolis, MN), von denen 91 % subkoronar implantiert wurden und bei 9 % ein Aortenwurzelsatz vorgenommen wurde. Ursächlich dafür sei möglicherweise, dass durch operative Maßnahmen bei vorwiegend starken Adhäsionen und Sklerosierungen zwischen der nativen Aortenwand und der Prothese ein Trauma der Koronarostien, der Aortenwand, des aortalen Anulus, des anterioren Mitralsegels oder des membranösen Septums verursacht werden kann. Dagegen ist die Explantation der gerüsttragenden oder mechanischen Klappen eher ohne Schädigungen des umliegenden Gewebes durchführbar (Borger 2007). Diese Aussage unterstützend identifizierte Butany und Arbeitsgruppe bei 30 explantierten gerüstlosen Toronto SPV Klappen vornehmlich eine Pannus- und Fibrosenbildung an den externen Anteilen von etwa 70 % der

Prothesen. Bei 40 % waren Kalzifikationen an der porcinen Aortenwand oder Muskelwulst nachweisbar. Auch sie bestätigten, dass diese Art der Pannusformation und Kalzifikationen eine Präparation und Entfernung der Klappe erschwerten (Butany 2006). Anschließend sei jedoch erwähnt, dass es sich bei der Studie von Butany um porcine Herzklappen handelte, sodass die Aussage nur eingeschränkt für unsere stentless perikardiale SPF-Prothese herangezogen werden kann. Desweiteren beschrieb Borger anhand seiner Studienergebnisse von 57 Reoperationen bei 47 Toronto SPV-Patienten und 10 Freestyle Medtronic Klappenpatienten, dass die Mortalität einer Reoperation höher war, wenn diese innerhalb eines Jahres nach dem Aortenklappenersatz stattfand (67 % versus 7%; $p = 0,03$) (Borger 2007). Legt man dieses Ergebnis den zwei Reoperationen von uns zugrunde, bestätigt sich dies auch in unserem kleinen Patientenkollektiv. Die verstorbene Patientin wurde im ersten postoperativen Monat und der andere Patient 5 Jahre nach dem ersten Klappenersatz erfolgreich reoperiert.

4.9. Mortalität

Die allgemeine Sterblichkeitsrate nach Aortenklappenersatz ist an eine Reihe von Determinanten gebunden. Wie in verschiedenen Cox-Regressions-Analysen eruiert wurde, stellen einige Faktoren einen Prädiktor für das Überleben nach Aortenklappenersatz dar. Jamieson und Mitarbeiter untersuchten unter Zuhilfenahme der Datenbank der STS National Cardiac Surgery die Risikofaktoren bei 26317 Patienten mit einem Aortenklappenersatz, die mit einer erhöhten operativen Mortalität attribuiert wurden. Hierbei konnten ein notfallmäßiger Eingriff, ein Zustand nach mehreren Reoperationen sowie eine Niereninsuffizienz mit und ohne Dialysepflichtigkeit, als unabhängige Risikofaktoren mit der höchsten Odds-Ratio identifiziert werden (Jamieson 1999).

4.9.1. Frühmortalität

Der in dieser Studie präoperativ errechnete logistische Euro-SCORE betrug $6,4 \pm 2,1$ % (Median 5,1 %; Range 2,2 - 16,9 %) und die Frühmortalität (30-Tage-Mortalität) 4,0 %. Diese Ergebnisse liegen in guter Übereinstimmung mit denen von Nyawo, welcher eine Frühmortalität von 3,8 % und einen additiven Euro-SCORE von $7 \pm 2,4$ dokumentierte. Bei Nyawo wurden 4 Patienten als verstorben verzeichnet, von denen 3 Patienten kardial jedoch nicht klappenbedingt zu Tode kamen (Nyawo 2007). D'Onofrio und Arbeitsgruppe gaben eine operative Mortalität an, welche 8,4 % betrug und größer war als die bisher genannten Frühmortalitäten bei einem annähernd gleichaltrigen Patientenkollektiv (76 ± 5 Jahre). Der Anteil an Begleiteingriffen mit 38,4 % ist gegenüber der in

der vorliegenden Arbeit mit 32 % nur geringfügig größer, sodass nur zurückhaltend eine erhöhte Mortalität damit assoziiert werden kann. Anhand der präoperativen Risikostratifizierung, welche einen additiven Euro-SCORE von $9,2 \pm 2,2$ ergab, konnte im Vergleich mit der vorliegenden Studie schon hier ein höheres Risiko, postoperativ zu versterben, abgeschätzt werden. Die Todesursachen der 11 verstorbenen Patienten waren ein akuter Myokardinfarkt bei 4 Patienten, ein Multiorganversagen bei 3 Patienten, eine Sepsis bei 2 Patienten sowie ein Schlaganfall und ein akutes progressives Lungenversagen (D'Onofrio 2007). Bei Nagy et al. wurde eine Frühmortalität von 6,8 % trotz jüngerer Kohorte mit einem mittleren Alter von $67,6 \pm 7,1$ ermittelt. Allerdings wurde bei 5 Patienten von 7 Verstorbenen ein Begleiteingriff durchgeführt (4 Koronarrevaskularisationen und 1 Aortoplastie) (Nagy 2005).

Um den Einfluss einer zusätzlichen Koronarrevaskularisation in Verbindung mit einem Aortenklappenersatz auf die Mortalität zu evaluieren, ermittelten Jamieson und Arbeitsgruppe mit Hilfe der Datenbank der STS National Cardiac Surgery bei einem isolierten Aortenklappenersatz ($n = 26.317$) eine operative Mortalität von 4,3 % und eine Verdopplung der Mortalität auf 8 % bei zusätzlicher Koronarrevaskularisation ($n = 22.713$), sodass bei prozentual mehr Begleiteingriffen eine höhere Mortalität zu erwarten ist wie auch in den Arbeiten von Nagy und D'Onofrio beschrieben wurde (D'Onofrio 2007, Jamieson 1999, Nagy 2005).

Während in den aufgeführten Vergleichsstudien der additive Euro-SCORE zur Anwendung kam, wurde die Risikoabschätzung von uns mittels logistischem Euro-SCORE vorgenommen, welcher 2003 durch Roques eingeführt wurde. Beim Vergleich der Ergebnisse ist schließlich zu berücksichtigen, dass dieser eine genauere Bewertung der Mortalität, vor allem bei Patienten in der Hochrisikogruppe ermöglicht (Roques 2003).

