

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

DISSERTATION

**Untersuchungen zum AKE mit gerüstfreier
Perikardprothese: Klinische und hämodynamische
(Langzeit-) Ergebnisse mit der Freedom SOLO™ Prothese
in 282 Patienten**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christina Barbara Zielinski

aus Neunkirchen (Saar)

Datum der Promotion: 23.06.2019

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
Abstract (Deutsch)	11
Abstract (English)	13
1. Einleitung	15
1.1. Einführung	15
1.2. Herzklappenvitien	16
1.2.1. Aortenklappenstenose (AS)	16
1.2.2. Aortenklappeninsuffizienz (AI)	18
1.2.3. Endokarditis	19
1.2.4. Rheumatisches Fieber	20
1.3. Operationsindikationen	21
1.4. Die Freedom SOLO™	23
1.5. Fragestellung	25
2. Material und Methodik	26
2.1. Patientenkollektiv	26
2.2. Operation und perioperative Behandlung	26
2.3. Echokardiographie	30
2.4. Datenerhebung	34
2.4.1. Vorerkrankungen, allgemeine und OP-Daten	34
2.4.2. Daten zum perioperativen Verlauf	35
2.4.3. Langzeitergebnisse	36
2.5. Statistische Analyse	37

3.	Ergebnisse	38
3.1.	Patientenkollektiv und präoperative Daten	38
3.2.	Intraoperative Daten	42
3.3.	Perioperative Morbidität	44
3.4.	Perioperative Letalität	46
3.5.	Echokardiographie	46
3.6.	Morbidität im Langzeit-Verlauf	47
3.6.1.	Zeitraum und Umfang der Nachbeobachtung	47
3.6.2.	(Thrombo-) Embolische Ereignisse	48
3.6.2.1.	Zerebrovaskuläre thromboembolische Ereignisse	48
3.6.2.2.	Periphere embolische Ereignisse	49
3.6.2.3.	Myokardinfarkte	50
3.6.3.	Hämorrhagische Ereignisse	50
3.6.4.	Endokarditis	52
3.6.5.	Reinterventionen	53
3.6.6.	Schrittmacher-Implantation	55
3.7.	Letalität im Langzeitverlauf/Spätletalität	56
3.7.1.	Überleben	56
3.7.2.	Überlebenskurven der ES-II-Risikogruppen	59
3.7.3.	Ereignisfreies Überleben	60
3.8.	Funktionelle Ergebnisse	61
3.8.1.	NYHA-Klassifizierung	61
3.8.2.	Echokardiographie im Langzeitverlauf	62
4.	Diskussion	65

4.1.	Gerüstfreie biologische Prothesen	65
4.2.	Letalität	67
4.2.1.	Perioperative Daten und früh-postoperative Letalität	67
4.3.	Morbidität	72
4.4.	Funktionelle Resultate	79
4.5.	Limitationen	85
5.	Quellenverzeichnis	86
6.	Anhang	98
6.1.	Erklärung zur Selbständigkeit	98
6.2.	Lebenslauf	101
6.3.	Publikationsliste	102
6.4.	Danksagung	103

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der Schwere der Herzinsuffizienz	39
Tabelle 2: Präoperativer Herzrhythmus	40
Tabelle 3: Kardiovaskuläre Vorerkrankungen in der Kohorte	40
Tabelle 4: Statistische Daten zum EuroSCORE (additiv/logistisch/II)	41
Tabelle 5: Art & Anzahl zusätzlicher Eingriffe, OP-Zeiten isoliert/kombiniert	43
Tabelle 6: Postoperative Komplikationen	45
Tabelle 7: Vergleich AK-Parameter präoperativ zu postoperativ	47
Tabelle 8: Tabelle Postoperative transvalvuläre Gradienten über der AK aufgeteilt auf Prothesengrößen	47
Tabelle 9: Art und Anzahl embolischer Ereignisse während des FU	49
Tabelle 10: Art und Anzahl von Blutungsereignissen während des FU	51
Tabelle 11: OAK zum Zeitpunkt der Erhebung des FU	52
Tabelle 12: Gründe für Re-Operationen	54
Tabelle 13: Todesursachen bei Versterben während des FU	57
Tabelle 14: NYHA-Werte präoperativ zu FU	61
Tabelle 15: Vergleich echokardiographische Werte postoperativ/ 1 Jahr nach Entlassung/beim Follow-Up	62
Tabelle 16: Präoperative Daten/Euroscore/Zusätzliche Eingriffe/30-Tages-Letalität	68
Tabelle 17: Ursachen für Re-Operationen und Freiheit von Re-Operationen im Vergleich	76
Tabelle 18: Entwicklung der Druckgradienten über der Aortenklappe im Vergleich	80
Tabelle 19: Maximaler und mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe im FU (in mmHg, aufgeteilt nach Prothesengrößen)	81
Tabelle 20: Vergleich der EOA/EOAI jeweils postoperativ zum FU	81

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Freedom SOLO™ (Zur Verfügung gestellt von LivaNova)	24
Abbildung 2: Sizing der Freedom SOLO™ (Zur Verfügung gestellt von LivaNova)	27
Abbildung 3: Korrektes Einsetzen der Prothese (Zur Verfügung gestellt von LivaNova)	28
Abbildung 4: Fortlaufende Naht bis zu den Kommissurenspitzen und Verknotung an der äußeren Aortenwand (Zur Verfügung gestellt von LivaNova)	29
Abbildung 5: Altersverteilung in der Patientenkohorte	38
Abbildung 6: Einteilung der Risikogruppen der Patienten	42
Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der Prothesengrößen	44
Abbildung 8: Freiheit von neurologischen Ereignissen	48
Abbildung 9: Freiheit von Embolien	49
Abbildung 10: Freiheit von Myokardinfarkt	50
Abbildung 11: Freiheit von hämorrhagischen Ereignissen	51
Abbildung 12: Freiheit von Endokarditis	53
Abbildung 13: Freiheit von Re-Operationen	55
Abbildung 14: Freiheit von Schrittmacher-Implantation	56
Abbildung 15: Überlebenskurve	58
Abbildung 16: Überlebensfunktion aufgeteilt nach ESC Risikogruppen	59
Abbildung 17: Ereignisfreies Überleben aufgeteilt nach Altersgruppen	61
Abbildung 18: NYHA im Vergleich präoperativ zu FU	61
Abbildung 19: Maximale Druckgradienten postoperativ/FU aufgeteilt nach Prothesengröße	63
Abbildung 20: Mittlere Druckgradienten postoperativ/FU aufgeteilt nach Prothesengröße	63

Abkürzungsverzeichnis

AAK-Zeit	Aortenabklemmzeit
ACVB	Aortokoronarer Bypass
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AK	Aortenklappe
AKE	AKE
AP	Angina pectoris
AS	Aortenklappenstenose
AV V_{\max}	Maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain natriuretic peptide
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
Cw	Continuous wave
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ-Zeit	Extrakorporale Zirkulationszeit
EOA	Effective Orifice Area, (effektive Klappenöffnungsfläche)
EOAI	Effective Orifice Area Index, (effektiver Klappenöffnungsindex)
EROA	Effektive Regurgitationsfläche
ES	EuroSCORE
EuroSCORE	European system for cardiac operative risk evaluation – Europäisches System kardiale Operationsrisiko-Stratifizierung
FS	Freedom Solo TM
GI-Blutung	Gastrointestinale Blutung

IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IMC	Intermediate Care Unit
IVS	Dicke des interventrikulären Septums (IVS)
KHK	Koronare Herzkrankheit
KÖF	(Aorten-)Klappenöffnungsfläche
LV V_{\max}	Maximale Flussgeschwindigkeit über dem linksventrikulären Ausflusstrakt
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVID	Durchmesser des linken Ventrikels (LVID)
LVMM	Muskelmasse des linken Ventrikels (LVMM)
LVOT D	Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstrakts
LVPWD	Linksventrikuläre Hinterwanddicke (LVPW)
MW	Mittelwert
NYHA	New York Heart Association
OAK	Orale Antikoagulation
PAP	Pulmonal arterieller Spitzendruck
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPM	Patient Prosthesis Mismatch
Pw	Pulsed-wave
SA	Standardabweichung
TAVI	Kathetergestützter perkutaner AKE
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
VSD	Ventrikelseptumdefekt

WHO	World Health Organisation
Z.n.	Zustand nach
ΔP	Transvalvulärer Druckgradient
ΔP_{\max}	Spitzendruckgradient über der Aortenklappe
ΔP_{mean}	Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe

Abstract (Deutsch)

Einleitung

Die Freedom SOLO™ Prothese (Livanova Deutschland GmbH, München, ehemals Sorin Biomedica) ist eine gerüstfreie biologische Prothese aus bovinem Perikard, welche durch ihren Aufbau eine vereinfachte Implantation ermöglicht und außerdem sehr gute hämodynamische Ergebnisse zeigt. Die vorliegende Arbeit untersucht den Langzeitverlauf bezüglich Morbidität, Letalität und funktioneller Ergebnisse.

Methodik

Es wurden insgesamt 282 Patienten (49,6% weiblich, mittleres Alter 74,1±7,2 Jahre), die sich zwischen Januar 2005 und Dezember 2009 in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin einem isolierten (n=135) oder kombinierten (n=147) Aortenklappenersatz mit der Freedom SOLO™ Prothese unterzogen, analysiert. Die Datenerhebung erfolgte von September 2013 bis Mai 2015. Die Follow-Up-Zeit betrug im Median 5,6 Jahren (1. Quartil 2,5 Jahre, 3.Quartil 7,5 Jahre, maximal 10,1 Jahre) und umfasste 1410 Patientenjahre.

Ergebnisse

Innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff verstarben 12 Patienten (30-d-Letalität 4,3%). In den nach EuroSCORE II klassifizierten Gruppen mit geringem (EuroSCORE II <5%, n=162), mittlerem (EuroSCORE II 5-10%, n=65) und hohem Risiko (EuroSCORE II >10%, n=55) betrug die 30-Tages-Letalität 2,5%, 4,6% und 9,1%. Das Überleben nach 5 Jahren betrug insgesamt 70,8±2,8% und in den Gruppen mit geringem, mittlerem und hohem Risiko 78,7±3,3%, 69,6±6,0% und 50,8±6,7% (log rank p<0,001). Es waren insgesamt 13 Reinterventionen nötig, davon 5 aufgrund von struktureller Degeneration (n=5), 5 aufgrund von Endokarditis (n=5), und eine aufgrund von Klappenthrombose (n=1, weitere Gründe unbekannt). Die Freiheit von Reinterventionen betrug nach 5 Jahren 96,4±1,3%. Bei 7 Patienten trat eine Endokarditis auf (Freiheit von Endokarditis nach 5 Jahren 97,3±1,1%). Zerebrovaskuläre Ereignisse traten bei 28 Patienten (Freiheit von zerebrovaskulären Ereignissen nach 5 Jahren 90,0±2,0%), sonstige thromboembolische Ereignisse bei 4 Patienten (Freiheit von sonstigen thromboembolischen Ereignissen nach 5 Jahren 98,5±0,9%) und Blutungen bei 9 Patienten (Freiheit von hämorrhagischen Ereignissen nach 5 Jahren 97,6±1,1%) auf. Bezogen auf die NYHA-Klasse

bestand zur Nachuntersuchung eine funktionelle Verbesserung (NYHA \leq II/ \geq III 89%/11% versus 38%/62% präoperativ, p=0,000)

Die mittleren Gradienten über der Klappenprothese ($9,5\pm 5,9$ mmHg postoperativ vs. $10,6\pm 6,8$ mmHg beim Follow-Up) und die indizierte Klappenöffnungsfläche ($0,9\pm 0,3$ cm²/m² postoperativ vs. $0,8\pm 0,3$ cm²/m² beim Follow-Up) blieben im Langzeitverlauf stabil.

Diskussion

In dieser Single-Center-Langzeituntersuchung konnten für den Aortenklappenersatz mit der gerüsthfreien Freedom SOLO™ Klappenprothese aus bovinem Perikard eine geringe Rate an klappenassoziierten Ereignissen sowie gute hämodynamische und funktionelle Resultate gezeigt werden. Diese Ergebnisse müssen in größeren Kollektiven bzw. fortgesetzter Nachbeobachtung bestätigt werden.

Abstract (English)

Introduction

The Freedom SOLO™ Prosthesis (Livanova Deutschland GmbH, Munich, formerly Sorin Biomedica) is a stentless bovine biological prosthesis, which allows simplified implantation and also shows very good hemodynamic results. This paper investigates the long-term measures of morbidity, lethality and functional results.

Methods

From January 2005 to December 2009, a total of 282 patients (49.6% female, mean age 74.1 ± 7.2 years) received an isolated ($n=135$) or combined ($n=147$) aortic valve replacement with the Freedom SOLO™ prosthesis at the Department for Cardiovascular Surgery of Charité - Universitätsmedizin Berlin. The data was collected from September 2013 to May 2015. The median follow-up time was 5.6 years (1st quartile 2.5 years, 3rd quartile 7.5 years, maximum 10.1 years) and included 1410 patient-years.

Results

Within 30 days of the procedure, 12 patients died (30-day mortality 4.3%). In the EuroSCORE II classified groups with low (EuroSCORE II $<5\%$, $n=162$), medium (EuroSCORE II 5-10%, $n=65$) and high risk (EuroSCORE II $>10\%$, $n=55$) the 30-day lethality was 2.5%, 4.6% and 9.1%. Survival after 5 years was $70.8 \pm 2.8\%$ overall and in the low, medium and high risk groups $78.7 \pm 3.3\%$, $69.6 \pm 6.0\%$ and $50.8 \pm 6.7\%$ (log rank $p < 0.001$) respectively. A total of 13 reinterventions were necessary, 5 due to structural degeneration ($n=5$), 5 due to endocarditis ($n=5$), and one due to valvular thrombosis ($n=1$, other reasons unknown). Freedom from reintervention was $96.4 \pm 1.3\%$ after 5 years. In 7 patients endocarditis occurred (freedom from endocarditis after 5 years $97.3 \pm 1.1\%$). Cerebrovascular events occurred in 28 patients (freedom from cerebrovascular events after 5 years $90.0 \pm 2.0\%$), other thromboembolic events in 4 patients (freedom from other thrombotic events after 5 years $98.5 \pm 0.9\%$) and bleeding events in 9 patients (freedom from hemorrhagic events after 5 years $97.6 \pm 1.1\%$). Based on the NYHA classification, there was a functional improvement at the follow-up (NYHA \leq II / \geq III 89% / 11% versus 38% / 62% preoperatively, $p=0.000$). The mean gradients over the valvular prosthesis (9.5 ± 5.9 mmHg postoperative vs. 10.6 ± 6.8 mmHg at follow-up) and the indexed valve opening area (0.9 ± 0.3 cm²/m² postoperative vs. 0.8 ± 0.3 cm²/m² at follow-up) remained stable over the long term.

Discussion

In this single-center long-term study, a low rate of valve-related events and good hemodynamic and functional outcomes could be demonstrated for aortic valve replacement with the stentless Freedom SOLO™ bovine pericardial valve prosthesis. These results ought to be confirmed in larger groups or continued follow-up.

1. Einleitung

1.1. Einführung

Im Zusammenhang mit dem demografischen Wandel in Deutschland und den anderen Industrienationen nimmt der Anteil der älteren Bevölkerung und die Anzahl behandlungsdürftiger Herzklappenerkrankungen, die zudem einen altersabhängigen Inzidenzanstieg aufweisen, zu.

Eine weitere Veränderung zeigt das Spektrum der auslösenden Erkrankungen^{1,2}. Im höheren Lebensalter werden am häufigsten degenerative Aortenklappenerkrankungen beobachtet³.

Dabei müssen an der Aortenklappe die meisten Eingriffe vorgenommen werden. Insgesamt wurden 2014 beinahe 12.000 Aortenklappenersatz (AKE)-Operationen(OP) vorgenommen, dabei wurden 10.375 Xenograft-Prothesen verwendet. Eine Xenograft-Prothese stammt von einem Tier oder wird aus tierischem Material hergestellt (z.B. Perikard)⁴. Die Anzahl an Xenograft-Prothesen ist den letzten Jahren stetig angestiegen. Vorteilhaft an Xenografts ist dabei, dass keine dauerhafte Antikoagulation nötig ist, wovon vor allem ältere Patienten über 65 Jahre profitieren. Bei diesen Patienten gibt es ein erhöhtes Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation (OAK)⁵. Das Material, aus dem mechanische Prothesen hergestellt werden, ist hingegen thrombogen und kann zu embolischen Komplikationen führen, weshalb eine lebenslange OAK nötig ist. Allerdings haben mechanische Prothesen eine nahezu unbegrenzte Haltbarkeit, weshalb sie bevorzugt bei jüngeren Patienten eingesetzt werden. Um die Haltbarkeit der biologischen Prothesen zu verlängern, behandelt man diese heute in speziellen Konservierungsverfahren, um dem Kalzifizierungsprozess des biologischen Materials entgegenzuwirken. Dadurch wird auch der Einsatz bei jüngeren Patienten ermöglicht³.

Biologische Prothesen kann man anhand des Materials einteilen; die Art des Klappenersatzes kann man unterteilen in autolog, homolog und heterolog. Homologe Klappen, die beispielsweise aus Herzen, die nicht transplantiert wurden, gewonnen werden, sind jedoch nur in begrenzter Anzahl vorhanden. Ein weiteres Problem stellt, die Kalzifizierung im Verlauf dar^{6,7}.

Eine autologe Klappe wird z.B. bei der sogenannten ROSS-Operation verwendet. Dabei wird die patienteneigene Pulmonalklappe in Aortenklappenposition eingesetzt zur Vermeidung der Implantation einer mechanischen oder biologischen Klappenprothese. Vorteile sind die Haltbarkeit der Klappe, sowie die fehlende Notwendigkeit einer lebenslangen Antikoagulation. Probleme sind sowohl Komplexität und Invasivität des Eingriffs, als auch die auftretenden Komplikationen⁸.

Die heterologen Bioprothesen werden aus nativen porcinen Aortenklappen oder aus bovinem - und auch porcinem bzw. equinem - Perikard gefertigt. Sie werden in gerüstfreier Ausführung oder mit einem Gerüst aus Kunststoff und Textilüberzug hergestellt^{3,9}.

1.2. Herzklappenvitien

Herzklappenvitien werden eingeteilt in Insuffizienzen und Stenosen, liegen beide Vitien gleichzeitig vor, wird es als ein kombiniertes Klappenvitium bezeichnet. Der Befall einer oder mehrerer Klappen ist dabei möglich.

Es gibt konservative, chirurgische und interventionelle Therapiemöglichkeiten. Bei Anwendung einer konservativen Therapie erfolgt vorwiegend die Behandlung der resultierenden Herzinsuffizienz, sowie die Durchführung einer Endokarditisprophylaxe. Verschiedene Möglichkeiten der Klappenrekonstruktion oder des Klappenersatzes stellen die chirurgischen Verfahren dar. Eine relativ neue Alternative ist der kathetergestützte AKE, beispielsweise für Patienten mit sehr hohem OP-Risiko¹⁰.

1.2.1. Aortenklappenstenose (AS)

Bei der Klappenstenose kommt es zu einer Verengung der Öffnungsfläche der Klappe, einer nachlassenden Schwingungsfähigkeit, sowie einer Behinderung des Blutflusses durch die Klappe selbst. In der heutigen Zeit stellt die AS den häufigsten Herzklappenfehler in Europa und Nordamerika dar¹¹. Am häufigsten bedingt eine Kalzifizierung eine AS im höheren Alter. Bei den über 65-Jährigen zeigte sich eine Inzidenz von 2-9% für die AS - eine Sklerose als Vorstufe der AS zeigte sich sogar bei bis zu 30%. Studien zu dem Thema legen nahe, dass es sich beim Prozess der Kalzifizierung nicht wie früher angenommen um eine degenerative Erscheinung handelt, sondern um einen aktiven Prozess ähnlich der Atherosklerose. Es kommt zur entzündlichen Veränderung, zur Lipidinfiltation und schließlich zur dystrophen Kalzifizierung². Ähnlich wie bei der Atherosklerose sind auch die Risikofaktoren für die Erkrankung: Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Rauchen und männliches Geschlecht¹². Die Erkrankung ist progredienter Natur, im Jahr kommt es durchschnittlich zu einer Zunahme der maximalen Flussgeschwindigkeit über der Klappe um 0,2-0,3 m/s, damit einhergehend zu einer Verminderung der Aortenöffnungsfläche (KÖF) um 0,1 cm² pro Jahr².

Ist der Patient jünger, liegt zumeist eine angeborene oder bikuspide AS vor. Die häufigste angeborene Fehlbildung der Aortenklappe ist das Vorliegen von 2 Taschenklappen (bikuspide Klappe). Es kann auch zur Bildung von einer oder auch drei Taschenklappen kommen^{2,10}.

Die Aortenklappenstenose kann sich klinisch sehr unterschiedlich bemerkbar machen. Sie wird häufig erst symptomatisch, nachdem eine KÖF von 1 cm² unterschritten ist. Dann zeigen viele Patienten eine typische Symptomtrias aus Dyspnoe, Angina pectoris (AP) und Synkopen^{10,12}.

Die normale KÖF variiert zwischen 2 und 4 cm². Diese muss wie erwähnt stark vermindert sein, damit sich die Auswirkungen klinisch bemerkbar machen. Die Druckbelastung des linken Ventrikels kann zunächst durch eine konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie ausgeglichen werden. Die systolische Funktion des Herzens bleibt meist lange erhalten, sodass es zunächst zur diastolischen Funktionsstörung mit konsekutiver Lungenstauung und damit einhergehend Leistungsminderung und Dyspnoe kommt. Durch die Linksherzhypertrophie kommt es zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf und damit zur AP. Die synkopale Symptomatik entsteht durch eine zerebrale Minderdurchblutung^{10,13}.