4.9.2. Spätmortalität

Vergleicht man die Überlebensraten mit anderen SPF-Verlaufsbeobachtungen, so nimmt die 5-Jahres-Überlebensrate in der vorliegenden Arbeit mit $65,7 \pm 0,1$ % eine Mittelstellung ein. Beispielsweise stellten D'Onofrio und Mitarbeiter eine annähernd identische Überlebensrate mit 63 ± 6 % in ihrem Patientenstamm nach 5 Jahren fest. Dazu erfassten sie die Überlebensrate nach 7 Jahren, wo diese nur noch 50 ± 10 % betrug. Es wurden schließlich 23 Spätverstorbene verzeichnet (7,1 % Patienten/Jahr), wovon 8 Patienten nicht kardialbedingt, 7 kardialbedingt, 6

klappenbedingt verstarben und 2 Todesursachen unbekannt waren. Die Spät mortalität von Nyawo et al. lag bei 10,8 % (11 Patienten) und die Überlebensrate nach 5 Jahren bei 86,3 %. Das Überleben in dieser Kohorte unterschied sich nicht von der Sterbetafel der britischen Normalbevölkerung mit äquivalentem Geschlecht und Alter (Nyawo 2007).

Lehmann und Kollegen führten eine Vergleichsstudie durch, in der sie 127 gerüstlose Bioprothesen, wie die porcine Toronto SPV (St. Jude Medical, Minneapolis, Minnesota, USA) und die Freestyle-Klappe (Medtronic Corp, Santa Rosa, Kalifornien, USA) mit dem Outcome von 95 gerüsttragenden porcinen Carpentier-Edwards-Xenografts (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien, USA) gegenüberstellten. In der Gruppe mit gerüstlosen Klappen wurde ein entscheidender Überlebensvorteil mit einer Überlebensrate von 84,0 % versus 73,1 % nach 5 Jahren und 78,1 % versus 66,7 % nach 8 Jahren festgestellt. Überdies wurde kein Unterschied mit einer altersgleichen Normalbevölkerung in der gerüstlosen Kohorte hingegen in der gerüsttragenden Patientengruppe identifiziert (Lehmann 2007).

In den meisten Studien mit gerüstlosen Bioprothesen aus porcinem Material wurden bisher 5-Jahres-Überlebensraten in einem Bereich zwischen 76,2 bis 86 % dokumentiert, sodass die vorliegenden Ergebnisse mit $65,7 \pm 0,1$ % eine im Vergleich geringere Überlebenswahrscheinlichkeit bei nahezu altersgleichen Kollektiven und gleicher Follow-up-Periode aufzeigen (Del Rizzo 1999, Jin 2001, Westaby 2000, Williams 2001, Yun 1999). Bei der Interpretation muss jedoch auf die kleine Fallzahl ($n = 50$) gegenüber den Vergleichsstudien hingewiesen werden, welche eine Kohorte mit 85 bis maximal 453 Patienten untersuchten. Außerdem konnten in der vorliegenden Arbeit nur 2 klappenbedingt verstorbene Patienten verifiziert werden. Die anderen zum Tode führenden Erkrankungen sind nicht eindeutig auf die Prothese zurückzuführen. In den Vergleichsstudien wurden bis auf bei Williams ($n = 2$) die klappenbedingt verstorbenen Patienten nicht separat angegeben, sodass keine Aussage dazu getroffen werden kann. Beim Vergleich der 5-Jahres-Überlebensraten mit der gerüsttragenden Sorin-Prothese des gleichen Herstellers kann eine geringere bis nahezu gleiche Überlebensrate gegenüber unserer Kohorte beschrieben werden (Borowiec 1998, d'Udekem 1998).

4.9.3. Klappenbezogene Mortalität

Die Freiheit von klappenbezogenem Tod in dieser Studie betrug $89,8 \pm 8,0$ % und war größer als die von D'Onofrio, welcher eine Freiheit von klappenbedingtem Tod mit 91 ± 4 % aufzeichnete. Bei 4 seiner Patienten war der Tod plötzlich und unerklärlich (1,2 % Patienten/Jahr), 1 Patient präsentierte sich mit einer Endokarditis (0,3 % Patienten/Jahr) und ein anderer mit einer hämorrhagischen Komplikation (0,3 % Patienten/Jahr) (D'Onofrio 2007).

Trotz eingehender Diagnostik konnte die Ursache der Klappendysfunktion einer klappenbedingt verstorbenen Patientin nicht sicher erörtert werden. Echokardiographiebefunde 10 Tage prä mortal ergaben eine mittel- bis hochgradige Stenose der Bioprothese mit einem maximalen Druckgradienten von 60 mmHg. Aufgrund der eingeschränkten Schallbarkeit der Patientin wurde eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt, in der eine verminderte Öffnungsbeweglichkeit der nonkoronaren Taschenklappe festgestellt, jedoch eine Vegetation an der Bioprothese ausgeschlossen werden konnte. Außerdem wurden erhöhte Entzündungsparameter (Leukozyten: 11 k/ul, CRP: 67 mg/l) und eine Anämie (Hb-Wert: 5,9 mmol/l) festgestellt. Dazu lag ein Perikarderguss vor, der röntgenologisch und echokardiographisch (langen parasternalen Achse systolisch 19 mm, diastolisch 14 mm) nachgewiesen werden konnte. Klinisch imponierte die Patientin mit feinblasigen Rasselgeräuschen beidseits basal der Lungen, Dyspnoe und Unterschenkelödemen. Während der Reoperation kam es bei der Eröffnung des Thorax zu einer Verletzung des rechten Ventrikels. Die massive Blutung ließ sich jedoch nicht mit chirurgischen Mitteln beherrschen und die Patientin verstarb in tabula. Eine Inspektion der Aortenklappe intraoperativ war aufgrund starker Verwachsungen nicht möglich und eine Sektion wurde abgelehnt. Schließlich konnten nur die echokardiographisch erhobenen Befunde zur strukturellen Einschätzung der Bioprothese herangezogen werden.

4.9.4. Geschlechtsspezifische Mortalität

Bei der Analyse der Mortalität konnte anhand der Kaplan-Meier-Methode keine signifikante Differenz bei Frauen im Vergleich mit der einer altersgleichen Normalbevölkerung eruiert werden. Demgegenüber wurde in der männlichen SPF-Kohorte ein signifikant geringeres Überleben festgestellt ($p = 0,006$). Eine kombinierte Koronarrevaskularisation erfolgte bei 6 Männern (54,4 %) und 5 Frauen (45,5 %), von denen jeweils 2 Patienten verstarben.

In der Literatur finden sich mehrere Studien, die den Einfluss des Geschlechts auf das Überleben nach einem isolierten Aortenklappenersatz beziehungsweise in Verbindung mit einer Koronarrevaskularisation untersuchen. Dabei variieren die Angaben in den Veröffentlichungen erheblich. In einigen Publikationen wurde das weibliche Geschlecht als ein Risikofaktor für ein schlechtes operatives Outcome nach einem kombinierten Aortenklappenersatz und einer Koronarrevaskularisation identifiziert (Aranki 1993). Dies wurde allerdings in der Studie von Doenst et al. mit 1567 Patienten widerlegt (Doenst 2006). Andere Arbeiten zeigten ein 2,5-fach erhöhtes Risiko für eine postoperative kardiale Morbidität und Mortalität nach einem isolierten Aortenklappenersatz auf (Duncan 2006). Weiterhin konnte in verschiedenen Arbeiten ein geschlechtsspezifisches Risiko nach einem isolierten Aortenklappenersatz nicht belegt werden (Hamed 2009, Lytle 1989, Scott 1985). Wie Duncan und Kollegen diskutierten, ist es denkbar, dass bei einem kombinierten Eingriff ein höheres Risiko bei dem weiblichen Geschlecht möglicherweise auf eine Koronarrevaskularisation aber nicht auf den Klappenersatz zurückgeführt werden kann (Duncan 2006). Eine weitere Erklärung für eine erhöhte Mortalität bei Frauen ist ein kleinerer Durchmesser der Koronararterien, die mit mehr technischen Schwierigkeiten und der Gefahr eines frühen Graftverschlusses verbunden sind (O'Connor 1993, Fisher 1982). Bei einem isolierten Klappenersatz könnte dies zudem mit einer oftmals kleineren Prothesengröße bei Frauen zusammenhängen, die folglich zu größeren transvalvulären Druckgradienten und einer geringeren postoperativen Regression einer linksventrikulären Hypertrophie führt (Duncan 2006, Gonzalez-Juanatey 1996). Jedoch sei in diesem Zusammenhang bemerkt, dass zum Beispiel Anderson et al. bei der Untersuchung von Klappenpatienten bei kleinen Prothesen eine normale linksventrikuläre Masse nach einem Aortenklappenersatz belegen konnte (Anderson 1996). Weiterhin wurde in verschiedenen Studien beschrieben, dass Frauen mit einem isolierten Aortenklappenersatz ein anderes Risikoprofil als Männer aufweisen. Sie sind meist älter und adipöser, haben eine kleinere Körperoberfläche, öfter Hypertonus und leiden an anderen Gefäßerkrankungen (Duncan 2006, Lytle 1989, Morris 1994).

4.10. Limitationen der Nachuntersuchungsmethode

4.10.1. Studienaufbau

Bei einer mittleren Nachbeobachtungsperiode von $61,0 \pm 5,0$ Monaten sind Langzeitergebnisse notwendig, um eine abschließende Aussage treffen zu können sowie Vor- und Nachteile der SPF-Bioprothese herauszuarbeiten. Eine entscheidende Limitation der Verlaufsbeobachtung ist das unvollständige Follow-up mit 2 (4,0 %) „lost to follow-up“ Patienten und teilweise inkompletten echokardiographischen Messdaten der Voruntersuchungen. Zudem verstarben bei einem hohen Patientenalter der Kohorte und langen Nachbeobachtungszeiträumen dementsprechend viele Patienten ($n = 14$), sodass nur ein geringer Anteil nachuntersucht werden konnten.

4.10.2. Transthorakale Echokardiographie

Die konventionelle transthorakale Echokardiographie ist als nicht-invasive Methode bei der Einstellung der Schallfenster und der Signalqualität sehr von der Konstitution des Patienten und der Lage des Herzens abhängig. Bei kleinen Schallfenstern und eingeschränkter Schallbarkeit konnten sonographisch teilweise nur unvollständig Parameter erhoben werden. Überdies ist darauf hinzuweisen, dass eine reduzierte Signalqualität in einigen Fällen bei den postoperativen echokardiographischen Aufnahmen bestand und möglicherweise Messparameter ungenau erfasst wurden. Außerdem wurden die Follow-up's von verschiedenen Untersuchern zu den jeweiligen Nachuntersuchungszeitpunkten durchgeführt.

4. Zusammenfassung

Ein Vertreter der gerüstlosen Bioprothese ist die bovine perikardiale SPF-Prothese, von der bis zum heutigen Zeitpunkt nur wenige mittelfristige und noch keine Langzeitergebnisse vorliegen. In der vorliegenden retrospektiven Studie, welche die bisher längste Verlaufsbeobachtung mit einer mittleren Follow-up-Periode der nachuntersuchten Patienten von $61,0 \pm 5,0$ Monaten darstellt, wurden die klinischen und echokardiographischen Ergebnisse bis 5 Jahre nach der Operation des dauerhaften Klappenersatzes zusammengetragen.

Die Auswertung der mittelfristigen Studie der gerüstlosen bovinen SPF-Prothese erfolgte im Zeitraum vom 01.11.2008 bis 22.06.2009 an der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie Charité Berlin. Das Durchschnittsalter der 27 echokardiographisch nachuntersuchten Patienten von ursprünglich 50 Patienten zum Operationszeitpunkt betrug $78,2 \pm 5,8$ Jahre (Median 77, Range 70,0 – 88,0) mit einem weiblichen Anteil von 59,3 % (n = 16) und männlichen von 40,7 % (n = 11). Bei 6 Patienten (12,0 %) konnten nur anamnestische Daten erfasst werden und 2 Patienten (4,0 %) wurden als „lost to follow-up“ sowie 14 Patienten (28,0 %) als verstorben registriert.