Die am häufigsten genutzte Methode zur Detektion und Einschätzung einer AS ist die transthorakale bzw. transösophageale Echokardiographie (TEE)¹⁴. Es besteht die Möglichkeit einer invasiven Diagnostik im Linksherzkatheter, die allerdings nicht immer notwendig ist. Sie kommt zum Einsatz, wenn die nichtinvasive Diagnostik nicht qualitativ zufriedenstellend durchführbar ist oder auch wenn es zu Befunddiskrepanzen kommt, außerdem kann eine begleitende koronare Herzkrankheit (KHK) diagnostiziert werden^{2,10}.

Die AS bleibt oft lange asymptomatisch, in dieser Periode ist auch der plötzliche Herztod, der häufige Todesursache bei symptomatischen Patienten ist, selten (<1%/Jahr). Treten Symptome auf, ändert sich die Prognose: Die Überlebensrate der schweren AS beträgt dann circa 15–50% in 5 Jahren. Risikofaktoren der Entwicklung von Symptomen oder Ereignissen bei asymptomatischen Patienten sind beispielsweise Alter, Risikofaktoren der Arteriosklerose, eine Sklerosierung der Aortenklappe, die maximale Jet-Geschwindigkeit über der Aortenklappe und weitere¹⁵.

1.2.2. Aortenklappeninsuffizienz (AI)

Bei der AI ist die Schlussfähigkeit der Aortenklappe eingeschränkt. Diese Pathologie kann durch eine Deformierung der Semilunarklappe, eine Dilatation der Aortenwurzel, einen Prolaps von Aortenklappentaschen oder eine Zerstörung der Klappe entstehen¹⁰.

Akut entsteht die AI häufig durch eine Endokarditis, seltener auch nach Traumen oder durch eine Aortendissektion Typ A. Chronische AI's sind häufig kongenitalen Ursprungs, manchmal ist die zugrunde liegende Ätiologie auch eine atherosklerotisch bedingte Dilatation der Aortenwurzel und des Klappenrings. Eine solche Dilatation kann auch im Verlauf bestimmter Erkrankungen wie Lues oder dem Marfan-Syndrom auftreten. Bei degenerativ-kalzifizierenden Erkrankungen entsteht die Insuffizienz oft als Begleiterscheinung der Stenose^{2,10}.

Das langfristige Bestehen einer AI birgt die Gefahr des irreversiblen persistierenden Myokardschadens.

Klinisch manifestiert sich die Insuffizienz der Aortenklappe unterschiedlich, je nachdem, ob sie akut entstanden oder chronisch persistierend ist. Die akute Insuffizienz führt rasch zur Linksherzdekompensation mit Lungenödem, da keine langfristige kardiale Anpassung des Körpers wie bei der chronischen Insuffizienz stattgefunden hat. Es kommt zur Tachykardie, der enddiastolische Druck steigt im linken Ventrikel¹⁶. Anfänglich und auch im Verlauf kann die chronische Insuffizienz symptomlos sein. Mögliche Symptome sind Palpitationen, im Verlauf kann die Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit der Patienten durch die steigende Linksherzinsuffizienz eingeschränkt sein. Wie bei der Aortenklappenstenose, jedoch seltener, kann es zu Synkopen, Angina pectoris oder dem plötzlichen Herztod kommen¹⁰.

Pathophysiologisch entsteht durch den Rückfluss durch die inkomplette Schließung der Aortenklappe ein großes Schlagvolumen durch das Pendelvolumen. Diese Volumenbelastung führt zu einer Dilatation des linken Ventrikels. Zunächst kommt es zur diastolischen Funktionsstörung, später auch zur systolischen. Es entsteht meist über lange Zeit eine zunehmende Linksherzinsuffizienz mit konsekutiver Globalinsuffizienz^{2,10}.

Auch bei der Detektion der AI spielt die Echokardiografie, transthorakal oder transösophageal, die größte Rolle, während die invasive Diagnostik nur nötig ist bei mangelnder Aussagekraft der nichtinvasiven Diagnostik^{10,16}.

1.2.3. Endokarditis

Unter Endokarditis versteht man eine akute oder chronisch verlaufende Entzündung der inneren Herzhaut und häufig auch der Herzklappen am Schließungsrand. Eine Endokarditis ist oft infektiösen Ursprungs. Weitere Auslöser sind abakterielle Endokarditiden durch Antigen-Antikörper-Reaktionen oder Immunkomplexreaktionen, fibrotische Formen oder durch Pharmaka induzierte Formen¹⁰.

Infektiöse (bakterielle) Endokarditis

Die infektiöse Endokarditis wird durch Bakterien ausgelöst, die in der Regel durch septische Streuung zum Endokard gelangen. Die häufigsten Erreger sind dabei Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken. Seltene Erreger sind beispielsweise Chlamydien, Mykoplasmen oder Legionellen¹⁰.

Eine Prädisposition stellen dabei jegliche Veränderungen des Klappenapparats dar. Vor allem wenn prothetisches Materialien vorhanden sind, intensivmedizinische Maßnahmen durchgeführt werden, oder ein i.v.-Drogenabusus vorliegt, ist das Risiko erhöht¹⁷. Durch transitorische Bakteriämie beispielsweise bei Infekten oder kleineren Eingriffen, gelangen Erreger ins Blut und zum Endokard, wo sie sich im Bereich von Endothelschädigungen ablagern können. Diese Bereiche sind häufig bereits besetzt durch Plättchen-Fibrin-Thromben, welche den Erregern die Absiedelung noch zusätzlich erleichtern. Danach kommt es zur lokalen Destruktion, zu Embolisierungen von Vegetationen in die Peripherie und zur Immunkomplexablagerung, die einher geht mit Gewebsdestruktion. Studien legen nahe, dass vor allem häufige rezidivierende Bakteriämien mit niedrigen Inokula ein Risiko für die Entstehung einer bakteriellen Endokarditis darstellen, nicht so sehr die einmalige Exposition mit hohen Inokula^{10,18}.

Klinisch zeigt sich die Endokarditis als ein sehr heterogenes Krankheitsbild. Circa 90% der Patienten leiden unter Fieber, Schüttelfrost und Tachykardie. Weitere Symptome sind Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Arthralgien. Auskultatorisch sollte ein neu aufgetretenes Herzgeräusch immer an eine Endokarditis denken lassen. Patienten zeigen außerdem Zeichen der Herzinsuffizienz. Eine kutane Beteiligung ist möglich. Durch bakterielle Mikroembolien kann es auch zur embolischen Herdenzephalitis mit apoplektischen neurologischen Symptomen kommen. Es kann zur Beteiligung weiterer Organe wie Nieren, Milz oder Augen kommen.

Da die Endokarditis mit vielen unspezifischen Symptomen und Laborparametern einhergeht, wurden 1994 die Duke-Kriterien zur Diagnose einer bakteriellen Endokarditis festgelegt¹⁹. Eine

bakterielle Endokarditis ist sehr wahrscheinlich beim Vorliegen zweier Hauptkriterien oder einem Hauptkriterium und 3 Nebenkriterien oder 5 Nebenkriterien. Hauptkriterien sind positive Blutkulturen mit typischen Mikroorganismen für infektiöse Endokarditis aus 2 separaten Blutkulturen oder eine positive Echokardiographie mit Nachweis der Endokardbeteiligung. Nebenkriterien sind beispielsweise eine prädisponierende Herzerkrankung bzw. intravenöser Drogenmissbrauch oder Fieber über 38 °C¹⁹.

Therapeutisch behandelt wird die Endokarditis initial mit kalkulierten Breitband-Antibiotika, auch ohne positives Ergebnis einer Blutkultur bei hochgradigem Verdacht. Eine Anpassung der Antibiose ist nach Erregerbestimmung sinnvoll^{20,21}. Es gibt außerdem Situationen, in welchen die Therapie der Wahl die Operation ist. Auf diese wird im folgenden Kapitel noch eingegangen.

Unbehandelt ist die Diagnose infaust. Die Letalität beträgt insgesamt zwischen 20 und 30%. Unter Behandlung hängen die Überlebenschance von verschiedenen Faktoren, wie beispielsweise der Vorschädigung des Herzens oder der körperlichen Verfassung und Abwehrlage, ab¹⁸.

1.2.4. Rheumatisches Fieber

Selten geworden ist als Ätiologie die rheumatische Veränderung der Aortenklappe. Als rheumatisches Fieber bezeichnet man die immunologische Reaktion des Körpers auf Toxine von Streptokokken der Gruppe A, welche etwa zwei Wochen nach dem Infekt beginnt. Diese Entzündung kann Gelenke, Herz, Haut oder das zentrale Nervensystem betreffen. Zum Spektrum der Symptome gehören sowohl unspezifische Beschwerden wie Fieber, Kopfschmerzen und Hyperhidrosis, als auch spezifische Beschwerden je nach betroffenem Organsystem. Durch konsequente Behandlung von Streptokokkeninfekten mit Antibiotika ist das rheumatische Fieber in den Industrienationen heutzutage eine Seltenheit. Betrifft das rheumatische Fieber das Endokard, so kann es zu narbigen Veränderungen und Schrumpfungen im Bereich von Mitral- und Aortenklappe kommen^{10,16,22}. Durch eine steigende Migration aus Ländern mit anderen Krankheitsspektren wird dieses Problem allerdings beispielsweise in der Schweiz wieder aktuell^{10,13}.

1.3. Operationsindikationen

Aortenklappenstenose

Patienten, die unter einer schweren AS (mittlerer Gradient ≥ 40 mmHg oder maximale Flussgeschwindigkeit $\geq 4,0$ m/s) leiden und darunter Symptome entwickeln, sollten einem AKE zugeführt werden. Ebenso verfahren werden sollte mit Patienten, welche symptomatisch sind und unter einer schweren low-flow Aortenstenose mit geringem Gradienten (<40 mmHg) mit reduzierter Ejektionsfraktion (EF) und Nachweis von Flussreserven leiden.

Auch asymptomatische Patienten sollen unter Umständen operiert werden:

- Bei schwerer AS und systolischer linksventrikulärer Dysfunktion mit EF $< 50\%$ nicht ausgelöst durch einen anderen Grund.
- Bei schwerer AS und abnormalem Belastungstest mit dem Auftreten von Symptomen, eindeutig ausgelöst durch die AS.

Außerdem sollten Patienten mit schwerer AS unabhängig vom Beschwerdebild, die sich einem anderen herzchirurgischen Eingriff unterziehen müssen, ebenfalls einen AKE bekommen^{10,11,14,16}.

Schwierig ist die Wahl zwischen operativem Ersatz und kathetergestütztem perkutanem AKE (TAVI). Interventionen an der Aortenklappe sollten nur in Zentren, wo sowohl Kardiologie als auch Herzchirurgie vor Ort sind, vorgenommen werden. Die beiden Abteilungen sollen zusammenarbeiten und ein sogenanntes „Herz-Team“ zur individuellen Beurteilung jedes Patienten bilden. Die Entscheidung basiert auf der sorgfältigen individuellen Evaluation der technischen Möglichkeiten, dem Abwägen der Risiken und Vorteile, sowie auf der lokalen Expertise. Das lokale Datenlage und deren Ergebnisse sollten miteinbezogen werden. Operativer Ersatz wird vor allem dann empfohlen, wenn das operative Risiko vertretbar ist (EuroSCORE [European system for cardiac operative risk evaluation – Europäisches System kardiale Operationsrisiko-Stratifizierung] II $<4\%$, logistischer EuroSCORE $<10\%$, keine weiteren Risikofaktoren wie Gebrechlichkeit [Frailty], Porzellanaorta oder Folgeerkrankungen einer Brustbestrahlung). Ist ein Patient nicht OP-fähig, bleibt die interventionelle Methode. Die Operabilität wird durch das Herz-Team beurteilt¹⁴. Besteht ein hohes OP-Risiko, entscheidet das Herz-Team anhand folgender Kriterien über die Art der Intervention: Zunächst werden klinische Kriterien bedacht. Es sollte eher eine Operation bevorzugt werden, wenn das OP-Risiko gering ist (s.o.), der Patient jünger als 75 Jahre alt ist oder der Verdacht auf eine Endokarditis besteht. Entsprechend sollte eine Intervention mittels TAVI bevorzugt werden, wenn das OP-Risiko hoch

ist oder der Patient älter als 75 ist. Weitere Kriterien, die für den kathetergestützten Eingriff sprechen, sind eine schwere Komorbidität, die nicht adäquat durch die Risikostratifizierungsscores erfasst wird, eine vorhergehende Herzoperation, Frailty, eingeschränkte Mobilität oder ein körperlicher Status, der die Rekonvaleszenz nach OP behindert. Ebenfalls beachtet werden müssen anatomische Gegebenheiten: Eine TAVI sollte bevorzugt werden bei günstigen Zugangsmöglichkeiten zum transfemorale Ersatz, bei Zustand nach (Z.n.) Brustbestrahlung mit Folgen, bei Porzellanaorta, bei intakten vorhandenen Bypässen, welche durch eine Sternotomie gefährdet würden, bei erwartetem Patient Prosthesis Mismatch (PPM), bei Brustdeformierung oder schwerer Skoliose. Dementsprechend sollte eine Operation bevorzugt werden bei ungünstigem Zugang für eine TAVI, bei kurzem Abstand zwischen Koronarostien und AortenAnulus, bei ungünstiger Aortenwurzel- oder Klappenmorphologie, bei Thromben in linkem Ventrikel oder in der Aorta, sowie in dem Fall, dass die Größe des Anulus ungeeignet für eine TAVI ist¹⁴.

Sollte bei einem Patient eine kardiale Komorbidität vorliegen, welche ebenfalls einer operativen Sanierung bedarf, sollte die OP bevorzugt werden, beispielsweise bei schwerer KHK, schwerer primärer Mitralklappenpatologie, schwerer Trikuspidalklappenerkrankung, einem Aneurysma der Aorta ascendens oder einer ausgeprägte septalen Hypertrophie¹⁴.

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten operiert, die Methode der TAVI wurde in der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie der Charité Mitte erst 2009 eingeführt.

Aortenklappeninsuffizienz

Bei schwerer AI besteht die OP-Indikation bei:

- symptomatischen Patienten
- asymptomatischen Patienten mit linksventrikulärer EF in Ruhe von <50%
- Patienten, die sich anderen herzchirurgischen Eingriffen unterziehen (koronare Bypass-OP, Eingriffe an der Aorta ascendens, Eingriffe an anderen Herzklappen)

Patienten mit neu aufgetretener, hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz – meist bedingt durch Endokarditis oder akute Dissektion der Aorta ascendens - sollten notfallmäßig operiert werden. Selten kann bei einer Aortenklappeninsuffizienz eine Rekonstruktion statt eines Klappenersatzes stattfinden¹⁴.

Aortenklappenendokarditis

Wichtig ist eine frühzeitige interdisziplinäre Abstimmung zwischen Kardiologen, Herzchirurgen und Mikrobiologen, um einen eventuell notwendigen Klappenersatz nicht zu verzögern.

Die erste Indikation zur operativen Sanierung ist das Herzversagen: Tritt im Rahmen der Endokarditis eine akute schwere Regurgitation, Obstruktion oder Fistel auf, welche zu einem refraktären Lungenödem oder einem kardiogenen Schock führen, sollte der notfallmäßige operative Klappenersatz erfolgen. Ist eine Regurgitation oder Obstruktion im Rahmen einer Endokarditis so schwer, dass Symptome des Herzversagens oder echokardiographische Zeichen einer eingeschränkten hämodynamischen Toleranz auftreten, sollte der dringliche Klappenersatz erfolgen.

Die zweite Indikation ist die unkontrollierte Infektion. Es sollte ein dringlicher Klappenersatz erfolgen, wenn lokal eine unkontrollierte Infektion im Sinne eines Abszesses, eines Pseudoaneurysmas, einer Fistelung oder großer Vegetationen festgestellt wird. Der dringliche oder elektive Klappenersatz ist nötig bei Infektion durch Pilze oder multiresistente Keime.

Ebenfalls eine Indikation zur operativen Versorgung ist die Prävention von Embolien. Wird bei einer Endokarditis eine persistierende Vegetation >10 mm nach Auftreten eines embolischen Ereignisses trotz adäquater antibiotischer Therapie diagnostiziert, ist der dringliche operative Klappenersatz nötig^{10,11,20}.

1.4. Die Freedom SOLO™

Heutzutage werden bei einem AKE zu 80% biologische Prothesen verwendet. Dabei unterscheidet man zwischen Prothesen mit und ohne Gerüst (Stent)²³. Gerüstfreie Modelle wurden entwickelt, um Klappenprothesen mit physiologischeren Eigenschaften zu erhalten. So führt der Verzicht auf den Prothesenring zu einer größeren Klappenöffnungsfläche und erlaubt den Erhalt der Dynamik im Bereich der Aortenwurzel. Es stehen verschiedene gerüstfreie biologische Klappenprothesen zur Verfügung, deren Eigenschaften sich in Abhängigkeit von Material und Struktur, sowie Geometrie unterscheiden²⁴. Gegenüber konventionellen biologischen Prothesen mit Gerüst erfordern die gerüstfreien Modelle jedoch spezielle Implantationstechniken und längere Implantationszeiten.

Die Freedom SOLO™ (Livanova Deutschland GmbH, München, ehemals Sorin Biomedica; Abb. 1) gehört zur dritten Generation der gerüstfreien Prothesen. Sie ist erhältlich seit dem Jahr 2004 und ist die Weiterentwicklung der Vorgänger-Prothese, der Pericarbon Freedom™ (Livanova Deutschland GmbH, München, ehemals Sorin Biomedica; Abb. 1). Design, Material und die antikalzifizierende Behandlung kennzeichnen diese Klappe. Die Freedom SOLO™ besteht aus zwei Blättern bovinen Perikards. Sie wird vom Hersteller mit Glutaraldehyd fixiert. Danach werden ungebundene Aldehydgruppen im Detoxifikationsprozess mit Homocysteinsäure neutralisiert. Die Lagerung der Prothesen erfolgt in einer sterilen aldehydfreien Lösung²⁵. So entfällt intraoperativ das Spülen und die Prothese kann ohne Zeitverzug implantiert werden. Bei der Freedom SOLO™ bildet das erste der beiden Perikardblätter die Innenseite der Klappe und formt die drei Taschen. Die Verbindung des inneren mit dem äußeren Blatt gewährleistet eine karbonbeschichtete Naht. Die Kommissurenähte der Freedom SOLO™ sind gekreuzt und doppelrautenförmig. Ein Vorteil der Klappe ist das Fehlen der Notwendigkeit des Zuschneidens. Das vorherige Modell, die Pericarbon Freedom™ Bioprothese, musste vor Implantation angepasst werden²⁶. Das äußere Perikardblatt, in Bogenform der Form des Anulus angepasst, ermöglicht eine einfachere Implantation in subkoronarer, supraanulärer Position mit nur einer Nahtreihe²⁵. Die Klappe passt sich so der Form des Anulus des Patienten an und imitiert die natürliche Klappe in Physiologie und Hämodynamik. Es konnte gezeigt werden, dass bei biologischen Prothesen ohne Gerüst die effektive Klappenöffnungsfläche größer ist, transvalvuläre Gradienten reduziert werden und die Hämodynamik verbessert wurde²⁷. Durch die supraanuläre Position der Nahtreihe ergibt sich eine potentiell größere Öffnungsfläche, die somit dem Durchmesser des nativen Anulus entspricht^{7,28-30}. Mit Einführung eines kurzen metallenen Stent-Halters im Jahre 2014 wird die Implantation, vor allem bei minimal-invasivem Zugang, erleichtert^{7,23,24,31}.

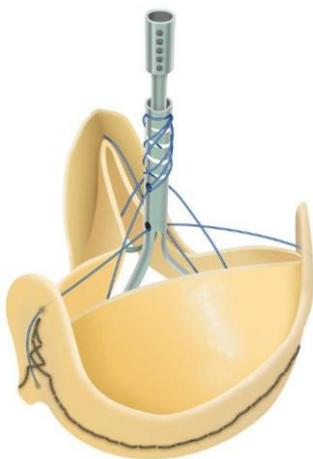


Abbildung 1: Die Freedom SOLO™ (Zur Verfügung gestellt von LivaNova)

1.5. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit untersucht den Langzeit-Verlauf nach AKE mit der Freedom SOLO™ Prothese. Die klinischen Resultate werden mit den Schwerpunkten Letalität, Morbidität und funktionellen Ergebnissen analysiert. Des Weiteren werden die Assoziation von Langzeit-Letalität und prädiktivem OP-Risiko sowie die hämodynamischen Ergebnisse anhand echokardiografischer Parameter untersucht.

2. Material und Methodik

2.1. Patientenkollektiv

Es erfolgte eine Analyse der klinischen Daten von allen Patienten, bei denen in der Zeit von Januar 2005 bis Dezember 2009 in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte ein isolierter oder kombinierter AKE mit der gerüstfreien biologischen Freedom SOLO™ (Livanova Deutschland GmbH, München, ehemals Sorin Biomedica) Klappenprothese durchgeführt wurde. Die lokale Ethikkommission erteilte ein positives Votum (EA1/253/13). Neben der retrospektiven Datenerhebung aus den Krankenakten erfolgte die Nachbeobachtung durch eine Befragung und echokardiografische Untersuchung. Die Daten wurden von September 2013 bis Mai 2015 erhoben.

2.2. Operation und perioperative Behandlung

Der Operationszugang war bei allen Patienten eine mediane Längssternotomie. Nach systemischer Heparinisierung sowie Kanülierung von Aorta ascendens, Aortenbogen oder Femoralarterie und rechtem Vorhof wurde die extrakorporale Zirkulation in Normothermie begonnen. Darauffolgend wurde die Aorta abgeklemmt. Der kardioplegische Herzstillstand wurde durch antegrade warme Blutkardioplegie nach Calafiore induziert, wobei die erste Gabe über die Aortenwurzel und alle weiteren in 15-minütigem Abstand über die Koronarostien erfolgten³².

Eventuell erforderliche zusätzliche Eingriffe wurden vor dem AKE durchgeführt. Die Aortotomie erfolgte transvers ca. 1 cm oberhalb des Ostiums der rechten Koronararterie, um Zugang zur Nativklappe zu erhalten. Daraufhin wurde die Aortenwurzel im Hinblick auf eventuelle Verkalkungen oder sonstige Besonderheiten beurteilt. Als nächstes wurde die Nativklappe unter vollständiger Entfernung der Verkalkungen exzidiert. Mittels Sizer wurde die Größe der Aortenwurzel - insbesondere von Anulus und sinotubulärem Übergang - bestimmt und die passende Prothesengröße ausgewählt. Aufgrund der supraanulären Position der implantierten Klappe werden alle Prothesen eine Größe größer hergestellt als gekennzeichnet, deshalb ist kein Oversizing notwendig. Das Fehlen eines Gerüsts erfordert eine symmetrische Konfiguration der Aortenwurzel ohne Dilatation oder Aneurysma. Deshalb ist es unabdingbar, dass der Durchmesser des sinotubulären Übergangs nicht mehr als 10% des Anulus-Durchmessers beträgt.

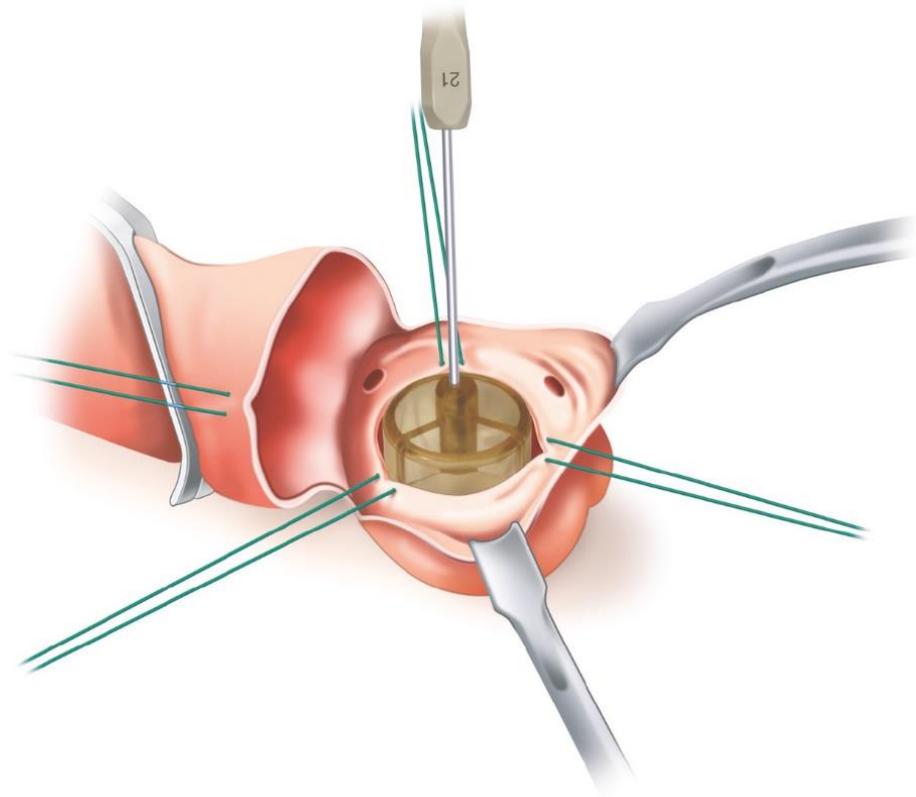


Abbildung 2: Sizing der Freedom SOLO™ (Zur Verfügung gestellt von LivaNova)

Die Implantation der Freedom SOLO™ erfolgte mittels einer supraannulären, subkoronaren Nahtreihe mit drei fortlaufenden Nähten. Die Implantation begann mit der Platzierung dieser drei Nähte (4-0 Polypropylen) in der Mitte der drei Sinus valsalvae am tiefsten Punkt, unmittelbar oberhalb des nativen Anulus. Die Nähte sollen supraannulär aus der Sinuswand austreten. Nach der Fixierung dieser Nähte ermöglichte die genutzte Implantationstechnik dem Operateur die freie Wahl der Stichrichtung. Abbildung 3 zeigt das Setzen der drei ersten Nähte, sowie die Platzierung der Klappe im Bereich des nativen Anulus.

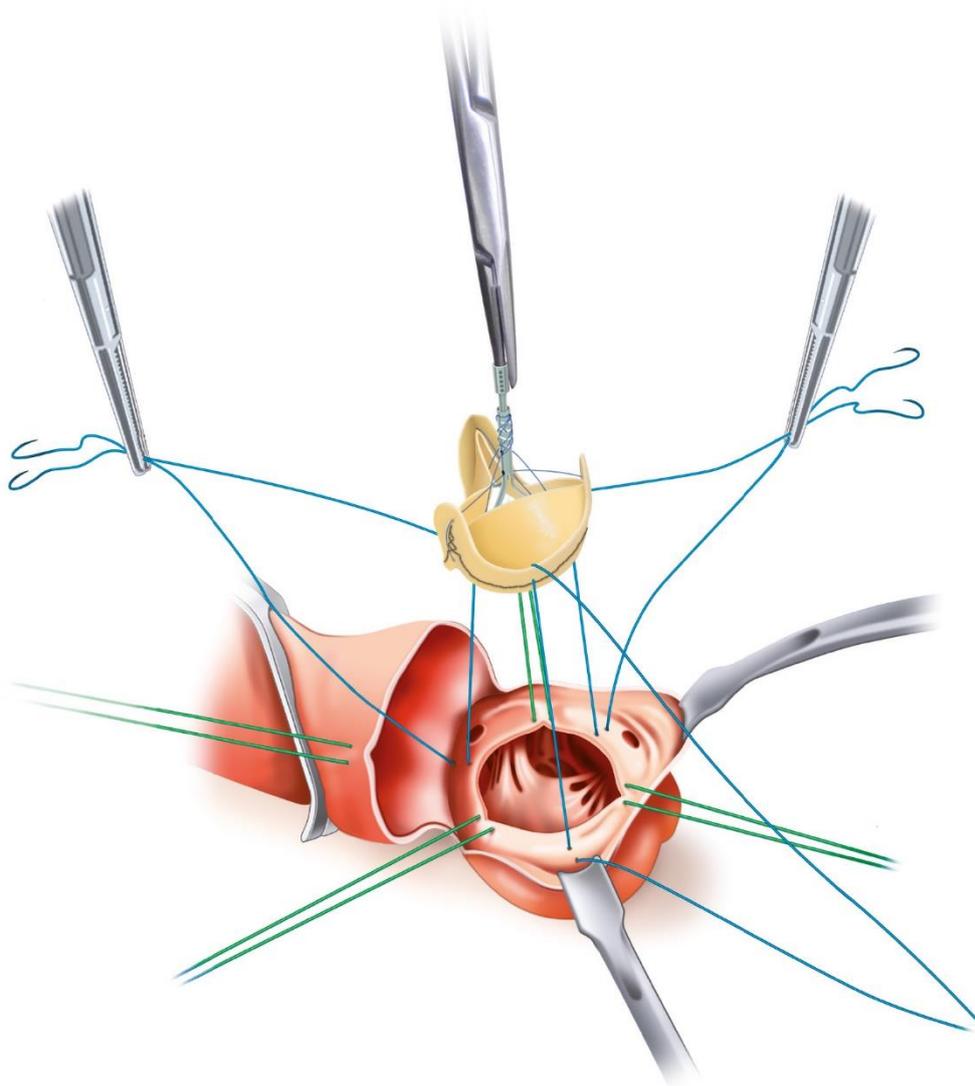
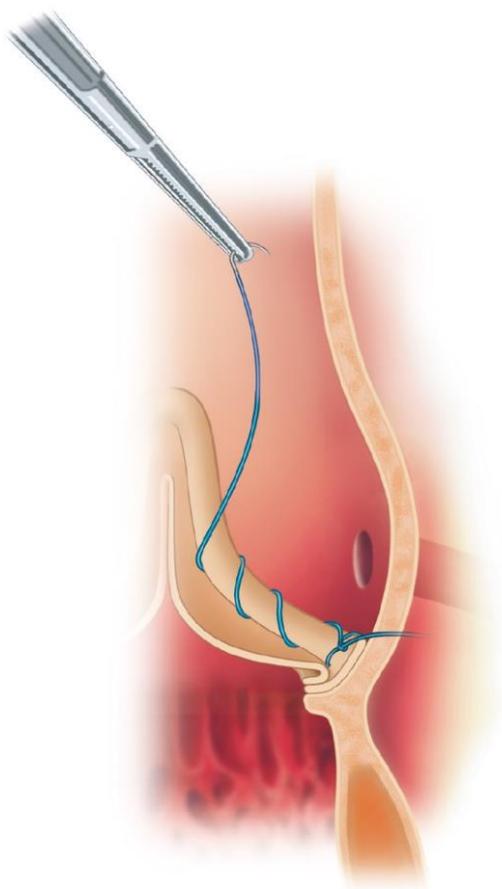


Abbildung 3: Korrektes Einsetzen der Prothese (Zur Verfügung gestellt von LivaNova)

Von diesen Nahtpunkten aus wurde der Perikardsaum der Prothese oberhalb des nativen Anulus seinem Verlauf folgend in Richtung der Spitze der Kommissuren mit der Aortenwurzel des Patienten vernäht. Dabei fassten die Stiche jeweils 4-5 mm der Aortenwand, um den gesamten Perikardsaum der Prothese an der Aortenwurzel zu adaptieren. Bei Erreichen der Kommissurenspitze wurde die Naht aus der Aorta ausgestochen und mit der entgegenkommenden Naht des angrenzenden Sinus Valsalvae verknotet^{7,24-26,33,34}.

Abbildung 4: Fortlaufende Naht bis zu den Kommissurenspitzen und Verknotung an der äußeren Aortenwand (Zur Verfügung gestellt von LivaNova)



Die Aortotomie wurde daraufhin durch eine zweireihige fortlaufende Naht (4-0 Polypropylen) verschlossen. Nach Entlüftung über die Kardioplegiekanülierung bzw. über einen in die rechte obere Lungenvene eingebrachten Vent-Katheter wurde die Koronarzirkulation durch Lösen der Aortenklamme wieder freigegeben. Nach ausreichender Reperfusion und Entlüftung unter transösophagealer Echokardiographie-Kontrolle wurde die extrakorporale Zirkulation beendet und die Kanülen entfernt.

Die TEE diente auch der Beurteilung der Klappenprothese im Hinblick auf die Öffnungsfunktion und die Freiheit von Leckagen sowie der Beurteilung der links- und rechtsventrikulären Funktion des Herzens. Die Antagonisierung der systemischen Heparinisierung erfolgte durch Gabe von Protamin. Nach der Kontrolle auf Bluttrockenheit, Anbringen temporärer ventrikulärer bzw. atrioventrikulärer Schrittmacherelektroden und Einlegen einer Mediastinaldrainage sowie gegebenenfalls von Pleuradrainagen erfolgte der schichtweise Wundverschluss. Dabei wurde das Sternum mit Sternalcerclagen verschlossen.

Postoperative Versorgung

Im Anschluss an die Operation wurden die Patienten intubiert und beatmet auf die Intensivstation oder in den Aufwachraum der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin des Campus Charité Mitte verlegt. Die Extubation erfolgte bei stabilen Kreislaufverhältnissen, suffizientem Gasaustausch und ausreichender Vigilanz. In der Regel wurden die Thoraxdrainagen am zweiten postoperativen Tag entfernt. In Abhängigkeit vom klinischen Verlauf wurden die Patienten auf die Überwachungsstation (Intermediate Care Unit/IMC) und anschließend auf die Normalstation verlegt. Nach Entlassung aus dem Krankenhaus schloss sich eine Anschlussheilbehandlung an. Alle Patienten erhielten eine Therapie mit ASS 100 zur Hemmung der Thrombozytenaggregation, bei ASS-Unverträglichkeit wurde Clopidogrel verordnet. Bei bestehender Indikation, wie beispielsweise Vorhofflimmern, wurde eine orale Antikoagulation verordnet.

2.3. Echokardiographie

Die Echokardiographie stellt das wichtigste diagnostische Mittel zur Feststellung von Klappenpathologien dar. Im Rahmen der Studie wurden transthorakale echokardiographische Untersuchungen prä- und postoperativ (vor Entlassung aus dem Krankenhaus) sowie im Rahmen der Nachbeobachtung nach einem Jahr und 5 Jahren durchgeführt. Untersucht wurden dabei die Morphologie und die Hämodynamik der Klappenprothesen. Die Geometrie der Aorta wurde dabei in der parasternalen langen Achse beurteilt. Flussgeschwindigkeiten im linksventrikulären Ausflusstrakt und über der Aortenklappenprothese wurden im apikalen 4-Kammer-Blick durch Nutzung des pulse-wave- und continuous-wave-Doppler-Modus bestimmt. Die Druckgradienten (maximaler/mittlerer) wurden anhand dieser Flussgeschwindigkeiten durch eine modifizierte Version der Bernoulli-Gleichung bestimmt. Des Weiteren wurden Veränderungen des linken Ventrikels im zeitlichen Verlauf beurteilt. Dafür wurde der linke Ventrikel in der parasternalen langen Achse und im 4-Kammer-Blick beurteilt und vermessen. Die linksventrikuläre Masse wurde mit einer von der American Society of Echocardiography empfohlenen Formel kalkuliert und über die Körperoberfläche der Patienten indiziert³⁵. Die Klappenöffnungsfläche wurde planimetrisch sowie unter Verwendung der Kontinuitätsgleichung bestimmt¹³. Alle Untersuchungen wurden digital gespeichert. Die folgenden Werte wurden bei den Patienten erhoben:

- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)

- Durchmesser des linken Ventrikels (LVID), jeweils systolisch und diastolisch
- Linksventrikuläre Hinterwanddicke (LVPW), jeweils systolisch und diastolisch
- Dicke des interventrikulären Septums (IVS), jeweils systolisch und diastolisch
- Muskelmasse des linken Ventrikels (LVMM)
- Maximaler und mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe
- Aorten- und Mitrainsuffizienz, Schwere
- Effektive Klappenöffnungsfläche (EOA)
- Linksventrikuläre Maximalgeschwindigkeit
- Maximalgeschwindigkeit über der Aortenklappe und dem linksventrikulären Ausflusstrakt
- Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT D)

Die KÖF wurde mittels der Kontinuitätsgleichung errechnet. Die maximalen Flussgeschwindigkeiten über der Aortenklappe, sowie im linksventrikulären Ausflusstrakt werden dazu benötigt, ebenso die Fläche des linksventrikulären Ausflusstrakts. Diese wurde wiederum mithilfe des Durchmessers ermittelt³⁶.

$$EOA \text{ (cm}^2\text{)} = (LV V_{\max} / AV V_{\max}) * (\pi * (LVOT D/2)^2)$$

EOA = Effektive Klappenöffnungsfläche

LVOT D= Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstrakts

LV V_{\max} = maximale Flussgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt

AV V_{\max} = maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe

Aortenklappenstenose

Eine Aortenklappenstenose kann in der echokardiographischen Untersuchung gut dargestellt werden, eine Anlotung aus verschiedenen Ebenen ist notwendig. Echokardiographisch im 2-D-Echo erkennbar sind beispielsweise die Verdickung der Taschenklappen, sowie die Verkalkung der Kommissuren, außerdem die eingeschränkte Beweglichkeit der Segel¹³. Eine bikuspidale Klappe kann detektiert werden. Wie bereits beschrieben, ist die Messung der KÖF die Methode, um eine Stenose zu detektieren und zu quantifizieren. Bei nicht zu schwerer Verkalkung ist die Planimetrie möglich. Allerdings sind diese Messungen untersucherabhängig und im klinischen Alltag müssen

häufig transvalvuläre Druckgradienten oder die berechnete Klappenöffnungsfläche verwendet werden. Mithilfe der Kontinuitätsgleichung ist die Berechnung der KÖF möglich nach Bestimmung der durchströmten Querschnittsfläche und Flussgeschwindigkeit jeweils auf Höhe von Ausflusstrakt und Aortenstenose. Transvalvuläre Flussgeschwindigkeiten und pathologische Gradienten können Doppler-sonografisch nach der Bernoullie-Gleichung bestimmt werden. Der linke Ventrikel zeigt sich zunächst meist mit normaler Kinetik trotz bestehender Hypertrophie, erst im Spätstadium entwickelt sich konsekutiv eine linksventrikuläre Funktionsstörung. Auch Flussraten, die ventrikuläre Funktion, sowie Größe und Wanddicke, der Kalzifizierungsgrad und der Blutdruck sollten bei der Untersuchung beachtet werden. Erst dann kann, immer unter Berücksichtigung des klinischen Status des Patienten, eine Entscheidung über das weitere Vorgehen getroffen werden^{14,37-40}.

Eine Aortenklappenstenose wird generell als schwer bezeichnet, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- Maximale Flussgeschwindigkeit $\geq 4,0$ m/s
- Mittlerer Druckgradient über der Klappe ≥ 40 mmHg
- Aortenklappenöffnungsfläche $< 1,0$ cm²
- Indexierte KÖF $< 0,6$ cm²/m²
- Geschwindigkeitsverhältnis $< 0,25$ ⁴¹

Aortenklappeninsuffizienz

Zur Feststellung einer AI wird ebenso wie bei der Detektion der AS zunächst meist wegen der geringeren Invasivität, sowie der leichteren Durchführbarkeit eine transthorakale Untersuchung durchgeführt. Es ist möglich, die Anatomie der Klappe zu beschreiben, ebenso die Regurgitation zu quantifizieren, gegebenenfalls die Ätiologie zu beurteilen, die Morphologie der Aorta zu definieren, und die Durchführbarkeit verschiedener Möglichkeiten der Intervention und Operation abzuschätzen¹⁴. Je nach Akuität der aufgetretenen Problematik zeigen sich unterschiedliche Befunde in der Echokardiographie: Leidet der Patient unter einer akuten Endokarditis, kann man häufig beispielsweise eine Destruktion, Vegetationen oder einen Abszess feststellen. Ist eine Aortendissektion die Ursache für die Insuffizienz, ist eine Dissektionsmembran und möglicherweise ein konsekutiver Perikarderguss zu erkennen. Zunächst sollte die Klappenmorphologie beurteilt werden (trikuside, bikuspid o.ä.). Die Richtung des Regurgitationsjets sollte im langaxialen Schnitt ermittelt werden (zentral oder exzentrisch), der Ursprung im kurzaxialen Schnitt. Die Quantifizierung des Reflux ist ein weiterer wichtiger Punkt,

der anhand verschiedener qualitativer, semi-quantitativer und quantitativer Parameter angegangen werden sollte. Zur weiteren Beurteilung wird der Farbdoppler zur Messung des proximalen Jetdurchmessers (Vena contracta) und zur Bestimmung der AI-Jet-Fläche genutzt. Die Aorta ascendens sollte zur ausreichenden Beurteilung einer eventuellen Ektasie an vier Stellen ausgemessen werden, da in vielen Fällen ihre Wurzel oder die Aorta ascendens selbst betroffen sind: im Bereich des Anulus, der Sinus valsalvae, des sino-tubulären Übergangs, sowie im Bereich der aufsteigenden Aorta. Der enddiastolisch/endsystolische Durchmesser bzw. das Volumen des linken Ventrikels wird im 2-D-Modus beurteilt. Bei schwerer AI zeigt sich eine verringerte Druckhalbzeit des kontinuierlichen Dopplerprofils unter 200 ms, außerdem kann man einen holodiastolischen Rückstrom in der deszendierenden Aorta mit einer enddiastolischen retrograden Geschwindigkeit von mehr als 20 cm/s feststellen. Weiterhin beurteilt werden der Regurgitationsmechanismus, sowie die Klappenanatomie. Die Durchführbarkeit eines Klappenersatzes kann ermessen werden. Ebenso wie bei der AS sollte die klinische Symptomatik beachtet werden^{14,37-40}.

Die Aortenklappeninsuffizienz wird laut Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie als schwer bezeichnet, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- Die Klappenmorphologie stellt sich abnormal dar/ein großer Koaptationsdefekt ist vorhanden.
- Der Regurgitationsjet im Farbdoppler ist groß im zentralen Jet, variabel bei exzentrischen Jets.
- Dichtes CW-Doppler-Signal des Insuffizienzjet.
- Zu sehen ist eine holodiastolische Flussumkehr in der Aorta descendens (enddiastolische Geschwindigkeit >20 cm/s).
- Die Vena contracta Breite ist > 6 mm.
- Die Druckhalbzeit ist <200 ms.
- Die effektive Regurgitationsfläche (EROA) ist $\geq 30 \text{ mm}^2$.
- Das Regurgitationsvolumen ist $\geq 60 \text{ ml/Schlag}$.
- Es liegt eine Vergrößerung des linken Ventrikels vor^{11,42}.

Kombiniertes Aortenklappenvitium

Bei kombiniertem Aortenklappenvitium ist das führende Vitium maßgebend. Ist keines der Vitien führend, sollten neben den klinischen Symptomen die Hämodynamik beachtet werden. Bei kombinierten Vitien sind insbesondere die Interaktion der Läsionen miteinander von Relevanz und die daraus resultierenden Problematiken. Bei der Entscheidung zur Intervention sollte das Gesamtbild beachtet werden^{10,14}.