Die transvalvulären Druckgradienten befanden sich bei den meisten Patienten im physiologischen Bereich. Der maximale und mittlere Druckgradient über dem Heterograft lag zum 5-Jahres-Zeitpunkt im Mittel bei $18,4 \pm 11,2$ mmHg und $10,6 \pm 7,8$ mmHg. Es konnte eine signifikante Zunahme des maximalen ($14,1 \pm 6,9$ mmHg versus $19,0 \pm 11,1$ mmHg; p = 0,02) und des mittleren Druckgradienten ($7,3 \pm 4,3$ mmHg versus $10,9 \pm 7,7$ mmHg; p = 0,006) zwischen dem 6-Monats- und 5-Jahres-Intervall gemessen werden. Eine Abnahme des Klappenöffnungsflächenindex wurde beim Vergleich des 6-Monats- versus dem 5-Jahres-Follow-up ($1,42 \pm 0,4$ cm²/m² versus $0,91 \pm 0,3$ cm²/m²; p < 0,0005) nachgewiesen und konklusiv eine signifikante Zunahme der maximalen Strömungsgeschwindigkeit in diesem Zeitraum ($1,8 \pm 0,4$ m/s versus $2,1 \pm 0,6$ m/s; p = 0,0006). In der SPF-Population kam es zu keiner signifikanten Regression des linksventrikulären Hinterwand-Diameters. Die Reduktion ab dem postoperativen bis zum 5-Jahres-Zeitpunkt betrug 4,3 % und ab dem 6-Monats bis zur 5-Jahres-Nachuntersuchung 7,2 %. 5 Jahre nach dem Aortenklappenersatz befand sich 1 Patient (3,0 %) im funktionellen NYHA-Stadium I, 27 Patienten (81,8 %) im Stadium II und 5 (15,2 %) im Stadium III. Die NYHA-Stadien haben sich vom

6-Monats- bis zum 5-Jahres-Intervall jedoch signifikant verschlechtert ($1,8 \pm 0,5$ versus $2,1 \pm 0,5$; $p = 0,02$). Bei der linksventrikulären Ejektionsfraktion konnte keine signifikante Abnahme zwischen dem postoperativen und 5-Jahres-Follow-up eruiert werden ($56,1 \pm 10,5$ % versus $55,6 \pm 8,7$ %). Außerdem wurden im Subgruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede der hämodynamischen Parameter bei größeren (≥ 14 mm/m²) und kleineren Aortenwurzeln (< 14 mm/m²) festgestellt.

Eine Bioprotheseninsuffizienz ersten Grades fand sich zum 5-Jahres-Follow-up bei 6 Patienten (22,2 %) und eine zweitgradige lediglich bei 1 Patienten (3,7 %). Eine signifikante Verschlechterung wurde zwischen dem 6-Monats- und 5-Jahres-Follow-up verifiziert ($p = 0,034$). Bei 2 Patienten (4,0 %) wurde eine strukturelle Prothesendysfunktion ermittelt, wobei bei 1 SPF-Patienten eine Explantation vorgenommen wurde. Die Freiheit von Reoperation betrug $94,3 \pm 4,1$ % und der Degenerationsscore durchschnittlich 0,96. Das Überleben gemäß der Kaplan-Meier-Methode wurde zum 5-Jahres-Zeitpunkt mit $65,7 \pm 0,1$ % beziffert. Während des Beobachtungszeitraumes verstarben 14 Patienten (28,0 %), wovon 4 Patienten innerhalb der ersten 6 Monate und 10 Patienten bis zum 5-Jahres-Zeitpunkt verstarben. Zwei Patienten (4,0 %) kamen klappenbedingt zu Tode. Allerdings konnte eine Prothesenendokarditis bei einer Patientin nicht sicher ausgeschlossen werden. Das Überleben im Vergleich mit der Normalbevölkerung gleichen Alters und Geschlecht war signifikant geringer ($p = 0,02$), insbesondere in der männlichen Population ($p = 0,006$). In der Kohorte wurden 4 Apoplexe (12,1 %) und 2 transitorisch ischämische Attacken (6,1 %) aufgezeichnet mit einer Freiheit von $55,7 \pm 23,2$ %.

Das mittelfristige Ergebnis nach Aortenklappenersatz mit der gerüstlosen SPF-Prothese lässt sich abschließend als bedingt zufriedenstellend bezeichnen. Die Zusammenschau der echokardiographischen Resultate verdeutlicht, dass die SPF-Prothese einer langsamen strukturellen Degeneration unterliegt. Zudem erweist sich die SPF-Prothese resistent gegenüber einer Prothesenendokarditis. Für eine endgültige Beurteilung der Prothesenfunktion und der Reduktion der EOAI sind indessen längere Nachbeobachtungszeiträume als auch eine größere Anzahl an Patienten sowie ein vollständigeres Follow-up notwendig.

6. Verzeichnisse

6.1. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Darstellung der SPF-Bioprothese (Repossini 2005)
- Abbildung 2: Darstellung der fortlaufenden Naht an der Einflusseite der Bioprothese (Beholz 2005)
- Abbildung 3: Einzelknopfnah an der Einflusseite (Beholz 2005)
- Abbildung 4: Illustration der fortlaufenden subkoronaren Naht in Anlehnung an Beholz 2005
- Abbildung 5: Fragebogen zur Einschätzung des postoperativen Zustands der nachzuuntersuchenden SPF-Patienten 5 Jahre nach dem Aortenklappenersatz
- Abbildung 6: Fragebogen verstorbener SPF-Patienten, der den Hausärzten und/oder Kardiologen zugesandt wurde
- Abbildung 7: Fragebogen der SPF-Patienten, der den Hausärzten und/oder Kardiologen zugesandt wurde
- Abbildung 8: Darstellung der Abnahme der maximalen und mittleren Druckgradienten vom postoperativen Zeitpunkt bis zum 6-Monats-Follow-up. Darauf folgend Zunahme bis zum 5-Jahres-Zeitpunkt.
- Abbildung 9: Boxplot maximaler und mittlerer Druckgradient [mmHg] im Verlauf
- Abbildung 10: Boxplot des Klappenöffnungsflächenindex [cm²/m²] im Verlauf. Postoperativ versus 5-Jahres-Follow-up sowie 6-Monats- versus 5-Jahres-Follow-up wird eine signifikante Abnahme deutlich ($p < 0,0005$)
- Abbildung 11: Darstellung der Zunahme der Protheseninsuffizienzen im Verlauf bis zum 5-Jahres-Follow-up
- Abbildung 12: Verteilung der NYHA-Stadien im Verlauf. Zunahme der NYHA-Stufe III vom 6-Monats- bis zum 5-Jahres-Follow-up. Die Mehrheit weist das NYHA-Stadium II zum 6-Monats- als auch zum 5-Jahres-Follow-up auf.
- Abbildung 13: Darstellung der Überlebensfunktion der SPF-Kohorte im Vergleich mit der Normalbevölkerung. Es ist ein geringeres Überleben der SPF-Kohorte erkennbar ($p = 0,02$).

Abbildung 14: Überlebensfunktion Männer im Vergleich mit der Normalbevölkerung (Männer). Es ist eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit der männlichen SPF-Kohorte ersichtlich ($p = 0,006$).