2.4. Datenerhebung

2.4.1. Vorerkrankungen, allgemeine und OP-Daten

Strukturiert in präoperativ, operativ, perioperativ, Langzeitverlauf und Echokardiografie wurden die Daten der Studienpatienten zunächst in einer Excel-Tabelle erfasst. Neben allgemeinen demografischen Charakteristika wie Geschlecht, Geburts- und OP-Datum, Körpergröße, Gewicht, Body-Mass-Index und Körperoberfläche, wurden spezifische präoperative Daten wie kardiovaskuläre Risikofaktoren, Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems und sonstige Vorerkrankungen, NYHA-Klassifikation, additiver und logistischer EuroSCORE sowie EuroSCORE II und Informationen über frühere herzchirurgische Eingriffe erhoben. Körpergröße und Gewicht wurden genutzt, um den Body-Mass-Index der Patienten zu berechnen. Mithilfe des Body-Mass-Indexes wurde der Ernährungszustand der Patienten unter Einsatz folgender Formel eingeschätzt:

$$\text{BMI [kg/m}^2\text{]} = \text{Körpergewicht [kg]} / \text{Körpergröße}^2 \text{ [m}^2\text{]}^{43,44}.$$

Die Körperoberfläche wurde ebenfalls mithilfe von Körpergewicht und –größe mit der Formel nach Dubois berechnet⁴⁵:

$$\text{KOF [m}^2\text{]} = 0,007184 \times \text{Körpergröße [cm]}^{0,725} \times \text{Körpergewicht [kg]}^{0,425}$$

NYHA

Zur Einschätzung der Schwere der Herzinsuffizienz der Studienpatienten wurde das Klassifikationssystem der New York Heart Association verwendet. NYHA Klasse I bedeutete dabei, dass keinerlei Symptome (Dyspnoe) bei normaler körperlicher Belastung trotz bestehender kardiologischer Erkrankung auftraten. Dyspnoe bei schwerer und leichter körperlicher Belastung wurde entsprechend in NYHA Klasse II bzw. III eingeordnet. Patienten mit NYHA Klasse IV hatten bereits in Ruhe körperliche Symptome⁴⁶.

EuroSCORE

In der modernen Herzchirurgie stellen additiver und logistischer EuroSCORE, sowie der EuroSCORE II Möglichkeiten der Risikostratifizierung der operativen Mortalität dar^{47,48}.

Damit kann anhand verschiedener präoperativer und patientenbezogener Daten die zu erwartende frühpostoperative Letalität (≤ 30 Tage) nach herzchirurgischen Eingriffen abgeschätzt werden⁴⁷. Zunächst standen logistischer und additiver EuroSCORE zur Verfügung, im Jahr 2011 wurde der EuroSCORE II eingeführt. In der vorliegenden Arbeit wurden logistischer, additiver und EuroSCORE II für jeden Patienten berechnet.

Der additive EuroSCORE ist ein einfaches System, bei dem für jeden einzelnen von 17 Risikofaktoren eine bestimmte Anzahl von Punkten vergeben wird. Der logistische EuroSCORE fußt auf einer multivariaten Analyse und ist besser geeignet zur Letalitäts-Schätzung von Hochrisikopatienten. Es zeigte sich in einigen Studien, dass der logistische EuroSCORE bei isoliertem AKE das Letalitätsrisiko bei Hochrisikopatienten überschätzt⁴⁹. Beim 2011 veröffentlichten EuroSCORE II wurden einige zur Berechnung erforderliche Variablen modifiziert, spezifiziert, ersetzt oder neu klassifiziert⁴⁸. Darüber hinaus stammt das zugrundeliegende Modell aus einer aktuelleren Kohorte⁴⁸.

OP-Daten

Folgende Informationen über die Operationen wurden erfasst: Klappengröße, Dauer der kompletten Operation, zusätzliche Eingriffe, Dauer der extrakorporalen Zirkulation und Aortenabklemmzeit. Außerdem wurde die Operationsindikation und die Dringlichkeit (elektiv, dringlich, Notfall) erfasst.

2.4.2. Daten zum perioperativen Verlauf

Neben Intubationsdauer, Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation, sowie Aufenthaltsdauer im Krankenhaus wurden folgende peri- und postoperative Komplikationen registriert^{50,51}:

- Akutes Nierenversagen
- Transitorisch ischämische Attacke (TIA)/Apoplex
- Postoperatives Delir
- Myokardinfarkt

- Rethorakotomie aufgrund von Blutung bzw. Tamponade
- Re-Operation
- Wundinfektion
- Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern, ventrikuläre Arrhythmien, Kammerflimmern...)
- Neu aufgetretener atrioventrikulären Block
- Implantation eines Herzschrittmachers
- Reintubation
- Pneumonie
- Sepsis

Todesfälle wurden wie folgt eingeteilt:

- 30-Tages-Letalität: Registrierung aller Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach der Operation, ungeachtet, ob sich die Patienten noch im Krankenhaus befanden oder bereits entlassen worden waren.
- Krankenhausletalität: Registrierung aller Todesfälle, die sich während des gleichen Krankenhaus-Aufenthalts ereigneten, wobei es keine Rolle spielte, ob die 30-Tages-Frist bereits überschritten war.

Außerdem wurden die Todesursachen erfasst und klassifiziert⁵¹.

2.4.3. Langzeitergebnisse

Die Datenerhebung zum Langzeitverlauf erfolgte zwischen 5 und 10 Jahren nach der Operation. Die Patienten wurden angeschrieben und zur Nachuntersuchung eingeladen. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte auch eine transthorakale echokardiografische Untersuchung. Wenn keine Nachuntersuchung durchgeführt werden konnte, wurden die Patienten mit Hilfe eines Fragebogens schriftlich oder telefonisch befragt. Bei Krankenhausaufenthalten im Rahmen von Komplikationen, Reinterventionen und Tod wurden die Ereignisse anhand der Arztbriefe validiert.

Im Follow-Up wurden folgende Komplikationen berücksichtigt:

- TIA/Apoplex
- Myokardinfarkt
- Endokarditis
- Klappenthrombose, strukturelle oder nicht strukturelle Klappenschädigung
- Re-Interventionen (Re-AKE und valve-in-valve-TAVI)
- Blutungen
- Thromboembolische Ereignisse
- Implantation eines Herzschrittmachers oder Defibrillators

Außerdem wurde die aktuelle Medikation bezüglich Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung erfragt. Als funktioneller Parameter diente die Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch Dyspnoe, die nach der NYHA-Klassifikation erfasst wurde.

2.5. Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt. Zur deskriptiven Datenanalyse wurden bei Normalverteilung die Mittelwerte und die Standardabweichungen berechnet. Lag keine Normalverteilung vor, so wurden der Median, sowie das 1. und 3. Quartil bestimmt. Die Beschreibung kategorialer Variablen erfolgte durch Angabe der absoluten und prozentualen Häufigkeiten. Die graphische Darstellung erfolgte vorwiegend durch Balkendiagramme. Das Überleben und Auftreten von Ereignissen wurde nach der Methode von Kaplan-Meier analysiert. Die Kaplan-Meier-Methode ist ein statistisches Verfahren, das die Wahrscheinlichkeit eines bestimmten Ereignisses innerhalb einer bestimmten Zeitdauer abschätzt⁵². Wurden mit dieser Methodik verschiedene Gruppen verglichen, so wurde der Log-rank-Test genutzt. Zur Auswertung der echokardiographischen Untersuchungen wurde der Students T-Test für verbundene Stichproben verwendet. Zum Vergleich zwischen unabhängigen Stichproben wurde ebenfalls der T-Test verwendet. Es wurde ein Konfidenzintervall von 95% gewählt und es wurde als signifikant angesehen, wenn ein Niveau von $p < 0,05$ erreicht wurde, die Testung erfolgte stets zweiseitig.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv und präoperative Daten

Die Patientenkohorte umfasste insgesamt 282 Patienten. Darunter waren 142 Männer (50,4%), und 140 Frauen (49,6%). Das mittlere Patientenalter betrug $74,1 \pm 7,2$ Jahre. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Operation 49 Jahre alt, der älteste 89.

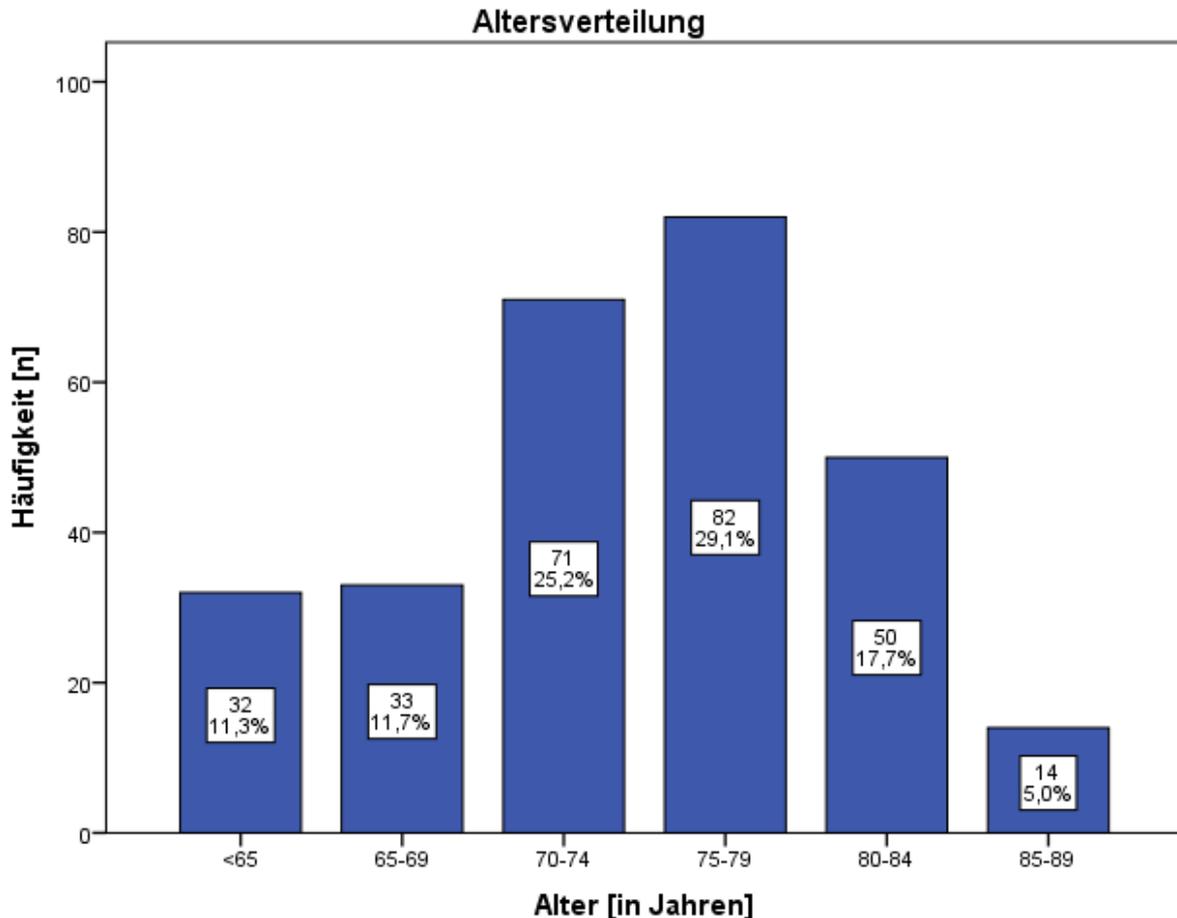


Abbildung 5: Altersverteilung in der Patientenkohorte

Bei Frauen betrug das Alter im Mittel $75,9 \pm 6,8$ Jahre, während es bei Männern $72,3 \pm 7,2$ Jahre betrug [$p < 0,001$]. Im Mittel betrug die Körpergröße der Patienten $167,8 \pm 8,5$ cm ($n=280$). Das mittlere Gewicht betrug $77,5 \pm 15,6$ kg ($n=278$). Aus den Gewichts- und Größenangaben der Patienten wurde dann der Body-Mass-Index (BMI) bestimmt. Dieser betrug im Mittel $27,5 \pm 4,9$ kg/m^2 ($n=278$). Männliche Patienten hatten im Mittel einen BMI von $27,7 \pm 4,5$ kg/m^2 , während der mittlere BMI bei weiblichen Patienten $27,3 \pm 5,3$ kg/m^2 betrug [$p=0,553$]. Die Körperoberfläche betrug im Mittel $1,87 \pm 0,2$ m^2 ($n=282$). Die Körperoberfläche der männlichen Patienten wurde im

Mittelwert mit $2,0 \pm 0,2 \text{ m}^2$ berechnet, bei den weiblichen Patienten betrug sie im Mittel $1,8 \pm 0,2 \text{ m}^2$ [$p < 0,001$].

Tabelle 1 zeigt den präoperative Schweregrad der Herzinsuffizienz, eingeteilt nach der NYHA-Klassifikation (n=274).

NYHA-Klasse	Anzahl	Prozent
I	21	7,4%
II	82	29,1%
III	95	33,7%
IV	76	27,0%

Tabelle 1: Darstellung der Schwere der Herzinsuffizienz

Die Mehrheit von 210 Patienten (74,5%) wies eine isolierte Aortenklappenstenose auf. Bei 17 Patienten (6,0%) war der zugrundeliegende Klappenfehler eine isolierte Aortenklappeninsuffizienz. Bei 55 Patienten (19,5%) bestand ein kombiniertes Aortenklappenvitium. Dabei war in 50 Fällen die Stenose führend.

Tabelle 2 zeigt den präoperativen Herzrhythmus der Patienten.

Herzrhythmus	Anzahl	Prozentwerte
<i>Sinusrhythmus</i>	194	68,8%
Zusätzlicher Schenkelblock	5	1,8%
<i>Vorhofflimmern</i>	69	24,5%
Persistierend	43	15,2%
Intermittierend	26	9,2%
Zusätzlicher Schenkelblock (bei Vorhofflimmern jeder Art)	6	2,1%
Atrioventrikulärer Block (Grad I-II, ohne Schrittmacher)	3	1,1%
Z.n. Schrittmacher-Implantation	21	7,4%

Sonstige	6	2,1%
----------	---	------

Tabelle 2: Präoperativer Herzrhythmus

Tabelle 3 zeigt die kardiovaskulären Vorerkrankungen und Risikofaktoren der Patienten.

Risikofaktoren/Vorerkrankungen	Anzahl	Prozent
<i>Nikotinabusus</i>		
-aktuell	25	8,9%
-ehemalig	143	50,7%
Arterielle Hypertonie	211	74,8%
Diabetes mellitus	91	32,3%
Fettstoffwechselstörung	107	37,9%
<i>Koronare Herzkrankheit</i>	155	55,0%
- mit Z.n. Katheter-Intervention (Stent/Z.n. perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie)	28	9,9%
- mit Z.n. ACVB-Operation	14	5,0%
- mit Zustand nach Myokardinfarkt	36	12,8%
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	33	11,7%
<i>Zerebrovaskuläre Erkrankung</i>	44	15,6%
- Z.n. TIA	4	1,4%
- Z.n. Hirninfarkt	22	7,8%
- hämodynamisch relevante Karotis-Stenose	12	4,3%
- sonstige zerebrovaskuläre Erkrankung	3	1,1%
Pulmonale Hypertonie (Pulmonalarterieller Druck [PAP] systolisch \geq 60mmHg)	30	10,6%
Endokarditis	8	2,8%

Tabelle 3: Kardiovaskuläre Vorerkrankungen in der Kohorte

Bei 43 (15,2%) Patienten bestand präoperativ eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

Unter einer chronischen Niereninsuffizienz litten 57 Patienten (20,2%), zwei Patienten (0,7%) waren aufgrund einer terminalen Niereninsuffizienz dialysepflichtig. Drei Patienten hatten unmittelbar präoperativ eine akute Niereninsuffizienz entwickelt (1,1%), zwei dieser Patienten mussten sich einer Dialysebehandlung unterziehen (0,7%).

Insgesamt waren 21 Patienten (7,4%) kardial voroperiert. Neben 14 koronaren Bypass-Operationen, einem Mitralklappenersatz und zwei Kommissurotomien der Mitralklappe war bei vier Patienten ein AKE erfolgt.

Die Indikation zum Wechsel der Aortenklappenprothese ergab sich bei einem Patienten aus einer durch unzureichende Antikoagulation verursachten Thrombose der vor 27 Jahren implantierten mechanischen Herzklappe und bei drei Patienten aus einer Degeneration (2 Stenosen [einmal mit einem zusätzlichen retrokardialen Abszess], 1 Insuffizienz) der vor 2,5, 7 bzw. 10 Jahren implantierten biologischen Prothese.

Der präoperative EuroSCORE wurde von allen Patienten berechnet. Es wurden sowohl additiver und logistischer EuroSCORE, als auch der EuroSCORE II berechnet, wie Tabelle 4 zeigt:

	EuroSCORE II	Additiver EuroSCORE	Logistischer EuroSCORE
Mittelwert	6,9±8,3%	7,8±2,6	11,7±12,4%
Median	4,4%	7,0	7,9%
Minimum	0,6%	2,0	1,5%
Maximum	85%	19,0	85,7%
Quartil 1	2,2%	6,0	5,3%
Quartil 3	8,2%	9,0	13,8%

Tabelle 4: Statistische Daten zum EuroSCORE (additiv/logistisch/II)

Mittels des EuroSCORE II wurden die Patienten in folgende Risikogruppen eingeteilt:

- Geringes Risiko: EuroSCORE II <5%
- Mittleres Risiko: EuroSCORE II 5%-10%
- Hohes Risiko: EuroSCORE II >10%

Die Abbildung 6 zeigt die Aufteilung der Patienten bezüglich dieser Risikogruppen.

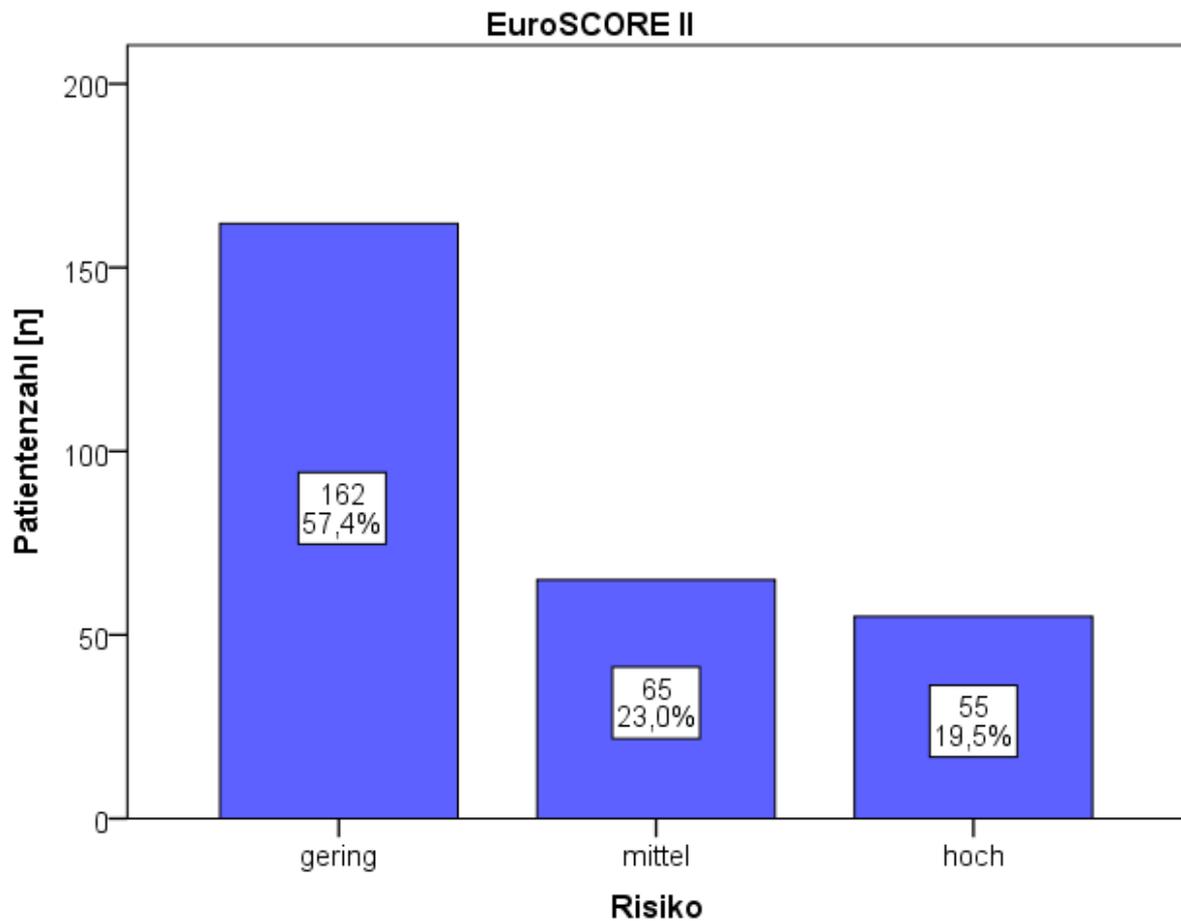


Abbildung 6: Einteilung der Risikogruppen der Patienten

3.2. Intraoperative Daten

Die Operationen wurden in 129 Fällen (45,7%) elektiv, in 139 Fällen (49,3%) als dringliche und in 13 Fällen (4,6%) als Notfall-Eingriffe durchgeführt [n=281].

Die Art, die Anzahl und der Anteil der zusätzlichen Eingriffe sind in Tabelle 5 aufgeführt, außerdem die mittleren Zeiten unterteilt in isolierte und kombinierte Eingriffe:

Eingriff	Anzahl	Prozentwert
<i>Isolierter AKE</i>	135	47,9%
OP-Zeit: 129,6 ± 38,9 min		
EKZ-Zeit: 60,4 ± 20,6 min		
AAK-Zeit: 46,2 ± 17,6 min		
<i>Kombinierter Eingriff</i>	147	52,1%
OP-Zeit: 183,1 ± 54,3 min		

EKZ-Zeit: 92,9 ± 28,5 min AAK-Zeit: 73,8 ± 22,5 min		
<i>Zusätzliche Eingriffe</i>		
Subvalvuläre Myektomie	7	2,5%
Koronarrevaskularisation	104	36,9%
Mitralklappenrekonstruktion	12	4,3%
Mitralklappenersatz	11	3,9%
Trikuspidalklappenrekonstruktion	7	2,5%
Ablation bei Vorhofflimmern	33	11,7%
Übernähung des linken Herzohres	4	1,4%
Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe	3	1,1%
Sonstige Eingriffe	5	1,8%
Legende: EKZ=Extrakorporale Zirkulations-Zeit, AAK=Aorten-Abklemm-Zeit		

Tabelle 5: Art & Anzahl zusätzlicher Eingriffe, OP-Zeiten isoliert/kombiniert

Insgesamt betrug die Operationszeit 157,2±54,4 min, die Zeit der extrakorporalen Zirkulation 77,3±29,8 min und die Aortenabklemmzeit 60,5±24,5 min.

Die Abbildung 7 zeigt die Verteilung der Prothesengrößen in der Patientenkohorte:

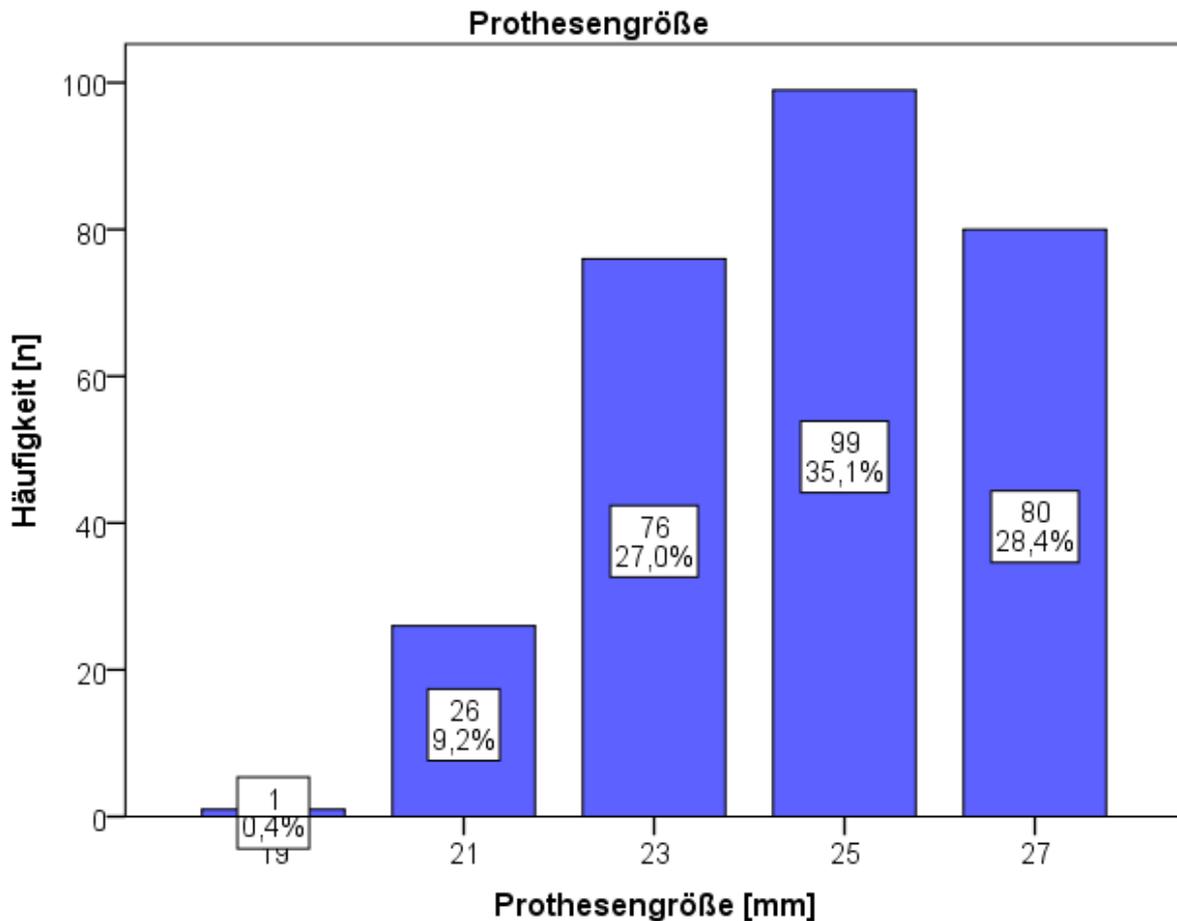


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der Prothesengrößen

3.3. Perioperative Morbidität

Die mittlere Zeit bis zur Extubation betrug $22,1 \pm 150,4$ Stunden (Median 9,0; 1. Quartil 6,0, 3. Quartil 14,0). Im Mittel verbrachten die Patienten postoperativ $4,0 \pm 10,3$ Tage auf der Intensiv- und IMC-Station (Median 1,0; 1. Quartil 1,0, 3. Quartil 3,0). Die mittlere Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug $13,4 \pm 14,7$ Tage (Median 8,0, 1. Quartil 7,0, 3. Quartil 14,0).

Tabelle 6 zeigt Art und Häufigkeit von perioperativ aufgetretenen Komplikationen.

Komplikation	Anzahl	Prozentwerte
Reintubation	14	5%
<i>Re-Thorakotomie</i>		
Wegen Blutung	9	3,2%
u./o Perikardtamponade/-erguss	9	3,2%

Myokardinfarkt	0	0%
<i>Neu aufgetretene Arrhythmien</i>		
Vorhofflimmern	86	30,5%
Kammerflimmern	2	0,7%
Neu aufgetretener AV-Block	7	2,5%
<i>Schrittmacher-Implantation</i>		
Wegen AV-Block	4	1,4%
Wegen Sick-Sinus-Syndrom	1	0,4%
Wegen Brady-Tachykardie-Syndrom	1	0,4%
<i>Zerebrale Ereignisse</i>		
TIA	5	1,8%
Schlaganfall	11	3,9%
Akutes Nierenversagen	36	12,8%
Pneumonie	19	6,7%
Wundinfektion	9	3,2%
Sepsis	19	6,7%
Delir	36	12,8%

Tabelle 6: Postoperative Komplikationen

Insgesamt wurden 4 Patienten (1,4%) der Patientenkohorte perioperativ reoperiert. Bei zwei Patienten wurde in der postoperativen Echokardiografie eine unvollständige Klappenöffnung mit resultierender Stenose festgestellt. Durch Implantation einer kleineren SOLO-Prothese wurde dieses Problem beseitigt. Eine dieser Patientinnen entwickelte im weiteren Verlauf eine Wundinfektion, die erfolgreich chirurgisch behandelt wurde. Bei einem Patienten trat postoperativ eine akute Aortendissektion mit Aortenklappeninsuffizienz auf, die durch Ersatz der Aortenwurzel und der Aorta ascendens behandelt wurde. Dieser Patient entwickelt im Verlauf ein septisches Multiorganversagen und verstarb. Eine Patientin, bei der während des Primäreingriffes ein membranöser Ventrikelseptumdefekt (VSD) verschlossen wurde, wies postoperativ einen Rest-VSD auf, der in einer erneuten Operation mit einem Perikardpatch verschlossen wurde.

3.4. Perioperative Letalität

Innerhalb des Zeitraumes von 30 Tagen postoperativ verstarben insgesamt 12 Patienten (30-Tages-Letalität 4,3%). Eingeteilt in die EuroSCORE-Risikogruppen waren die Patienten wie folgt: 4 Patienten in der Gruppe mit geringem Risiko (30-Tages-Letalität von 2,5%), 3 in der Gruppe mit mittlerem Risiko (30-Tages-Letalität von 4,6%) und 5 in der Gruppe mit hohem Risiko (30-Tages-Letalität von 9,1%).

Vier Patienten verstarben aufgrund kardialer Ursachen (3x therapierefraktäre Herzinsuffizienz, 1x Kammerflimmern, n=4).

Nicht-kardiale Todesursachen waren in sieben Fällen ein septisches Multiorganversagen infolge Pneumonie (n=4), Enterocolitis (n=2) und zerebraler Ischämie (n=1) und in einem Fall ein Schädel-Hirn-Trauma (n=1). Einer der Patienten, welcher aufgrund eines Multiorganversagen bei Sepsis verstarb, war zuvor notfallmäßig reoperiert worden bei Aortendissektion, es wurde im selben Eingriff auch ein Ersatz der Aorta ascendens vorgenommen.

Drei weitere Patienten verstarben während des Krankenhausaufenthaltes nach 30 Tagen (Krankenhaus-Letalität 5,3%). In diesen Fällen war ein septisches Multiorganversagen bei Pneumonie (n=2) bzw. Kathetersepsis (n=1) die Todesursache.

3.5. Echokardiographie

Präoperativ betrug die KÖF im Mittel $0,74 \pm 0,36 \text{ cm}^2$, was bezogen auf die Körperoberfläche einer indexierten KÖF $0,4 \pm 0,19 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ entspricht.

Die folgende Tabelle zeigt die Aortenklappenparameter im Vergleich präoperativ zu postoperativ (vor Entlassung aus dem Krankenhaus).

Parameter	Präoperativ (Mittelwert + Standardabw.)	Postoperativ (Mittelwert + Standardabw.)	p-Wert
Maximaler Druckgradient über AK (mmHg) [n=222]	75,72±31,04	17,47±9,71	<0,001

Mittlerer Druckgradient über AK (mmHg) [n=226]	46,98±19,69	9,82±5,89	<0,001
V _{max} (in cm/s) [n=202]	412,86±90,97	200,67±53,80	<0,001

Tabelle 7: Vergleich AK-Parameter präoperativ zu postoperativ

Die folgende Tabelle zeigt Mittelwerte und Standardabweichungen der Druckwerte über der Aortenklappenprothese vor der Entlassung aus dem Krankenhaus, aufgeteilt auf die verschiedenen Prothesengrößen.

Klappengröße	Max. Druckgradient über AK (mmHg)	Mittlerer Druckgradient über AK (mmHg)
19 (n=1)	36	16
21 (n=24)	24,4±12,5	14,1±7,7
23 (n=67)	20,6±11,1	11,8±6,6
25 (n=88)	15,9±8,0	9,0±5,2
27 (n=68)	13,6±6,2	7,3±3,4

Tabelle 8: Tabelle Postoperative transvalvuläre Gradienten über der AK aufgeteilt auf Prothesengrößen

3.6. Morbidität im Langzeit-Verlauf

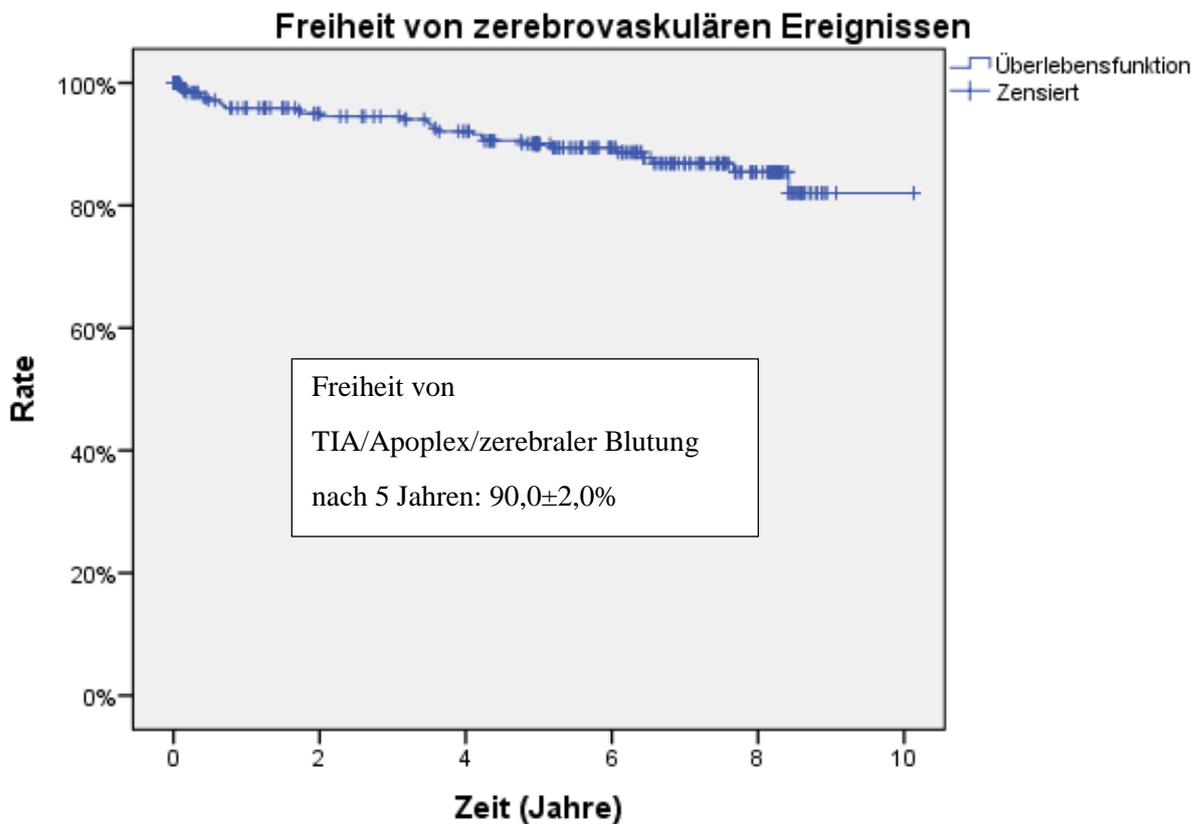
3.6.1. Zeitraum und Umfang der Nachbeobachtung

Die Nachbeobachtung im Langzeitverlauf erfolgte im Median nach 5,6 Jahren (1. Quartil 2,5 Jahre, 3.Quartil 7,5 Jahre, maximal 10,1 Jahre) und umfasste 1410 Patientenjahre. Insgesamt lagen zu 13 Patienten (4,8%) keinerlei Informationen zum Langzeitverlauf vor (lost to follow up). Unter Berücksichtigung der früh postoperativ (innerhalb von 30 Tagen) verstorbenen Patienten (n=12) beziehen sich die folgenden Prozentwerte auf eine Patientenanzahl von 270. Alle Angaben aus den Kaplan-Meier-Analysen beziehen sich hingegen auf die Ausgangskohorte.

3.6.2. (Thrombo-) Embolische Ereignisse

3.6.2.1. Zerebrovaskuläre thromboembolische Ereignisse

Im Nachbeobachtungszeitraum traten bei 28 Patienten (10,4%) zerebrovaskuläre Ereignisse auf. Eine TIA erlitten vier Patienten (1,5%) und 17 (6,3%) einen ischämischen Schlaganfall. Ein Patient erlitt sowohl eine TIA als auch einen ischämischen Schlaganfall (0,4%). Bei vier Patienten traten zerebrale Blutungen auf (1,5%), bei zwei weiteren sowohl eine zerebrale Blutung als auch ein ischämischer Schlaganfall (0,7%).



Zeit	(Jahre)	0	2	4	6	8	10
Exponierte Patienten	(n)	282	204	184	119	49	1
Ereignisse	(n)	0	12	18	23	27	28

Abbildung 8: Freiheit von neurologischen Ereignissen

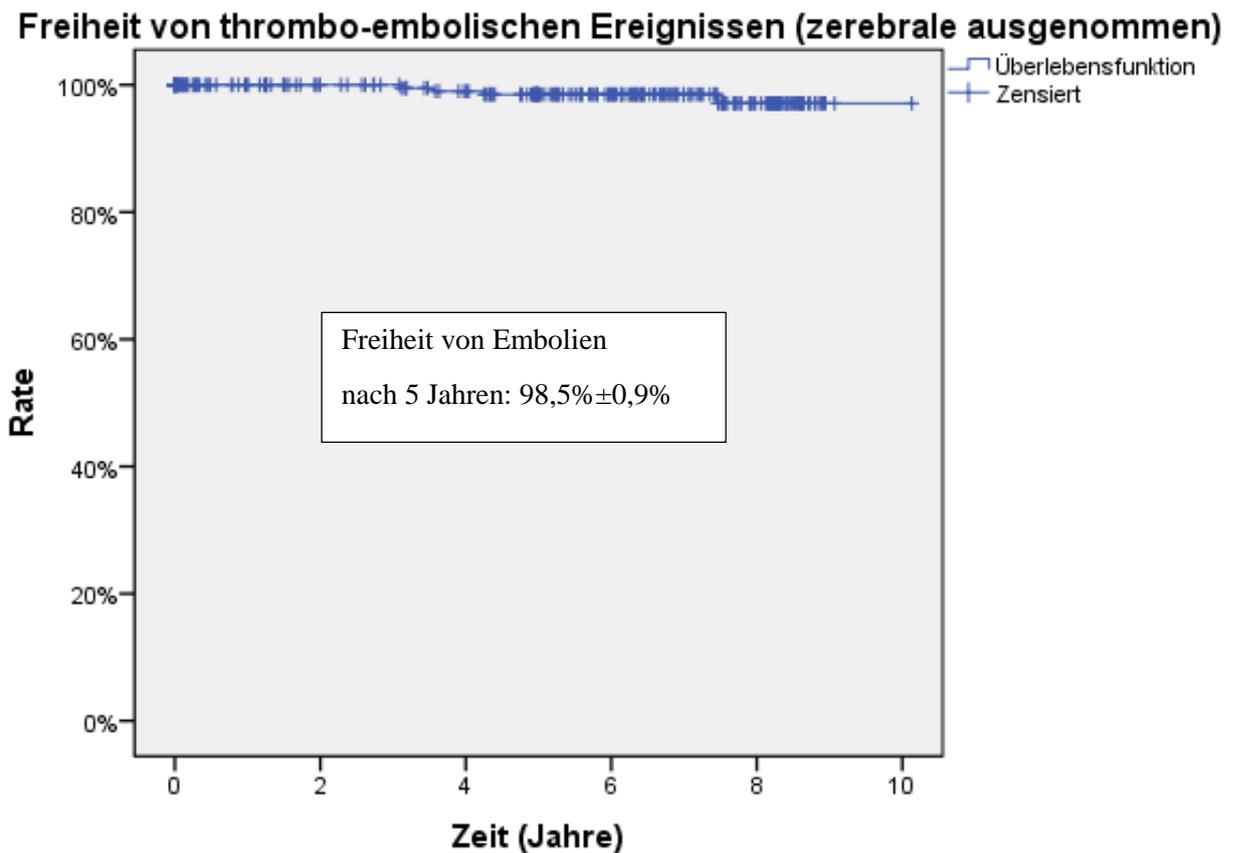
3.6.2.2. Periphere embolische Ereignisse

Insgesamt traten während der Follow-Up-Zeit vier weitere thrombo-embolische Ereignisse auf.

Die Aufteilung dieser Ereignisse zeigt die folgende Tabelle:

Art des Ereignisses	Betroffene Patienten	Prozentwert
Amaurosis fugax	1	0,4%
Lungenarterienembolie	2	0,7%
Mesenterialarterieninfarkt	1	0,4%

Tabelle 9: Art und Anzahl embolischer Ereignisse während des FU

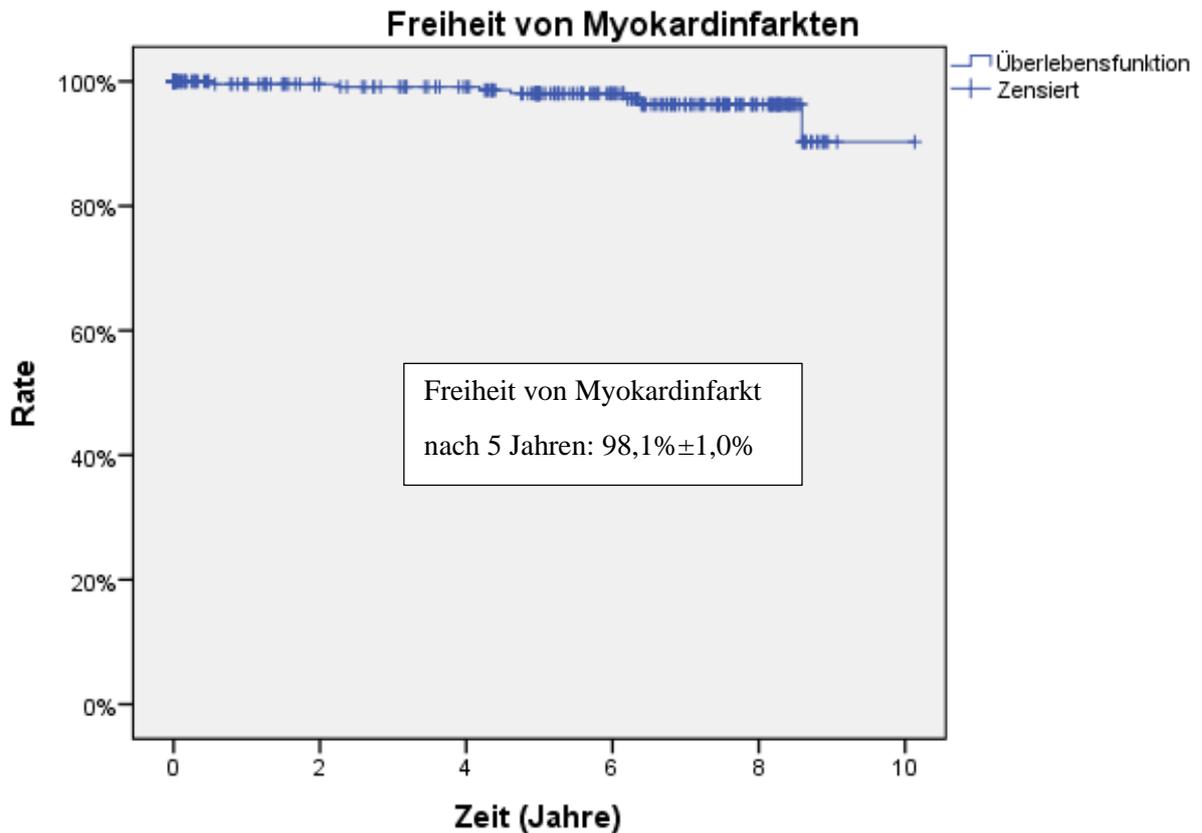


Zeit	(Jahre)	0	2	4	6	8	10
Exponierte Patienten	(n)	282	214	194	126	50	1
Ereignisse	(n)	0	0	2	3	4	4

Abbildung 9: Freiheit von Embolien

3.6.2.3. Myokardinfarkte

Es traten sieben Myokardinfarkte während der Nachbeobachtungszeit auf (2,6%).