Abbildung 15: Überlebensfunktion Frauen im Vergleich mit der Normalbevölkerung (Frauen). Es wird ein geringeres Überleben in der weiblichen SPF-Kohorte deutlich, wobei kurzzeitig auch die weibliche SPF-Kohorte ein besseres Überleben aufzeigte ($p = 0,543$).

6.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klappengrößen

Tabelle 2: Operative Daten

Tabelle 3: Zusammenfassung demographischer Daten

Tabelle 4: Risikoadjustierung mittels logistischem Euro-SCORE nach Roques 2003

Tabelle 5: Mittlerer Druckgradient und maximale Strömungsgeschwindigkeit in Anlehnung an die Richtlinien der ACC/AHA 2006 (American College of Cardiology/American Heart Association).

Tabelle 6: Klappenöffnungsfläche in Anlehnung an ACC/AHA 2006

Tabelle 7: Klappenöffnungsflächenindex und Schweregradeinteilung eines Prothesen-Patienten-Mismatches gemäß Rahimtoola 2003

Tabelle 8: Ejektionsfraktion nach Lang 2006

Tabelle 9: Einteilung der LVMI und LVPWD in Anlehnung an Lang 2006

Tabelle 10: Graduierung der Protheseninsuffizienz gemäß Böhmeke 2001

Tabelle 11: Maximaler und mittlerer Druckgradient SPF zum 5-Jahres-Zeitpunkt

Tabelle 12: Maximale und mittlere Strömungsgeschwindigkeit SPF zum 5-Jahres-Zeitpunkt

Tabelle 13: Klappenöffnungsflächen SPF zum 5-Jahres-Follow-up

Tabelle 14: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion SPF zum 5-Jahres-Zeitpunkt

Tabelle 15: Linksventrikulärer Hinterwand-Diameter und linksventrikulärer Hinterwand-Diameter-Index

Tabelle 16: Klassifizierung der erhobenen LVMI in g/m^2 nach Lang 2006

Tabelle 17: Hämodynamische Parameter auf die Klappengröße bezogen

Tabelle 18: Maximaler und mittlerer Druckgradient im Verlauf

Tabelle 19: Maximale und mittlere Strömungsgeschwindigkeit im Verlauf

Tabelle 20: Klappenöffnungsfläche und Klappenöffnungsflächenindex im Verlauf

Tabelle 21: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion im Verlauf

Tabelle 22: Verlauf linksventrikulärer Hinterwand-Diameter und linksventrikulärer Hinterwand-Diameter-Index

Tabelle 23: Todesursachen der SPF-Population

Tabelle 24: Vergleich der EOA und EOAI aufgetrennt nach Klappengrößen

6.3. Abkürzungsverzeichnis

AML	vorderes Mitralklappensegel
CABG	coronary artery bypass graft
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
EOA	effective orifice area
EOAI	effective orifice area index
Euro-SCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
IAD	indexierter Anulus-Diameter
KHK	koronare Herzerkrankung
LVM	linksventrikuläre Herzmasse
LVMI	indexierte linksventrikuläre Herzmasse
LVPWD	left ventricular posterior wall thickness in diastole
LVPWDI	left ventricular posterior wall diastole index
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MW	Mittelwert
NS	nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
PAP	pulmonary arterial pressure
PPM	Prothesen-Patienten Mismatch
SD	Standardabweichung
SPF	Sorin Pericarbon Freedom
STJ	sinotubuläre Junktion
TIA	transitorische ischämische Attacke

7. Literaturverzeichnis

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

Akins CW, Miller DC, Turina MI, et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2008;33(4):523-528.

Anderson WA, Ilkowski DA, Eldredge J, et al. The small aortic root and the Medtronic Hall valve: ultrafast computed tomography assessment of leftventricular mass following aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis* 1996;5(3):329-35.

Aranki SF, Rizzo RJ, Couper CS, et al. Aortic valve replacement in the elderly. Effect of gender and coronary artery disease on operative mortality. *Circulation* 1993;88:III17-23.

Aupart MR, Mirza A, Meurisse YA, Sirinelli AL, Neville PH, Marchand MA. Perimount pericardial bioprosthesis for aortic calcified stenosis: 18-year experience with 1133 patients. *J Heart Valve Dis* 2006;15(6):775-6.

Beholz S, Grubitzsch H, Dushe S, Liu J, Dohmen PM, Konertz W. Impact of Implantation Technique on Hemodynamic Results of the Pericarbon Freedom Stentless Valve. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005;53:212-216.

Beholz S, Hunter S, Alcón CA, Zussa C. Recommendations for the implantation of the Pericarbon Freedom stentless valve. *The Heart Surgery Forum* 2005;8(6):384-386.

Beholz S, Claus B, Dushe S, Konertz W. Operative technique and early hemodynamic results with the Freedom Solo valve. *J Heart Valve Dis* 2006;15(3):429-32.

Beholz S, Konertz W. Avoiding Early Partial Valve Thrombosis of the Pericarbon Freedom Stentless Valve. *J Heart Valve Dis* 2007;16(1):91-92.

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

Bertolini P, Luciani GB, Vecchi B, Pugliese P, Mazzucco A. Aortic valve replacement with the Biocor PSB stentless xenograft. *Ann Thorac Surg* 1998;66(2):425-30.

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

Blais C, Dumesnil JG, Baillet R, Simard S, Doyle D, Pibarot P. Impact of valve-prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. *Circulation* 2003;108:983-988.

Böhmeke T, Schmidt A. Graduierung der Aorteninsuffizienz anhand der Refluxwolke Checkliste Echokardiographie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2001:133.

Bonacchi M, Giunti G, Prifti E, et al. Early Postoperative Outcome and Hemodynamic Performance of the Sorin Pericarbon Stentless Aortic Valve. *J Heart Valve Dis* 2002;11(5):703-709.

Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association on practice guidelines. *Circulation* 2006;114(5):e84-231.

Borger MA, Ivanov J, Armstrong S, Christie-Hrybinsky D, Feindel CM, David TE. Twenty-year result of the Hancock II bioprosthesis. *J Heart Valve Dis* 2006;15:49-55.

Borger MA, Prasongsukarn K, Armstrong S, Feindel CM, David TE. Stentless Aortic Valve Reoperations: A Surgical Challenge. *Ann Thorac Surg* 2007;84:737-44.

Borowiec JW, Dubiel TW, Hansson HE, Landelius J, Nyström SO. Pericarbon Pericardial Valve Prosthesis: Midterm Results of the Aortic Valve Replacement. *The Journal of Vascular Disease* 1998;49(1):1-11.

Butany J, Collins MJ, Nair V, et al. Morphological findings in explanted Toronto stentless porcine valves. *Cardiovasc Path* 2006;15:41-8.

Carpentier A, Lemaigre G, Robert L, Carpentier S, Dubost C. Biological factors affecting long-term results of valvular heterografts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969;58:467-83.

Casabona R, De Paulis R, Zattera G, et al. Stentless Porcine and Pericardial Valve in Aortic Position. *Ann Thorac Surg* 1992;54:681-5.

Castro LJ, Arcidi JM Jr, Fisher AL, Gaudiani VA. Routine enlargement of the small aortic root: a preventive strategy to minimize mismatch. *Ann Thorac Surg* 2002;74:31-36.

Christakis GT, Joyner CD, Morgan CD, et al. Left ventricular mass regression early after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1084-1089.

Da Costa FD, Pereira EW, Barboza LE, et al. Ten-Year Experience with the Ross-Operation. *Arq Bras Cardiol* 2006;87:531-538.

David TE, Ropchan GC, Butany JW, et al. Aortic valve replacement with stentless porcine bioprosthesis. *J Card Surg*. 1988;3:501-5.

David TE, Omran A, Ivanov A, et al. Dilation of the pulmonary autograft after the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:210-20.

de Kerchove L, Glineur D, El Khoury G, Noirhomme P. Stentless valves for aortic valve replacement: where do we stand? *Curr Opin Cardiol* 2007;22(2):96-103.

Del Rizzo DF, Goldman BS, Christakis GT, David TE. Hemodynamic benefits of the Toronto Stentless Valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112(6):1431-45.

Del Rizzo DF, Abdoh A, Cartier PC, Doty D, Westaby S. Factors affecting left ventricular mass regression following aortic valve replacement with stentless valves. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999;11(1):114-20.

Del Rizzo DF, Abdoh A, Cartier P, Doty D, Westaby S. The Effect of Prosthetic Valve Type on Survival After Aortic Valve Surgery. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1999;4(1): 1-8.

De Paulis R, Sommariva L, Colagrande L, et al. Regression of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement for aortic stenosis with different valve substitutes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116(4):590-598.

Doenst T, Ivanov J, Borger MA, David TE, Brister SJ. Sex-specific long-term outcomes after combined valve and coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1632-6.

Dohmen PM, Lembcke A, Hotz H, Kivelitz D, Konertz WF. Ross Operation With a Tissue-Engineered Heart Valve. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1438-42.

Dohmen PM, Lembcke A, Holinski S, et al. Mid-term Clinical Results Using a Tissue-Engineered Pulmonary Valve to Reconstruct the Right Ventricular Outflow tract During Ross Procedure. *Ann Thorac Surg* 2007;84:729-36.

D'Onofrio A, Auriemma S, Magagna P, et al. Aortic valve replacement with the Sorin Pericarbon Freedom stentless prosthesis: 7 years' experience in 130 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134(2):491-5.

d'Udekem Y, Pasquet A, El Khoury GA, et al. Early Calcific Stenosis of the Aortic Sorin Pericarbon Valve Implanted in the Elderly. *Ann Thorac Surg* 1998;66:139-42.

Duncan AI, Lin J, Colleen GK, Gillinov AM, Xu M, Starr NJ. The impact of gender on in-hospital mortality and morbidity after isolated aortic valve replacement. *Anesth Analg* 2006;103:800-8.

Duncan AI, Lowe BS, Garcia MJ, et al.: Influence of Concentric Left Ventricular Remodeling on Early Mortality after Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg* 2008;85:2030-9.

Dunning J, Graham RJ, Thambyrajah J, Stewart MJ, Kendall SW, Hunter S. Stentless vs. Stented aortic valve bioprostheses: a prospective randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2007;28:2369-74.

Edmunds LH, Clark RE, Cohn LH, Grunkemeier GL, Miller DC, Weisel RD. Guidelines for Reporting Morbidity and Mortality After Cardiac Valvular Operations. *Ann Thorac Surg* 1996;62:932-935.

Elkins RC. The Ross operation: a 12-year experience. *Ann Thorac Surg* 1999;68(1):S14-18.

European Cardiovascular Monitor, BIBA Research London, United Kingdom, 2008. (Accessed December 10 2009, at <http://www.bibaresearch.com/services/bibaresearch/european-cardiovascular-monitor>)

Fann JJ, Miller DC, Moore KA, et al. Twenty-year clinical experience with porcine bioprosthesis. *Ann Thorac Surg*. 1996;62(5):1301-11.

Fisher LD, Kennedy JW, Davis KB, et al. Association of sex, physical size, and operative mortality after coronary bypass in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:334-41.

Fisher J, Reece IJ, Wheatley DJ. In vitro evaluation of six mechanical and six bioprosthetic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;34:157-162.

Flachskampf FA, Daniel WG. Aortenstenose. *Der Internist* 2004;11:1281-1292.

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

Gonzalez-Juanatey JR, Garcia-Acuna JM, Fernandez MV, et al. 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.

Gray RJ, Chau A, Matloff JM, et al. Bileaflet, tilting disc and porcine aortic valve substitutes: in vivo hydrodynamic characteristics. *JACC* 1984;3:321-327.

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):623-629.

Gulbins H, Florath I, Ennker J. Cerebrovascular Events After Stentless Aortic Valve Replacement During a 9-Year Follow-Up Period. *Ann Thorac Surg* 2008;86:769-73.

Gulbins H, Reichenspurner H. Which Patients Benefit From Stentless Aortic Valve Replacement? *Ann Thorac Surg* 2009;88:2061-8.

Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, et al. Cardiac surgery in Germany during 2007: A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56(6):328-336.

Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, et al. Cardiac Surgery in Germany during 2008: A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 57(6):315–323.

Hamed O, Persson PJ, Engel AM, McDonough S, Smith JM. Gender difference in outcomes following aortic valve replacement surgery. *Int J Surg* 2009;7(3):214-217.

Hanamaya N, Christakis GT, Mallidi HR, et al. Determinants of incomplete mass regression following aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Card Surg* 2005;20:307-313.

Henry WL, Bonow RO, Borer JS, et al. Evaluation of aortic valve replacement in patients with valvular aortic stenosis. *Circulation* 1980;61:814-825.

Ionescu MI, Pabarski BC, Holden MP, Mary DA, Wooler GH. Results of aortic valve replacement with frame-supported fascia lata and pericardial grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972;64:340-353.