Zeit	(Jahre)	0	2	4	6	8	10
Exponierte Patienten	(n)	282	213	194	125	51	1
Ereignisse	(n)	0	1	2	4	6	7

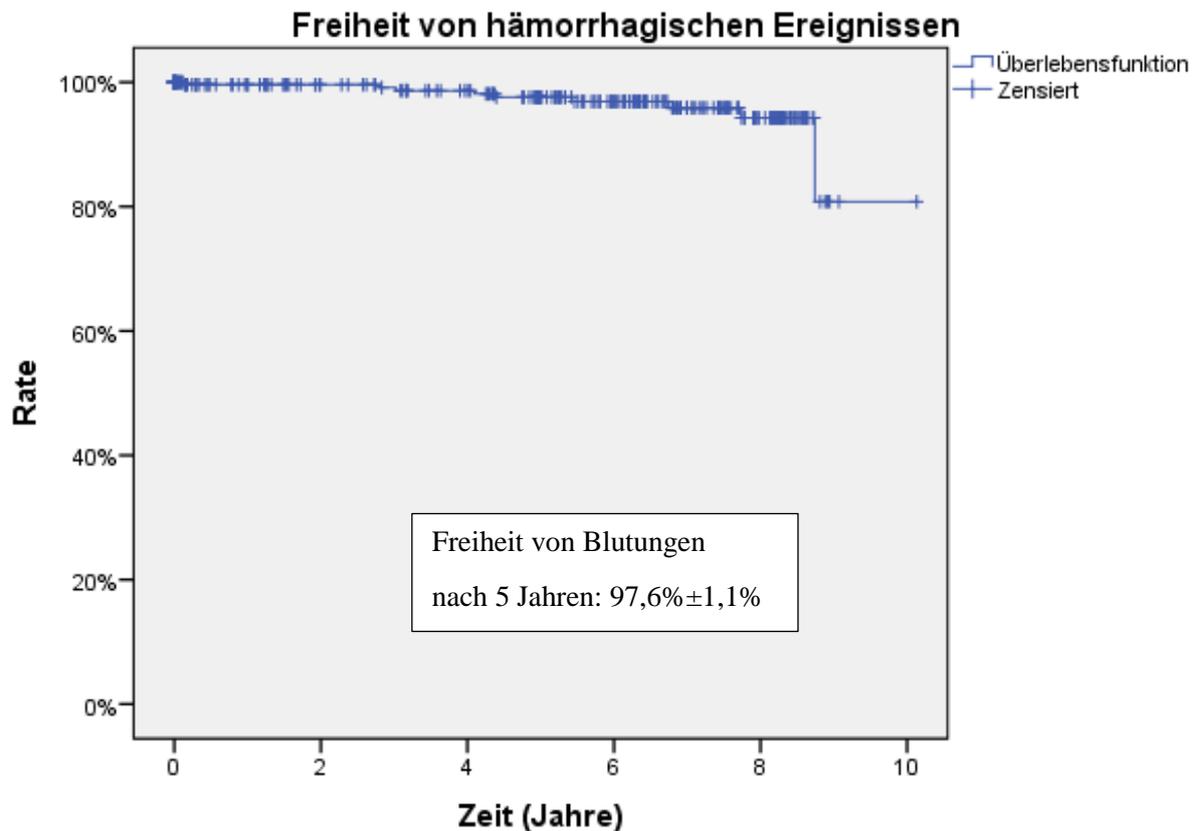
Abbildung 10: Freiheit von Myokardinfarkt

3.6.3. Hämorrhagische Ereignisse

Als hämorrhagische Ereignisse wurden alle Blutungen gewertet, die während der Follow-Up-Zeit zum Versterben, zu einem Krankenhausaufenthalt, einer Transfusion oder bleibenden Schäden geführt haben. Insgesamt traten bei neun Patienten (3,3%) Blutungsereignisse auf. Tabelle 10 zeigt die Häufigkeit einzelner Blutungsereignisse. Am häufigsten traten gastrointestinale Blutungen (GI-Blutungen) auf.

Art des Blutungsereignisses	Anzahl	Prozentwert
Gastrointestinale Blutung	4	1,5%
Hämarthros	1	0,4%
Spontane retroperitoneale Blutung	1	0,4%
sonstige	3	1,1%

Tabelle 10: Art und Anzahl von Blutungsereignissen während des FU



Zeit	(Jahre)	0	2	4	6	8	10
Exponierte Patienten	(n)	282	214	194	126	49	1
Ereignisse	(n)	0	1	3	6	8	9

Abbildung 11: Freiheit von hämorrhagischen Ereignissen

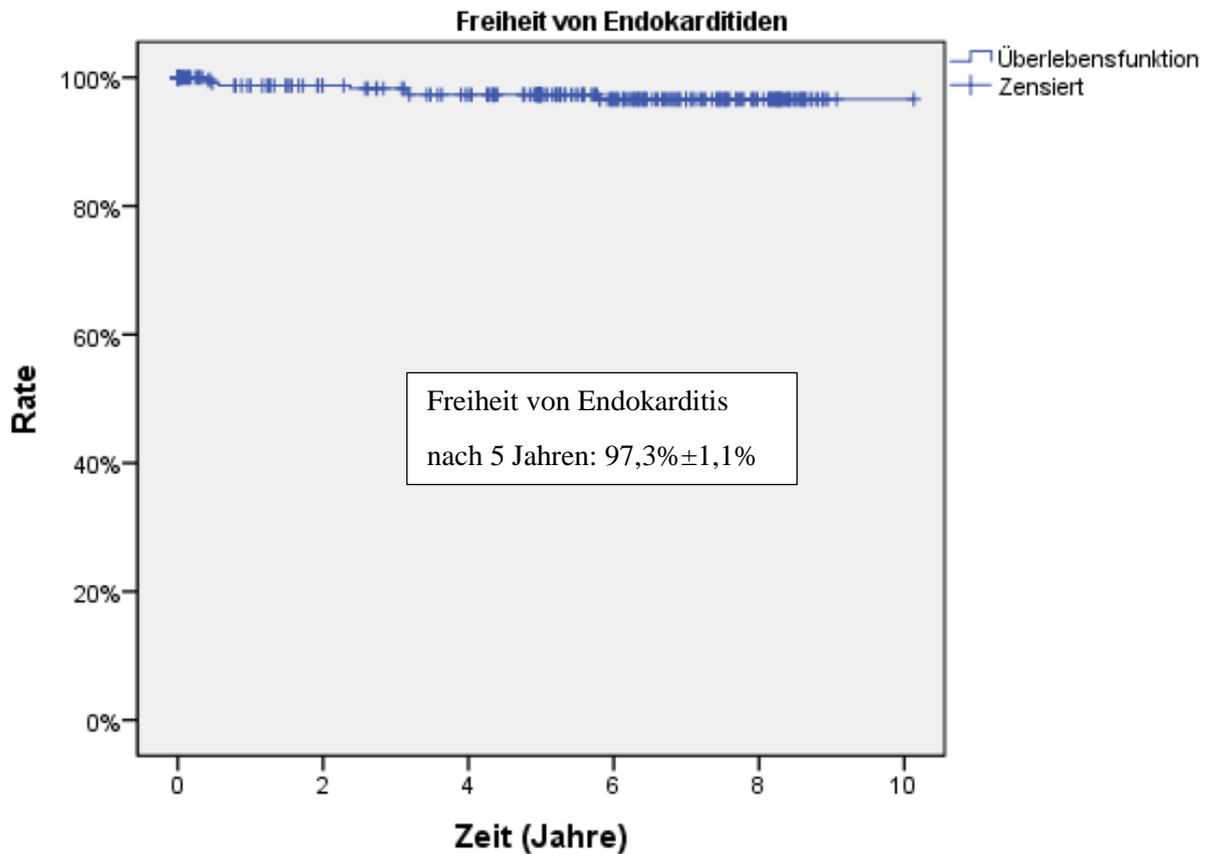
Die meisten Patienten erhielten zum Follow-Up Zeitpunkt eine gerinnungshemmende Medikation. Lediglich neun Patienten (3,3%) benötigten keinerlei Antikoagulation. Bei den restlichen Patienten gab es keine Information zur gerinnungshemmenden Therapie, so auch bei drei Patienten mit Blutungsereignis (2x GI-Blutung, 1x spontan retroperitoneal).

Therapie	Anzahl	Prozent- werte	Anzahl Blutungsereignisse
Keine Antikoagulation	9	3,3%	
Monotherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern	77	28,5%	2 (1x GI-Blutung, 1x sonstige) 0,7%
Duale Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern	1	0,4%	
Antikoagulation (Vitamin-K- Antagonisten, NOAK, Heparin)	33	12,2%	4 (1x Hämarthros, 1x GI- Blutung, 2x sonstige) 1,5 %
Kombination orale Antikoagulation+ Thrombozytenaggregationshemmer	7	2,6%	

Tabelle 11: OAK zum Zeitpunkt der Erhebung des FU

3.6.4. Endokarditis

Im Nachbeobachtungszeitraum traten bei insgesamt sieben Patienten (2,6%) Endokarditiden auf. Die früheste Endokarditis trat dabei nach 4,6 Monaten auf, die späteste nach fast sechs Jahren. Zwei dieser Patienten entwickelten im weiteren Verlauf nach konservativer Therapie der ersten Endokarditis ein Rezidiv. Von den sieben Endokarditis-Patienten mussten fünf letztendlich operativ behandelt werden, einer der Patienten erst beim Auftreten der zweiten Endokarditis. Von den Patienten, die während des Follow-Ups eine Endokarditis entwickelten, war bei keinem eine Endokarditis die Indikation für den Primäreingriff.



Zeit	(Jahre)	0	2	4	6	8	10
Exponierte Patienten	(n)	282	214	196	127	50	1
Ereignisse	(n)	0	3	6	7	7	7

Abbildung 12: Freiheit von Endokarditis

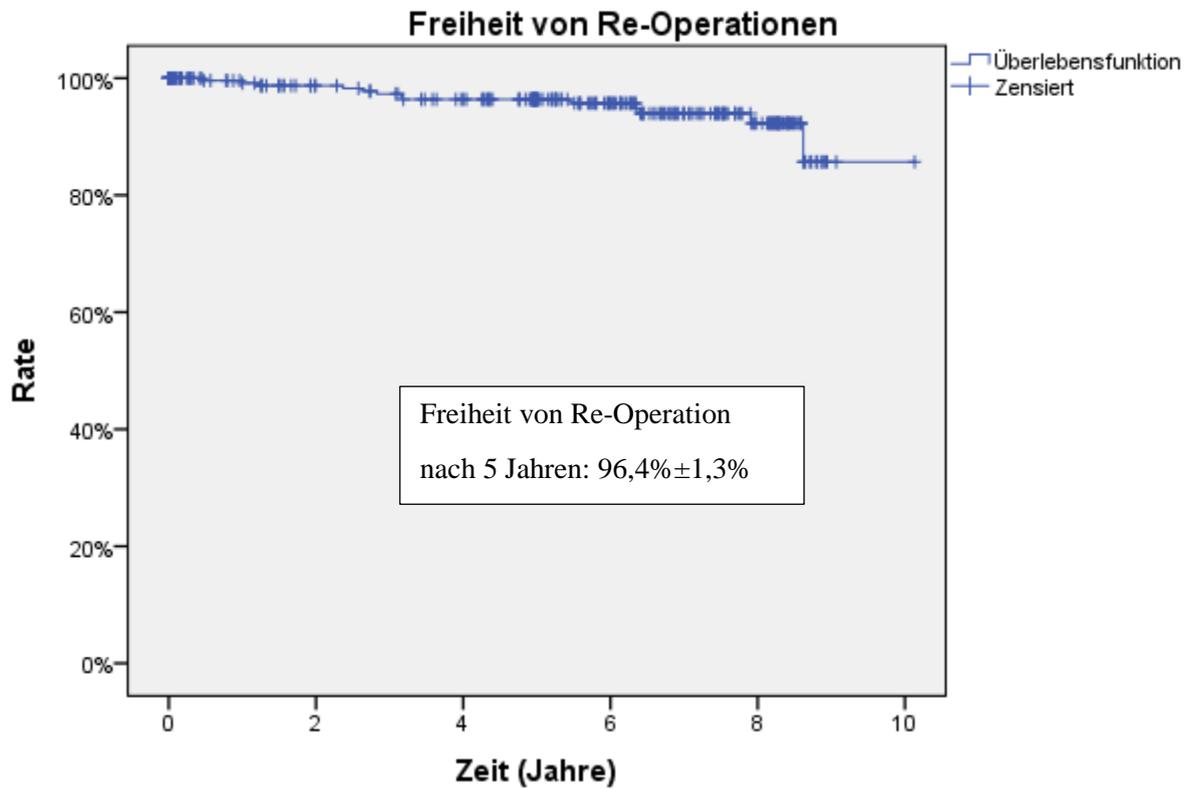
3.6.5. Reinterventionen

Eine Reintervention musste während der Nachbeobachtungszeit bei 13 Patienten (4,6%) durchgeführt werden, diese erhielten eine neue Aortenklappenprothese. Von den genannten Patienten wurde bei vier Patienten der Eingriff perkutan als TAVI durchgeführt (31%). Nach dem jeweiligen Eingriff verstarben fünf der Patienten, die einen Re-AKE während der Follow-Up-Zeit erhielten (38,5%), perioperativ.

Tabelle 12 zeigt die Gründe für die erneuten Operationen:

Grund Re-Intervention	Anzahl	Prozentwert	Zeit zum Re-AKE	Perioperativ verstorben
Strukturelle Degeneration				
Aortenklappenstenose	4	1,5%	7,9 Jahre*	Ja
			6,4 Jahre	Ja
			2,6 Jahre*	Nein
			2,8 Jahre	Nein
Aortenklappeninsuffizienz	1	0,4%	8,6 Jahre*	Ja
Weitere Gründe (außer strukturelle Degeneration)				
Endokarditis	5	1,9%	3,2 Jahre	Nein
			2,4 Jahre	Ja
			3,2 Jahre	Nein
			0,5 Jahre	Nein
			1,0 Jahre	Nein
Klappenthrombose	1	0,4%	1,2 Jahre	Ja
Unbekannt	2	0,7%	6,4 Jahre*	Nein
			5,5 Jahre	Nein
*= TAVI				

Tabelle 12: Gründe für Re-Operationen

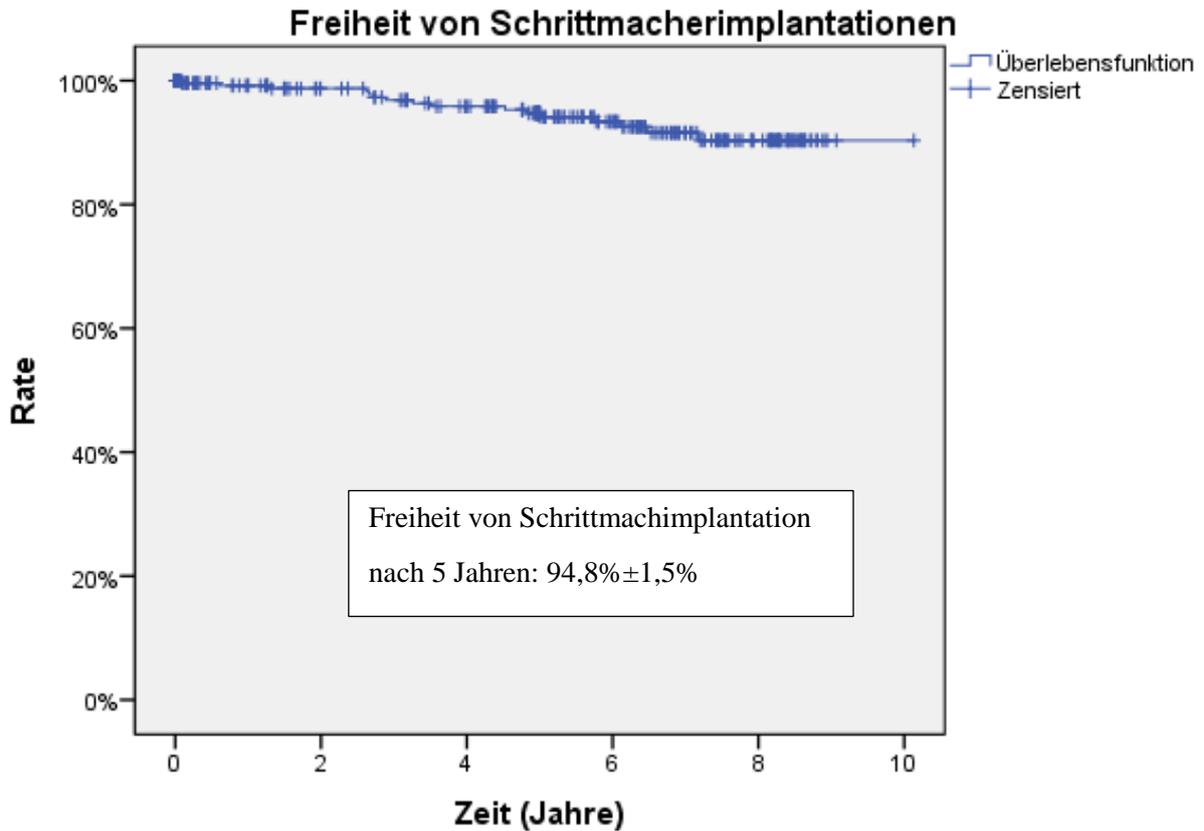


Zeit	(Jahre)	0	2	4	6	8	10
Exponierte Patienten	(n)	282	214	196	128	51	1
Ereignisse	(n)	0	3	8	9	12	13

Abbildung 13: Freiheit von Re-Operationen

3.6.6. Schrittmacher-Implantation

Insgesamt wurde bei 16 Patienten (5,9%) während des Nachbeobachtungszeitraums eine Herzschrittmacher-Implantation durchgeführt. Die Indikationen waren AV-Block Grad III (n=1), Bradyarrhythmia absoluta (n=1), Carotis-Sinus-Syndrom (n=1) und unbekannt (n=13).



Zeit	(Jahre)	0	2	4	6	8	10
Exponierte Patienten	(n)	282	211	188	118	47	1
Ereignisse	(n)	0	3	9	13	16	16

Abbildung 14: Freiheit von Schrittmacher-Implantation

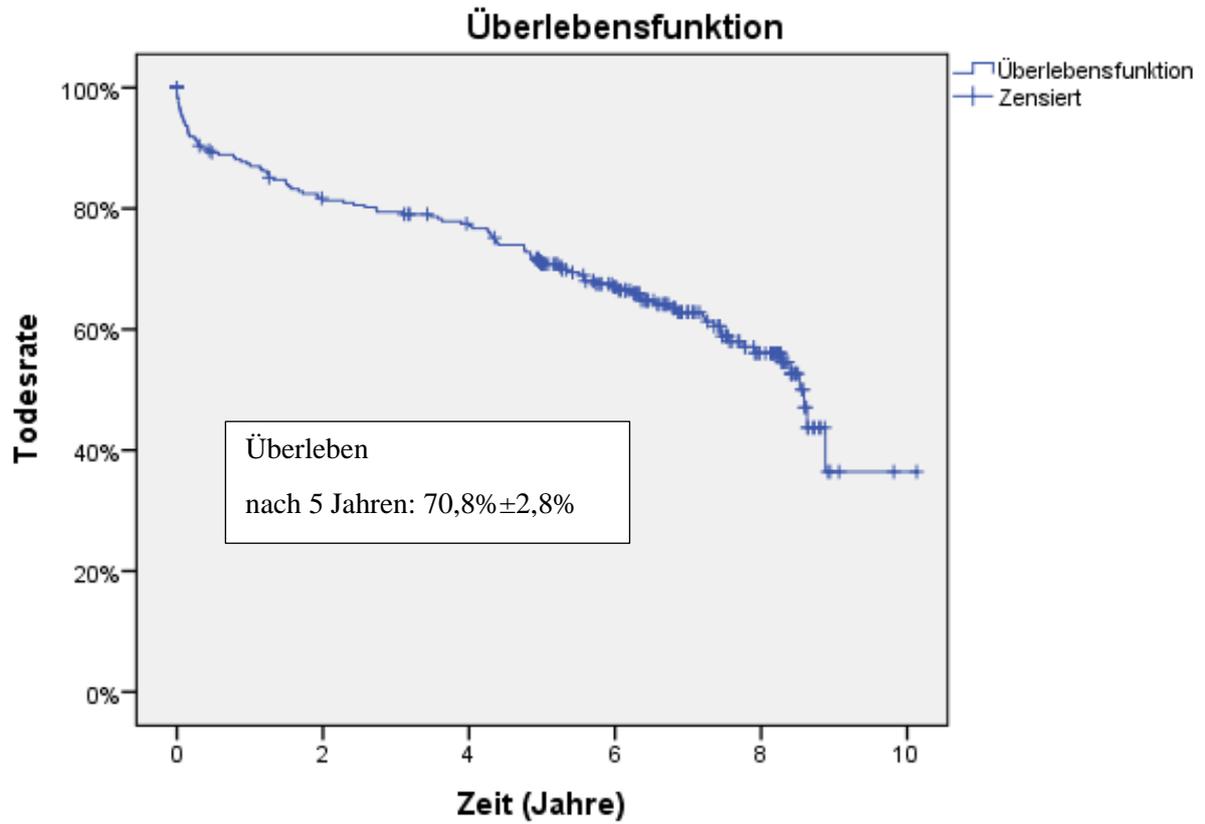
3.7. Letalität im Langzeitverlauf/Spätletalität

3.7.1. Überleben

Insgesamt verstarben 106 Patienten, davon 12 perioperativ nach dem primären Klappenersatz (siehe 3.4). Von den verbleibenden 270 Patienten verstarben 9 Patienten nach Re-Operation im Verlauf. Direkt klappenassoziiert verstarben 12 Patienten (4,4%), insgesamt 10 verstarben aufgrund einer kardialen Ursache (3,7%). Weitere 23 Patienten verstarben aufgrund von nicht-kardialen Ursachen (8,5%). Alle weiteren Todesursachen sind nicht bekannt (n=49, 18,1%).

Todesursache	Anzahl	Prozentwert
<i>Klappenassoziierte Ursachen</i>		
Embolie, davon	3	1,1%
• Apoplex	2	0,7%
• Zerebrale Blutung	1	0,4%
Tod nach Re-Operation/≤30 Tage postoperativ	5	1,9%
Tod nach Re-Operation/ > 30 Tage postoperativ	4	1,5%
<i>Kardiale Ursachen</i>		
NSTEMI	1	0,4%
Herzstillstand	2	0,7%
Maligne Arrhythmie	1	0,4%
Dekompensierte Herzinsuffizienz	2	0,7%
Nicht näher bezeichnet	2	0,7%
Nicht operierte Endokarditis	2	0,7%
<i>Weitere Todesursachen</i>		
Maligne Tumorerkrankung	2	0,7%
Sepsis mit Multiorganversagen	7	2,6%
Pulmonale Erkrankung	4	1,5%
Lungenembolie	1	0,4%
Sonstige (z.B. Suizid, Beckenfraktur, Hyperglykämie)	9	3,8%

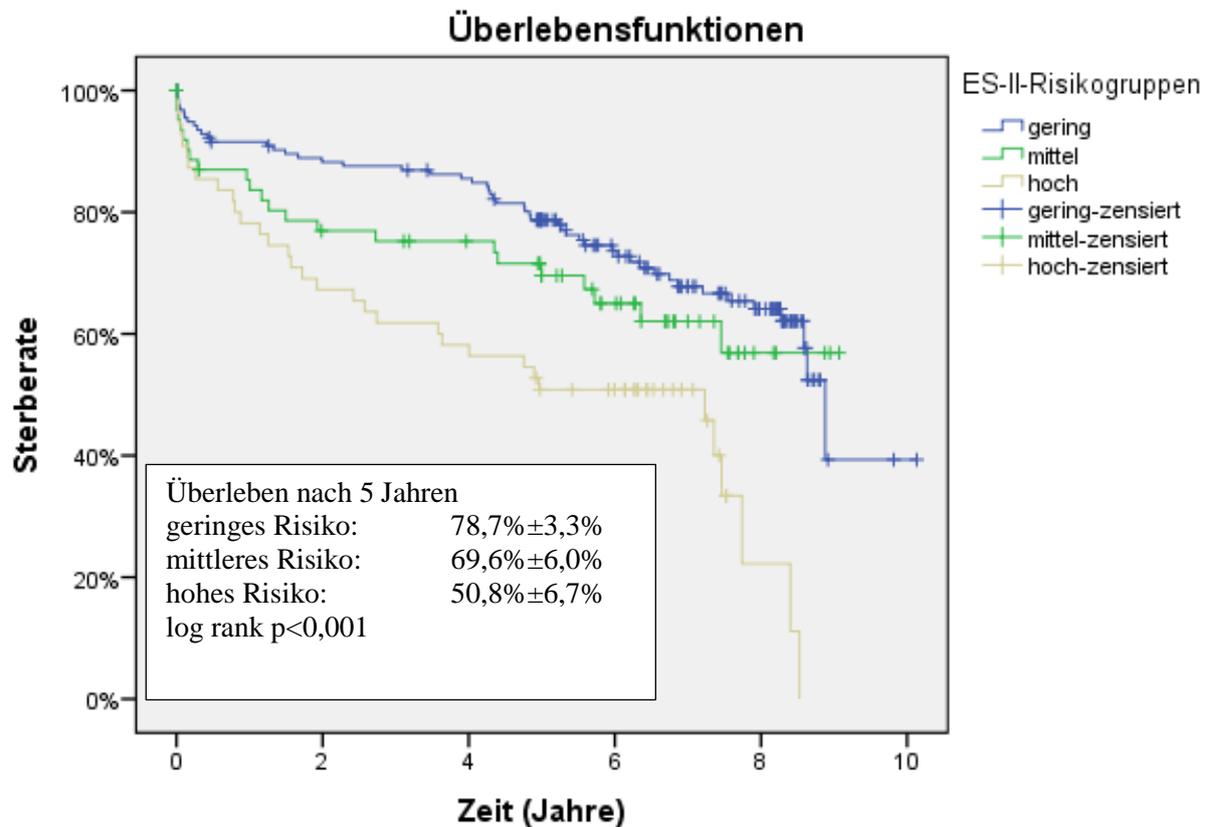
Tabelle 13: Todesursachen bei Versterben während des FU



Zeit	(Jahre)	0	2	4	6	8	10
Exponierte Patienten	(n)	282	214	199	130	52	1
Ereignisse	(n)	0	50	60	85	100	106

Abbildung 15: Überlebenskurve

3.7.2. Überlebenskurven der ES-II-Risikogruppen



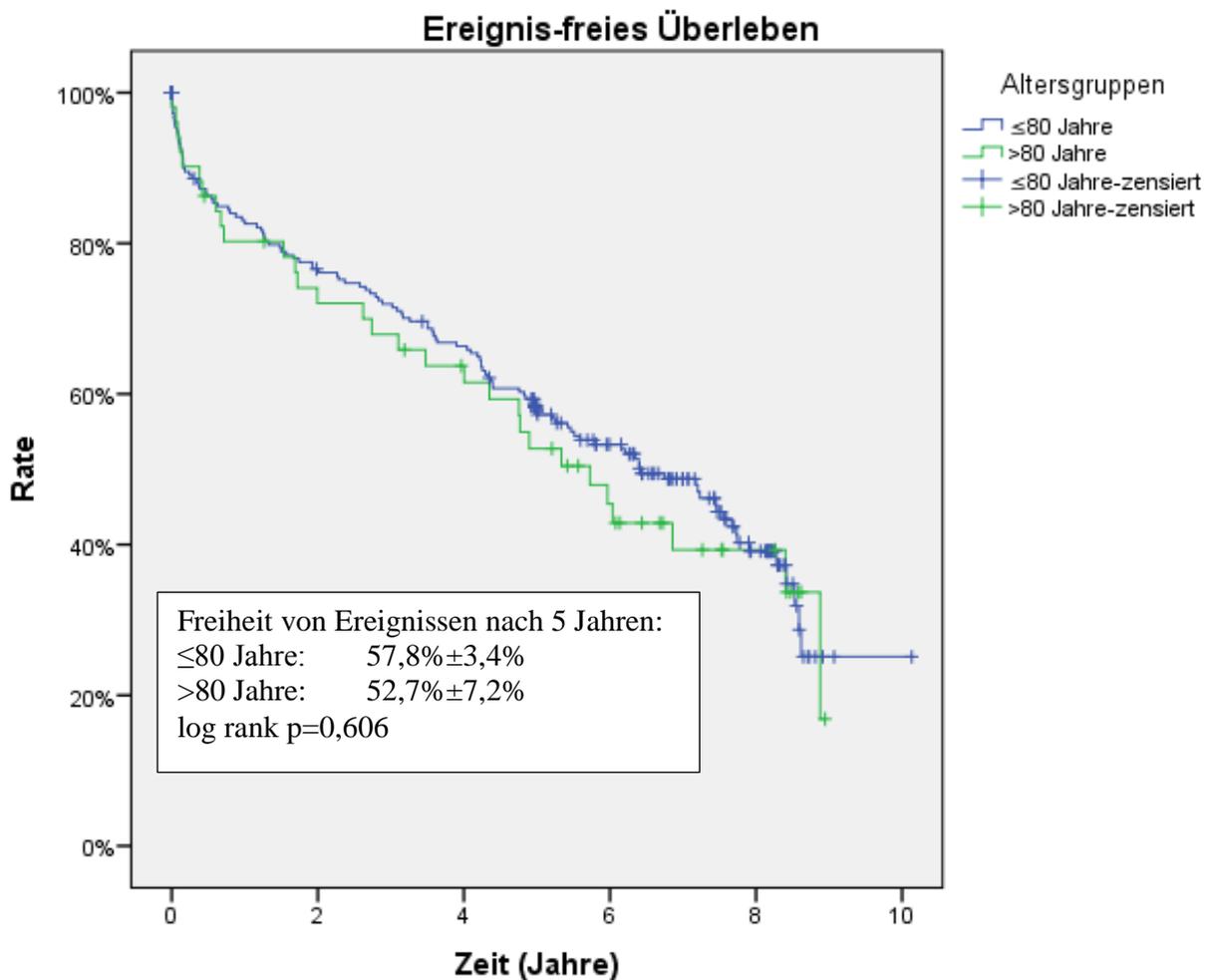
geringes Risiko (EuroSCORE II <5%)							
Zeit	(Jahre)	0	2	4	6	8	10
Exponierte Patienten	(n)	162	132	126	81	45	1
Ereignisse	(n)	0	18	22	38	47	51
mittleres Risiko (EuroSCORE II 5-10%)							
Zeit	(Jahre)	0	2	4	6	8	10
Exponierte Patienten	(n)	65	45	41	26	5	0
Ereignisse	(n)	0	14	15	20	22	22
hohes Risiko (EuroSCORE II >10%)							
Zeit	(Jahre)	0	2	4	6	8	10
Exponierte Patienten	(n)	55	37	32	23	2	0
Ereignisse	(n)	0	18	23	27	31	33

Abbildung 16: Überlebensfunktion aufgeteilt nach ESC Risikogruppen

Die Unterschiede im Überleben bezüglich der drei Risikogruppen waren statistisch signifikant (log rank $p < 0,001$).

3.7.3. Ereignisfreies Überleben

Die folgende Überlebenskurve zeigt die Freiheit von sämtlichen Ereignissen, zugeordnet zu verschiedenen Altersgruppen:



Alter ≤ 80 Jahre							
Zeit	(Jahre)	0	2	4	6	8	10
Exponierte Patienten	(n)	231	165	142	87	33	1
Ereignisse	(n)	0	51	73	99	116	121

Alter > 80 Jahre							
Zeit	(Jahre)	0	2	4	6	8	10
Exponierte Patienten	(n)	51	35	29	18	8	0
Ereignisse	(n)	0	14	18	26	28	30

Abbildung 17: Ereignisfreies Überleben aufgeteilt nach Altersgruppen

Die unterschiedlichen Altersgruppen zeigten bezüglich des ereignisfreien Überlebens kein statistisch signifikanten Unterschiede (log rank $p=0,606$).

3.8. Funktionelle Ergebnisse

3.8.1. NYHA-Klassifizierung

Als wichtigster funktioneller Parameter wurden kardiale Einschränkungen anhand der NYHA-Klasse erfasst. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung waren 89% der Patienten in der NYHA-Klasse I und II.

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
Präoperativ [n=274]	7,7%	29,9%	34,7%	27,7%
Follow-Up [n=129]	64,3%	24,8%	8,5%	2,3%

Tabelle 14: NYHA-Werte präoperativ zu FU

Die Abbildung 18 zeigt einen Vergleich der NYHA-Klasse präoperativ und bei der Follow Up-Erhebung. Die Unterschiede waren statistisch signifikant [$p=0,00$].

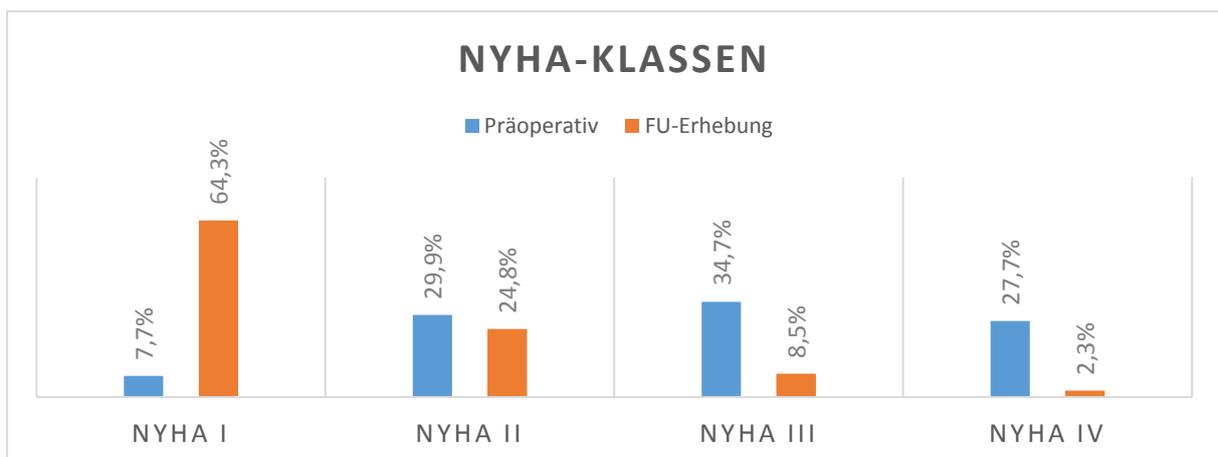


Abbildung 18: NYHA im Vergleich präoperativ zu FU

3.8.2. Echokardiographie im Langzeitverlauf

Die folgende Tabelle zeigt einen Vergleich der echokardiografisch bestimmten Parameter.

	Postoperativ vor Entlassung		1 Jahr		Follow Up (Median 5,6 Jahre)	
	n	MW±SD	n	MW±SD	n	MW±SD
ΔP_{mean} (mmHg)	248	9,8±5,9	45	9,1±5,8	53	10,6±6,8
ΔP_{max} (mmHg)	247	17,5±9,7	45	15,2±8,2	53	19,3±11,3
EOA (cm ²)	41	1,7±0,6	30	2,0±0,5	47	1,6±0,6
EOAI (cm ² /m ²)	41	0,9±0,3	30	1,1±0,3	47	0,8±0,3
LVEF (%)	250	53,2±10,4	22	65,1±8,2	52	57,2±7,9
LVIDS (mm)	106	35,5±9,4	40	21,6±8,6	40	29,4±5,7
LVIDD (mm)	119	47,0±7,3	41	39,0±8,9	45	44,0±6,3
IVSD (mm)	110	13,3±3,1	40	12,7±2,4	45	12,4±3,0
LVPWD (mm)	111	12,8±2,7	39	11,2±1,1	45	12,0±2,3

EOA=Effective Orifice Area, (effektive Klappenöffnungsfläche), LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVID=Durchmesser des linken Ventrikels (D-enddiastolisch, S-endsystolisch), LVPWD=Linksventrikuläre Hinterwanddicke (enddiastolisch), IVSD=Dicke des interventrikulären Septums (enddiastolisch), ΔP_{max} =Spitzendruckgradient über der Aortenklappe, ΔP_{mean} =Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe

Tabelle 15: Vergleich echokardiographische Werte postoperativ/1 Jahr nach Entlassung/beim Follow-Up

Die folgenden Grafiken zeigen einen Vergleich der Druckgradienten über der Aortenklappe aufgeteilt auf die implantierten Klappengrößen jeweils vor Entlassung aus dem Krankenhaus gegenüber den Werten, die beim Follow Up erhoben wurden:

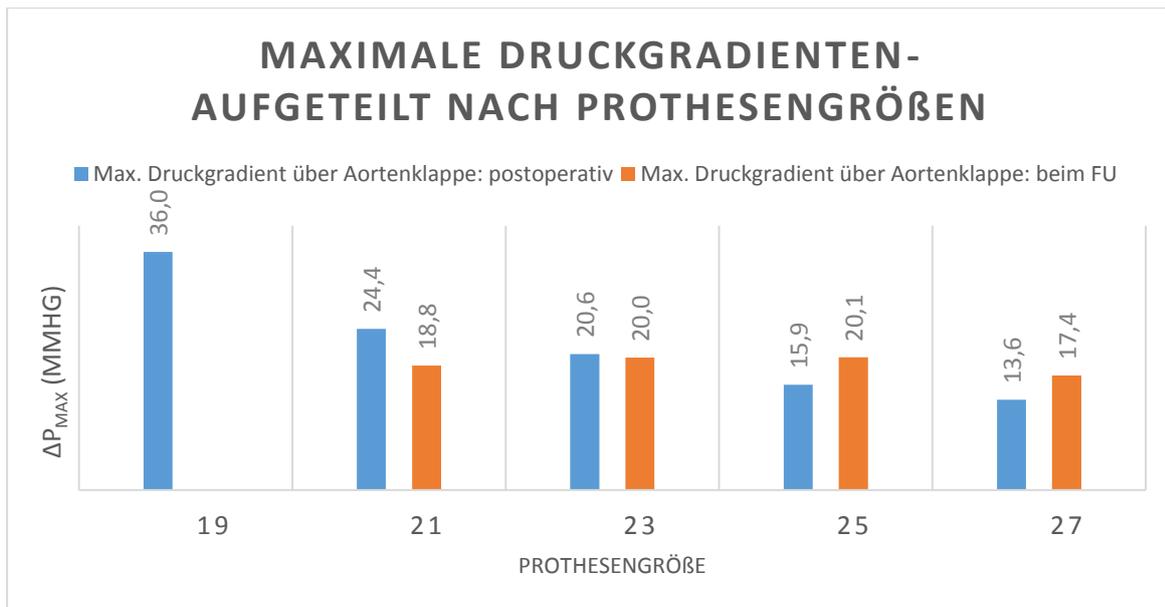


Abbildung 19: Maximale Druckgradienten postoperativ/FU aufgeteilt nach Prothesengröße

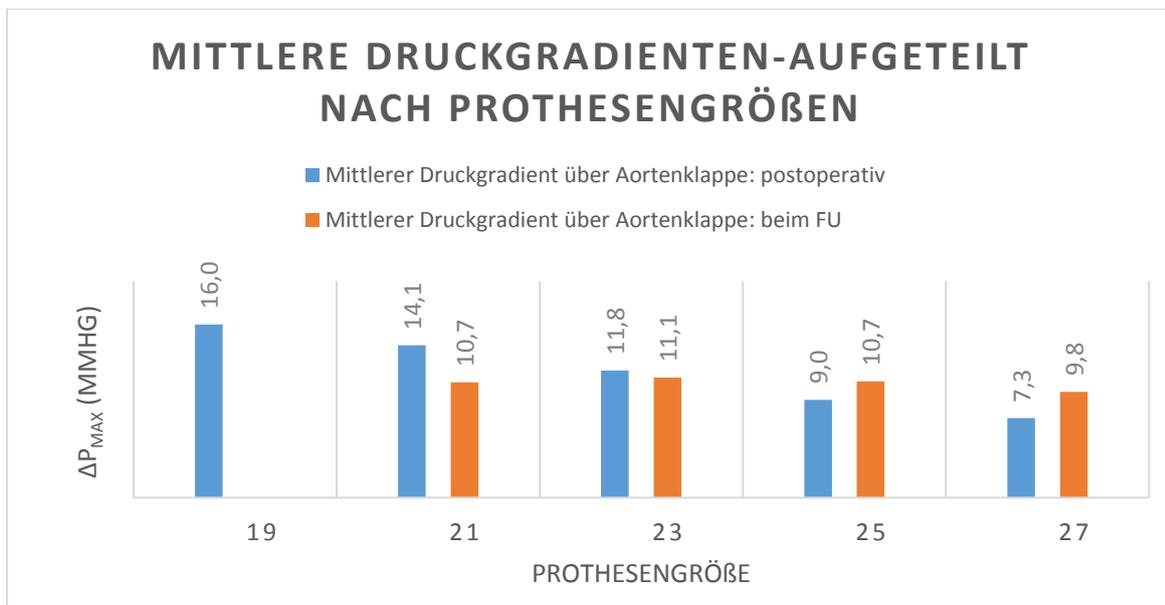


Abbildung 20: Mittlere Druckgradienten postoperativ/FU aufgeteilt nach Prothesengröße

Zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung wiesen 16 Patienten (5,9%) eine Regurgitation über der Aortenklappe auf: in drei Fällen <I°, in 11 Fällen I° und in zwei Fällen II°. Es trat keine hochgradige Aortenklappeninsuffizienz auf. Bei 80% war die Regurgitation zentral bzw. transvalvulär und bei 20% paravalvulär lokalisiert. In sechs Fällen bestand die Insuffizienz bereits bei der Entlassung aus dem Krankenhaus: in vier Fällen <I° und in zwei Fällen I°. Ein Patient zeigte eine Aortenklappenstenose zweiten Grades mit Minderbeweglichkeit, ein Patient zeigte eine leicht verdickte linkskoronare Tasche (je 0,4%).

Eine Mitralklappeninsuffizienz zeigten insgesamt 26 Patienten (9,6%), bei 25 war die Insuffizienz gering- bis mittelgradig (9,3%), bei einem Patienten war sie hochgradig (0,4%). Eine gering- bis mittelgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz bestand bei 24 Patienten (8,9%). Sieben Patienten (2,6%) wiesen eine gering- bis mittelgradige Pulmonalklappeninsuffizienz auf.

4. Diskussion

Die wissenschaftlichen Untersuchungen der Sorin Freedom SOLO™ im Langzeitverlauf sind bislang begrenzt. Mit Informationen über insgesamt 282 Patienten, die sich von 2005 bis 2009 einem isolierten bzw. kombinierten AKE mit dieser gerüstfreien, biologischen Prothese unterzogen, und einer Nachbeobachtung, die kumulativ 1410 Patientenjahre umfasst, stellt diese Arbeit eine der größten monozentrischen Langzeit-Untersuchungen zur Sorin Freedom SOLO™ dar.

4.1. Gerüstfreie biologische Prothesen

Heutzutage werden zu fast 90% biologische Klappenprothesen beim AKE verwendet, von denen man konventionelle Modelle mit Gerüst und gerüstfreie (stentless) Modelle unterscheidet. Klappenprothesen ohne Gerüst wurden entwickelt, um ohne den durchmesserreduzierenden Stent einen natürlicheren Fluss über die Klappe zu erreichen und so die Hämodynamik zu verbessern. Allerdings ist die Implantation von gerüstfreien Prothesen im Vergleich zu herkömmlichen Prothesen mit Gerüst komplexer und zeitlich aufwendiger.⁵³ Folgend werden die Ergebnisse verschiedener Studien bezüglich eines Vergleichs von Aortenklappenprothesen mit bzw. ohne Gerüst erörtert. Ebenso erfolgt eine Diskussion der Ergebnisse mit der Sorin Freedom SOLO™ Prothese anhand der verfügbaren Literatur.