Jamieson WR, Ling H, Burr LH, et al. Carpentier-Edwards supraannular bioprosthesis evaluation over 15 years. *Ann Thorac Surg* 1998;66(6):S49–52.

Jamieson WR, Edwards FH, Schwartz M, Bero JW, Clark RE, Grover FL. Risk stratification for cardiac valve replacement. National cardiac surgery database. *Ann Thorac Surg* 1999;67(4):943-951.

Jamieson WR, Burr LH, Miyagishima RT, et al. Carpentier-Edwards supra-annular aortic porcine bioprosthesis: clinical performance over 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:994–1000.

Jin XY, Westaby S, Gibson DG, Pillai R, Taggart DP. Left ventricular remodelling and improvement in Freestyle stentless valve haemodynamics. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12(1):63-9.

Jin XY, Westaby S. Pericardial and porcine stentless aortic valves: Are they hemodynamically different?. *Ann Thorac Surg* 2001;71:S311-S314.

Jin XY, Ratnatunga C, Pillai R. Performance of Edwards prima stentless aortic valve over eight years. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13(4):163-7.

Kannel WB, D'Agostino RB, Silberhatz H. Blood pressure and cardiovascular morbidity and mortality rates in the elderly. *Am Heart J* 1997;134(4):758-63.

Konertz WF. Stentless Aortic Xenograft Heart Valves. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals* 2003;11(1):1-2.

Kouchoukos NT, Masetti P, Nickerson NJ, et al. The Ross procedure; long-term clinical and echocardiographic follow-up. *Ann Thorac Surg* 2004;78:773-81.

Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, Schneider J, Mall G, Turina M. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement. *Circulation* 1989;79(4):744-755.

Lang ML, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations of chamber quantification. *Eur J Echocardiography* 2006;7:79-108.

Lehmann S, Walther T, Kempfert J, et al. Stentless Versus Conventional Xenograft Aortic Valve Replacement: Midterm Results of a Prospectively Randomized Trial. *Ann Thorac Surg* 2007;84:467-72.

Levy, D., Anderson, K.M., et al. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987;60(7):560-5.

Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort : The Framingham Heart Study. *An Intern Med* 1989;110:101-107.

Levy, D., Garrison, R.J., et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*.1990;322(22):1561-6.

Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infectious endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-8.

Lim WL, Chew YT, Chew TC, Low HT. Steady flow dynamics of prosthetic aortic heart valves: a comparative evaluation with PIV techniques. *J Biomech* 1998; 31(5):411-421.

Luciani GB, Santini F, Auriemma S, et al. Long-term Results After Aortic Valve Replacement With the Biocor PSB Stentless Xenograft in the Elderly. *Ann Thorac Surg* 2001;71:S306-10.

Luciani GB, Casali G, Favaro A, et al. Fate of the aortic root late after Ross operation. *Circulation* 2003;108(2):II61-7.

Lund O, Valve replacement for aortic stenosis: the curative potential of early operation. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;40(1):137.

Lund O, Emmersten K, Dorup I, Jensen FT, Flo C. Regression of left ventricular hypertrophy during 10 years after valve replacement for aortic stenosis is related to preoperative risk. *Eur Heart J* 2003;24:1437-1446.

Lytle BW, Cosgrove DM, Taylor PC, et al. Primary isolated aortic valve replacement: early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:675-94.

Maggioni AP, Anand IS, Gottlieb SO, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1414-1421.

Mascherbauer J, Rosenhek R, Fuchs C, et al. Moderate patient-prosthesis mismatch after valve replacement for severe aortic stenosis has no impact on short-term and long-term mortality. *Heart* 2008;94:1639-45.

Mehta RH, Bruckman D, Das S, et al.: Implications of Increased Left Ventricular Mass Index on in-Hospital Outcomes in Patients Undergoing Aortic Valve Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001, 122:919-28.

Mohty D, Malouf JF, Girard SE, et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival in patients with small St Jude Medical mechanical prostheses in the aortic position. *Circulation* 2006;113(3):420-6.

Moidl R, Simon P, Aschauer C, et al. Does the Ross operation fulfill the objective performance criteria established for new prosthetic heart valves? *J Heart Valve Dis* 2000;9:190-4.

Morris DC, Wickliffe CW, King SB, Douglas JS, Jones EL. Hemodynamic evaluation of the porcine heterograft aortic valve. *Am J Cardiol* 1976;37:157-163.

Morris JJ, Schaff HV, Mullany CJ, et al. Gender differences in left ventricular functional response to aortic valve replacement. *Circulation* 1994;90(2):II183-9.

Morsy S, Zahran M, Usama M, Elkhashab K, Abdel-Aziz I. Hemodynamic performance of stentless porcine bioprosthesis and mechanical bileaflet prosthesis using dobutamine stress echocardiography. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13:129-35.

Nagy ZL, Bodi A, Len A, Balogh I, Peterffy A. Three Years' Experience with the Sorin Pericarbon Stentless Prosthesis: Mid-Term Results with Three Different Implantation Techniques. *J Heart Valve Dis* 2005;14(1):72-77.

Nyawo B, Graham R, Hunter S. Aortic Valve Replacement with the Sorin Pericarbon Freedom Stentless Valve: Five-Year Follow-up. *J Heart Valve Dis* 2007;16(1):42-48.

O'Brien MF, Clarebrough JK, Hale GS, Bray HS, Cade JF. Heterograft aortic valve replacement. *Lancet*; 1967;29;1:929-930.

O'Connor GT, Morton JR, Diehl MJ, et al. Differences between men and women in hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1993;88(1):2104-10.

Orsinelli DA, Aurigemma GP, Battista S, Krendel S, Gaasch WH. Left ventricular hypertrophy and mortality after aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1679-83.

Pannidis IP, Kotler MN, Ren JF, Mintz GS, Ross J, Kalman P. Development and regression of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:1309-1320.

Pibarot P, Dumesnil JG. Hemodynamic and Clinical Impact of Prosthesis-Patient Mismatch in the Aortic Valve Position and its Prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1131-1141.

Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthesis-Patient Mismatch: Definition, Clinical Impact and Prevention. *Heart* 2006;92:1022-9

Pibarot P, Dumesnil JG. The relevance of prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5(12):764-765.

Rahimtoola SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circulation* 1978;58(1):20-4.

Rahimtoola SH. Choice of Prosthetic Heart Valve for Adult Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):893-904.

Repossini A, Kotelnikov I, Bouchikhi R, et al. Single-suture line placement of a pericardial stentless valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(5):1265-9.

Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 2003;24(9):881-2.

Ross DN, Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet* 1967;2: 956-8.

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

Ruel M, Masters RG, Rubens FD, et al. Late Incidence and Determinants of Stroke After Aortic and Mitral Valve Replacement. *Ann Thorac Surg* 2004;78(1):77-83.

Ruel M, Al-Faleh H, Kulik A, Chan KL, Mesana TG, Burwash IG. Prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement predominantly affects patients with preexisting left ventricular dysfunction: effect on survival, freedom from heart failure, and left ventricular mass regression. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131(5):1036-44.

Sabbah HN, Hamid MS, Stein PD. Estimation of mechanical stresses on closed cusps of porcine bioprosthetic valves stiffening, focal calcium and focal thinning 1985;55(8):1091-6.

Scott WC, Miller DC, Haverich A, et al. Determinants of operative mortality for patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:400-13.

Seguin JR, Grandmougin D, Folliguet T, Warembourg H, Laborde F, Chaptal PA. Long-term Results with the Sorin Pericarbon Valve in the Aortic Position: A multicenter Study. *J Heart Valve Dis* 1998;7(3):278-282.

Sen S, Tarazi RC, Bumpus FM. Effect of converting enzyme inhibitor (SQ 14225) on myocardial hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1980;2:169-176.

Sievers HH, Hanke T, Stierle U, et al. A critical reappraisal of the Ross operation: Renaissance of the subcoronary implantation technique? *Circulation* 2006;114:1504-1511.

Silbermann S, Shaheen J, Fink D, et al. Comparison of exercise hemodynamics among nonstented aortic bioprosthesis, mechanical valves, and normal native aortic valves. *J Card Surg* 1998;13:412-416.

Silbermann S, Shaheen J, Merin O, et al. Exercise hemodynamics of aortic prostheses: comparison between stentless bioprosthesis and mechanical valves. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1217-21.

Stacchino C, Bona G, Rinaldi S, Vallana F. Design and performance characteristics of the Pericarbon stentless valve. *J Heart Valve Dis* 1995;4:S102-S105.

Staccino C, Bona G, Bonetti F, Rinaldi S, Della Ciana L, Grignani A. Detoxification process for glutaraldehyd-treated bovine . Detoxification process for glutaraldehyd-treated bovine pericardium: Biological, chemical and mechanical charcterization. *J Heart Valve Dis* 1998;7(2):190-194.

Statistical Federal Agency. Survival tables from the Federal Republic of Germany, 2004; statitics year book for the Federal Republic of Germany, Schuber, 2005.

Statistisches Bundesamt. Sterbetafel 2004/06. Wiesbaden: 2008 (Accessed Juli 2008, at <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Navigation/Statistiken/Bevoelkerung/GeburtenSterbefaelle/Tabellen.psml>)

Tantengco MVT, Humes RA, Clapp SK, et al. Aortic root dilation after the Ross procedure. *Am J Cardiol* 1999;83:915-20.

The Criteria Committee for the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels Ninth Edition. Little Brown and Company. 1994:253-255.

Thrubikar MJ, Deck JD, Aouad J, Nolan SP. Role of mechanical stress in calcification of aortic bioprosthetic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:115-125.

Vongpatanasin W, Hilis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996;335:407-16.

Walther T, Rastan A, Falk V, et al. Patient prosthesis mismatch affects short- and long-term outcomes after aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30(1):15-9.

Wenaweser P, Windecker S, Gerckens U, Grube E, Meier B. Der perkutane Aortenklappenersatz. *Kardiovaskuläre Medizin* 2008;11(4):131-139.

Werdan K, Trappe HJ, Zerkowski HR. Vitienchirurgie. In: Werdan K, Trappe HJ, Zerkowski HR, 1 edition. *Praktische Herz-Kreislauf-Medizin*. München, Jena: Urban & Fischer Verlag, 2003:304.

Westaby S, Huysmans HA, David TE. Stentless Aortic Bioprotheses: Compelling Data From the Second International Symposium. *Ann Thorac Surg* 1998;65:235-40.

Westaby S, Jin XY, Vaccari G, Katsumata T. The Sorin stentless pericardial valve: implant technique and hemodynamic profile. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;11(4):62-68.

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

Westaby S. Implant Technique for the Sorin Stentless Pericardial Valve. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2001;6(2):101-115.

Williams RJ, McLean AD, Pathi VL, Butler J, Macarthur KJ, Berg GA. Six-year follow-up of the Toronto stentless porcine valve. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;13(4):168-72.

Yacoub MH, Klievrik LM, Melina G, et al. An evaluation of the Ross operation in adults. *J Heart Dis* 2006;15:531-9.

Yearwood TL, Misbach GA, Chandran KB. Experimental fluid dynamics of aortic stenosis in a model of the human aorta. *Clin Phys Physiol Meas* 1989;10(1):11-24.

Yoganathan AP, Woo YR, Sung HW, Williams FP, Franch RH, Jones M. In vitro hemodynamic characteristics of tissue bioprosthesis in the aortic position. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92(2):198-209.

Yun KL, Sintek CF, Fletcher AD, et al. Aortic valve replacement with the Freestyle stentless bioprosthesis: Five year experience. *Circulation* 1999;100(19):III7-23.

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei dem Leiter der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie, Herrn Professor Dr. med. W. Konertz, für die Überlassung des Themas und die Arbeitsmöglichkeiten in seiner Abteilung bedanken.

Herrn Dr. med. Claus und Herrn Christ danke ich für die freundliche Zusammenarbeit und die Erstellung der Echokardiographien. Danke auch für die wertvollen Ratschläge und Anregungen.

Mein herzlicher Dank gilt auch der Sekretärin der Klinik, Frau Flesch, für den reibungslosen Ablauf bei der Einbestellung der Patientenakten und das Entgegennehmen der Telefonate sowie Faxe.

Herrn PD Dr. med. Dohmen danke ich für die Bereitschaft, die Arbeit zu betreuen.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. Neumann aus dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie für die Hilfe bei der statistischen Auswertung meiner Ergebnisse bedanken.

Ganz besonders dankbar bin ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, und meinen Freunden für die fortwährende und motivierende Unterstützung während der Bearbeitung meiner Dissertation.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Susann Schmidt, an Eides Statt, dass die vorgelegte Dissertationsarbeit:

Verlaufsbeobachtung der gerüstlosen Sorin Pericarbon Freedom Bioprothese

- Auswertung der mittelfristigen Ergebnisse-

selbständig und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Unterschrift

Berlin, den

Curriculum vitae

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