Das physiologischere Flussprofil der gerüstfreien Prothesen sowie der geringere transvalvuläre Gradient führen gegenüber herkömmlichen biologischen Prothesen mit Gerüst zu einer weiteren Verbesserung der Ventrikelfunktion, und zu einer deutlicheren Regression der linksventrikulären Hypertrophie⁵⁴⁻⁵⁶. Auch unter Belastung zeigen die gerüstfreien Prothesen bessere hämodynamische Eigenschaften. So wurden in einer Studie von Pibarot et al. signifikant niedrigere Spitzengradienten, sowie eine bessere Möglichkeit der Vergrößerung der Klappenöffnungsfläche bei Belastung festgestellt⁵⁶.

Durch die supraanuläre Position, in der die Freedom SOLO™ implantiert wird, ergibt sich eine sehr große Öffnungsfläche, die somit dem Durchmesser des nativen Anulus entspricht. Diese Position ist vor allem ein Vorteil, wenn Patienten kleine Anuli haben. Der Blutfluss wird verbessert, die hämodynamische Performance ist überlegen⁵⁷⁻⁵⁹.

Borger et al. zeigten 2005 in einer Arbeit, in welcher dem Operateur die Wahl oblag, das gerüstfreie Modell zu implantieren, dass diese Kohorte eine bessere mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit und weniger klappenbezogene Komplikationen aufwiesen⁶⁰.

Eine ausführliche Analyse bereits publizierter Studien bezüglich eines Vergleichs gerüstfreier mit gestenteten Modellen wurde von Gulbins et al. 2009 durchgeführt. Dort wurde eine bessere Hämodynamik der gerüstfreien Klappen, vor allem bei Belastung, beschrieben. Vorteilhaft waren gerüstfreie Klappen insbesondere bei Patienten mit schlechter linksventrikulärer Funktion, sowie kleiner Aortenwurzel⁶¹. Kunadian et al. zeigten 2007 in ihrer Arbeit einen besseren Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie, sowie eine Verbesserung der Hämodynamik im Vergleich zu Prothesen mit Stents⁶². Ein ähnliches Ergebnis hatte auch eine prospektiv randomisiert-kontrollierte Untersuchung von Dunning et al., bei der die gerüstfreie Sorin Pericarbon™ Freedom Klappe mit der konventionellen Sorin Pericarbon™ More Prothese verglichen wurde, gezeigt. Die Patienten in der Gruppe der stentless Prothesen wiesen einen verminderten Druckgradienten über der Klappe auf, außerdem eine verbesserte EOAI. Des Weiteren zeigte sich zunächst der Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie in der Gruppe der gerüstlosen Klappen überlegen, nach 12 Monaten zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied mehr⁶³. Auch Westaby et al. veröffentlichten eine prospektive, randomisierte Studie, in der gezeigt wurde, dass bei Patienten mit gerüstfreien Klappen weniger unerwünschte Ereignisse und bessere Überlebensraten nach 5 Jahren auftraten, die Klappen waren in dieser Studie porcinen Ursprungs⁵⁸.

Im Stent-Design wurden die neueren Modelle der Gerüst-Prothesen im Vergleich zu ihren Vorläufermodellen verbessert. Insbesondere bei älteren Patienten mit kleinem Aortenannulus stellen sie eine Alternative dar. Studien von Bové, Santini und Totaro legen nahe, dass die verbesserten neuen Modelle (z.B. Carpentier-Edwards Perimount und Perimount Magna [Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien, USA] oder Hancock™ II [Medtronic Corp, Santa Rosa, Kalifornien, USA]) inzwischen mit gerüstfreien Prothesen vergleichbar sind⁶⁴⁻⁶⁷.

Nicht nur das Vorhandensein eines Gerüsts unterscheidet verschiedene biologische Prothesentypen voneinander, sondern auch das biologische Material, das von verschiedenen Tieren stammen kann. Im Jahr 2001 veröffentlichten Jin et al. eine Studie, in der die Pericarbon™ Freedom, eine gerüstfreie Prothese aus bovinem Perikard, mit der gerüstfreien Freestyle Prothese (Medtronic, Minneapolis, USA), einer porcinen Aortenwurzel, verglichen wurde. Direkt postoperativ wurde festgestellt, dass die perikardiale Prothese eine bessere Dynamik im Bereich der Aortenwurzel bzw. insgesamt eine effizientere Hämodynamik zeigte. Nach einem Jahr

allerdings glichen sich die beiden Prothesenmodelle wieder an und zeigten beide eine sehr gute Hämodynamik⁶⁸.

Grubitzsch et al. verglichen im Jahr 2005 die equine Perikardklappe 3F Aortic Bioprosthesis® (ATS medical, Minneapolis, USA) mit der bovinen Perikardklappe Sorin Pericarbon™ Freedom. Diese beiden neuen Typen gerüsthreier biologischer Klappenprothesen zeigten eine hohe Biessamkeit und waren deshalb auch einfacher zu implantieren - eine verminderte AAK-Zeit bekräftigte dieses Ergebnis. Beide Typen zeigten eine Verbesserung der NYHA-Klasse sowie des transvalvulären Druckgradienten. Die Sorin Pericarbon™ Freedom zeigte sich insbesondere bei kleinen Klappengrößen bezüglich der hämodynamischen Daten überlegen⁶⁹.

Zwei neuere Arbeiten von Ganapathi et al., bzw. Chambers et al., beide aus dem Jahr 2015, beschäftigten sich mit dem Vergleich porciner und boviner Klappen jeweils mit Gerüst. Ganapathi und sein Team fanden heraus, dass v.a. im Langzeitvergleich das Überleben sowie der Re-Interventionsbedarf ähnlich sind. Chambers et al. beschrieben in ihrer Studie eine ähnliche Verbesserung bei beiden Typen bezüglich der Bereiche Lebensqualität, Belastbarkeit und LV-Massen-Regression. Die Prothese aus bovinem Perikard zeigte sich allerdings überlegen bezüglich der Obstruktion, dies manifestierte sich in geringeren mittleren Druckdifferenzen, sowie auch in einer größeren EOA^{70,71}.

4.2. Letalität

4.2.1. Perioperative Daten und früh-postoperative Letalität

Die klinischen Ergebnisse mit der Freedom SOLO™, die in der vorliegenden Arbeit erzielt wurden, werden im Folgenden anhand der wissenschaftlichen Literatur diskutiert. Charakteristika der veröffentlichten Studien sind in Tabelle 16 aufgelistet.

Erstautor	Patienten- zahl	Patienten- alter (in Jahren)	EuroSCORE	Zusätzliche Eingriffe	30-Tages- Letalität
Repossini [2012] ⁵³	229	74±8		45%	3,1%
Altintas [2013] ⁷²	40	71,7±5,3		22,5%	2,5%

Iliopoulos [2013] ⁷³	128	75,8±5,1	Logistisch: 15,9±12,8% Additiv: 9±2,7	60,2%	4,6%
Thalmann [2014] ⁷⁴	277	74,2±7,3	Logistisch: 9,76±8,8%	44,4%	4,3%
Grubitzsch [2015] ³⁷	804	74,9±6,3	Logistisch: 10,7±7,9%	46,8%	1,7%
Heimann- sohn [2015] ⁷⁵	251	74,9±7,5		61,9%	2,8%
Stanger [2015] ⁷	149	73,6±8,7	ES II: 5,7±8,88%	50%	2,7%
Vorliegen- de Arbeit	282	74,1±7,2	Logistisch: 11,7±12,4% Additiv: 7,8±2,6 ES II: 6,9±8,3%	52,1%	4,3%

Tabelle 16: Präoperative Daten/Euroscore/Zusätzliche Eingriffe/30-Tages-Letalität

Die Größe der Studienpopulationen variiert stark. In den Vergleich aufgenommen wurden ausschließlich Studien mit einem Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 12 Monaten. Wie die Tabelle zeigt, gibt es nur wenige Studien, die Beobachtungszeiträume über mehrere Jahre aufweisen. Über einen ähnlich langen Zeitraum wie bei der vorliegenden Arbeit erfolgte die Nachbeobachtung der Patienten nur in der Arbeit von Stanger et al.⁷.

Bezüglich des Patientenalters liegen die verschiedenen Studien auf gleichem Niveau. Lediglich die Patientenkohorte aus der Arbeitsgruppe um Altintas zeigte ein geringeres mittleres Alter. Ein generell fortgeschrittenes Durchschnittsalter war zu erwarten. Zum einen weist die AKS, das häufigste Vitium, im hohen Lebensalter eine steigende Prävalenz auf¹². Zum anderen werden bei jüngeren Patienten (<60 Jahre) mit Herzklappenfehlern eher mechanische Klappenprothesen implantiert, da diese unbegrenzt haltbar sind. Biologische Prothesen werden bei älteren Patienten aufgrund des einfacheren Gerinnungsmanagements bevorzugt implantiert^{5,64}.

Die vorliegende Arbeit unterscheidet sich bezüglich der Vorerkrankungen im Vergleich mit den anderen Arbeiten nicht wesentlich. Lediglich der Anteil der Patienten, die unter einer Niereninsuffizienz litten, war erhöht. Die Komorbiditäten der Patienten gehen unter anderem ein bei der Berechnung des EuroSCORE zur Risikostratifizierung. Wie bereits beschrieben stellt der

EuroSCORE eine gute Möglichkeit dar, das früh-postoperative Letalitätsrisiko abzuschätzen. In der vorliegenden Arbeit wurde die erwartete Letalität als etwas höher berechnet, als in den Arbeiten von Grubitzsch, Thalmann, sowie Stanger und ihren jeweiligen Arbeitsgruppen. Der geringfügig höhere Wert könnte auf den hohen Anteil von Patienten über 80 Jahre (22,7%) zurückzuführen sein^{7,37,73,74}.

Die vorliegende Arbeit zeigte eine 30-Tages-Letalität von 4,3%. Die erwartete Letalität war deutlich höher berechnet worden. Es verstarben 12 von 283 Patienten, davon 7 aufgrund nicht-kardialer Ursachen und 4 aufgrund kardialer Ursachen. Eingeteilt in die verschiedenen Risikogruppen nach Berechnung des EuroSCORE II zeigten sich größere Unterschiede bezüglich der Risikostratifizierung: In der Risikogruppe I war die tatsächliche Frühletalität 2,5%, in den Gruppen II und III jeweils 4,6% und 9,1%. Die Frühletalität variierte bei anderen Autoren zwischen 1,7% [Grubitzsch et al.] und 4,6% [Iliopoulos et al.]. Iliopoulos et al. beobachteten in ihrer Studie auch den höchsten Altersdurchschnitt, sowie einen auffallend höheren mittleren EuroSCORE (logistisch und additiv), was beides mit einer Erklärung für die hohe Frühletalität sein könnte^{37,73}. Eine Frühletalität >4% konnte außerdem bei Thalmann et al. beobachtet werden. Altintas et al., Stanger et al., sowie Heimansohn et al. konnten eine recht ähnliche Frühletalität zeigen. In der Studie von Repossini et al. wurde eine 30-Tages-Letalität von 3,1% nachgewiesen^{7,53,74,75}. Die erwartete Letalität anhand der verschiedenen berechneten EuroSCOREs lag somit in allen Arbeiten über der tatsächlichen Letalität, wie die vorhergehende Tabelle bereits zeigt.

In der vorliegenden Arbeit wurden bei ca. der Hälfte der Patienten zusätzliche Eingriffe neben dem durchgeführten AKE vorgenommen. In anderen Studien schwankt der Anteil zwischen 40% und 60%. In der Arbeit von Altintas et al. wurden lediglich in 22,5% der Fälle ein zusätzlicher Eingriff vorgenommen. Trotzdem ist die durchschnittliche AAK-Zeit mit 86±34 Minuten nicht wie erwartet geringer als in den anderen Publikationen. Die höchste Anzahl der zusätzlich durchgeführten Eingriffe berichteten Heimansohn et al. mit fast 62%. Erwartungsgemäß hoch ist die durchschnittliche AAK-Zeit mit 108±29 Minuten^{7,37,53,72-75}.

Insgesamt lässt sich sagen, dass die AAK-Zeit (vor allem bei isoliertem AKE) der Freedom SOLOTM sehr gut ist, vor allem im Vergleich zu anderen gerüstfreien Bioprothesen (72-128 min.), aber auch im Vergleich zu Bioprothesen mit Stent (50-67 min.), was schon Wollersheim et al. in ihrem umfassenden Review darstellten²³. Dies hängt mit der vereinfachten Implantationstechnik („Single-Suture Line“) zusammen. Die Implantation erfolgt dadurch schneller als bei den

Vorgängermodellen. Allerdings zeigte sich in verschiedenen Studien, dass eine längere AAK-Zeit und EKZ-Zeit sich bei der Implantation biologischer Klappen nicht negativ auf die Morbidität oder Letalität auswirken^{68,76}. Eine niedrigere AAK-Zeit ging auch bei den verglichenen Studien nicht mit einer niedrigeren Letalität einher.

Im Hinblick auf die Größe der implantierten Klappenprothesen zeigt die vorliegende Arbeit, dass häufiger eher größere Größen benutzt wurden (z.B. Klappengröße 27: 28,4%). Die Klappengrößen 25/27 wurden ebenfalls jeweils häufiger genutzt als in den anderen Arbeiten. Generell werden bei gerüstfreien Modellen häufiger größere Prothesen implantiert als bei Prothesen mit Gerüst. Dies zeigten schon Dunning et al. in ihrer randomisierten, prospektiven Vergleichs-Studie (gerüstfrei vs. mit Gerüst). Es wurde beobachtet, dass trotz ähnlicher Körperoberfläche der Patienten in den verschiedenen Kohorten viel größere Prothesen in der Gruppe der gerüstfreien Klappen genutzt wurden (25,7 mm vs. 22,9 mm)⁶³.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in der vorliegenden Arbeit trotz kürzerer OP-Zeiten eine etwas höhere Frühletalität festgestellt wurde. Dies resultiert überwiegend aus der Komorbidität, die durch die präoperativ bestimmten durchschnittlich etwas höheren EuroSCORE-Werte widerspiegelt wird. Da die Anzahl der Kombinationseingriffe, ebenso der Anteil der Endokarditis-Patienten höher lag, sind die Studien in dieser Hinsicht nur bedingt vergleichbar.

Die höchsten Zahlen verstorbener Patienten im Langzeitverlauf zeigen die Arbeit von Stanger et al. (36,2% von der ursprünglichen Patientenzahl), sowie die vorliegende Arbeit (33,3% von der ursprünglichen Patientenzahl). Dazu lässt sich anführen, dass Stanger et al. ihre Patienten $5,9 \pm 2,6$ Jahre nachbeobachteten, was - wie bereits beschrieben - der längste Zeitraum unter den ausgewerteten Studien darstellt. Auch die vorliegende Arbeit weist einen Follow-Up-Zeitraum von $5 \pm 2,9$ Jahren auf, womit sie annähernd mit der Veröffentlichung von Stanger auf einem Niveau liegt. Dies könnte eine Erklärung für die hohe Spätletalität sein, da die aufgenommenen Patienten im Mittel bereits über 70 Jahre alt waren, in der vorliegenden Arbeit lag der Anteil der über 80-Jährigen sogar bei mehr als 20%. Stanger et al. gehen nicht näher auf Todesursachen im Follow-Up ein⁷. In der vorliegenden Arbeit verstarben von 94 Patienten im Langzeitverlauf nur 122 an kardialen oder klappenassoziierten Ursachen (7,8% von der ursprünglichen Patientenzahl).

Interessanterweise beobachteten Iliopoulos et al. eine recht geringe Sterberate von nur 3,2%, obwohl sie im Vergleich die älteste Kohorte und mit einem Follow-Up-Zeitraum von $37 \pm 1,2$ Monaten die nächstlängste Studiendauer aufwiesen. Es wurden 4 Todesfälle registriert, in zwei Fällen begründet durch Herzversagen, in den anderen beiden Fällen begründet durch nicht

klappenassoziierte zerebrovaskuläre Ereignisse. Es erfolgte auch die Analyse der Überlebensrate aufgeschlüsselt nach dem errechneten EuroSCORE; war dieser hoch, betrug das Überleben nach 36 Monaten $88,6\% \pm 1,7\%$, war er niedrig, betrug das Überleben nach 36 Monaten $95,4\% \pm 1,6\%$ ⁷³. In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten der Kohorte ebenfalls bezüglich des EuroSCOREs II in 3 (Risiko-) Gruppen aufgeteilt und die Ergebnisse miteinander verglichen. Diese waren statistisch signifikant unterschiedlich; in den Gruppen mit dem höchsten Risiko verstarben die Patienten auch im Langzeitverlauf deutlich früher, ähnlich wie es auch bei Iliopoulos und seinem Team der Fall war⁷³.

Die Studie, die mit 31 Monaten Nachbeobachtungszeit darauf folgt, ist die von Thalmann et al., welche im Gegensatz zur Arbeit von Iliopoulos et al. wiederum eine recht hohe Sterblichkeit von 19,1% aufzeigte. Von den 53 Todesfällen waren 4 klappenassoziiert, der Rest nicht klappenassoziiert. Die verstorbenen Patienten waren signifikant älter und hatten eine höhere erwartete Letalität als die überlebenden. Es wurde weiterhin aufgeschlüsselt, wie der Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit florider Endokarditis zum OP-Zeitpunkt war. Von 12 Patienten verstarben 2 innerhalb von 30 Tagen oder mehr an septischem Multiorganversagen, 3 weitere innerhalb des ersten Jahres an Herzversagen. In der vorliegenden Arbeit verstarb einer von 10 Endokarditis-Patienten perioperativ an septischem Multiorganversagen, sieben überlebten und zwei Patienten verstarben im Verlauf^{73,74}.

Auf ähnlichem Niveau bezüglich der Spätletalität bewegten sich jeweils die Arbeiten von Repossini (12 Monate Nachbeobachtung) mit 6,6% und Grubitzsch (16,5±10,8 Monate Nachbeobachtung) mit 6,2%, sowie die Arbeiten von Heimansohn (1 Jahr Nachbeobachtung) mit 4,4%. Repossini et al. registrierten 15 Todesfälle, zwei davon klappenassoziiert, der Rest nicht klappenassoziiert. In der Arbeit von Grubitzsch et al. gab es 30 nicht kardiale Todesursachen, 9 kardiale und 11 klappenassoziierte. In der Arbeit von Heimansohn et al. wurden 11 Tote registriert, einer verstarb an einer klappenassoziierten Ursache. Die nicht klappenassoziierten Ursachen wurden zwar aufgeschlüsselt, allerdings nicht getrennt nach früh- und spät-postoperativ^{37,53,75}.

In den verschiedenen Arbeiten zeigten sich zwar deutliche Unterschiede in der beobachteten Spätletalität, allerdings ist es naheliegend, dass diese mitbedingt sind durch die großen Differenzen der Dauer der Nachbeobachtungszeiten. Das mittlere Patientenalter betrug in den Vergleichsstudien bereits über 70 Jahre und es kann ein Zusammenhang des Überlebens mit bestehenden Komorbiditäten hergestellt werden, worauf die Assoziation eines erhöhten EuroSCOREs zu einer gesteigerten Langzeitmortalität hindeutet. Auch wurden weitaus häufiger nicht

klappenassoziierte oder nicht kardiale Todesursachen sowohl bei den Arbeiten mit kürzerer als auch längerer Follow-Up-Dauer festgestellt.

4.3. Morbidität

Perioperative Komplikationen

Als frühe Komplikationen werden solche bezeichnet, die innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation auftreten. Repossini et al. nennen in ihrer Arbeit die Komplikation der Blutung (zweimal, einmal intraoperativ und einmal gastrointestinal)⁵³. Auch Altintas et al. gehen insgesamt auf drei Komplikationen ein und geben an, es seien keine Blutungen und Thromboembolien aufgetreten, sowie keine Re-Exploration erfolgt⁷². Iliopoulos et al. registrierten drei Re-Explorationen aufgrund von Blutungen, sonst werden keine weiteren Komplikationen aufgeführt⁷³. Thalmann et al. beschreiben mehr Ereignisse: Es wurden sechs zerebrale Ereignisse beobachtet (2,2%), es kam siebenmal zum akuten Nierenversagen (2,6%). Acht Wundheilungsstörungen traten auf, wovon zwei operativ (0,7%) und sechs konservativ (2,2%) mit einem VAC-System behandelt wurden. Von den operierten Patienten entwickelten 30,3% postoperativ ein (vorübergehendes) Vorhofflimmern. Ein permanenter Schrittmacher musste bei den genannten Patienten in 15 Fällen implantiert werden (5,4%), bei weiteren vier (1,4%) Patienten musste aufgrund eines atrioventrikulären Blocks ein Schrittmacher eingesetzt werden. Drei Patienten benötigten weiterhin aufgrund einer symptomatischen Bradykardie einen Schrittmacher (1,1%). Thalmann et al. beschreiben außerdem fünf Blutungsereignisse, bei denen eine Re-Exploration nötig wurde (1,8%)⁷⁴. Ähnlich ausführlich wie Thalmann et al. beschreiben Stanger et al. die Frühkomplikationen. So berichten sie über acht (5,4%) zerebrale Ereignisse (sieben davon bei Entlassung komplett reversibel). Drainagen mussten in fünf Fällen (3,4%) wegen pleuraler oder perikardialer Ergüsse gelegt werden. Zwei Re-Explorationen waren nötig aufgrund von schlechter sternaler Heilung (1,3%). Es wurde ein permanenter Schrittmacher implantiert (0,7%; aufgrund eines AV-Blocks). Insgesamt berichten Stanger et al. von 25 Patienten, die unter Komplikationen zu leiden hatten (16,8%; inklusive Nierenversagen), allerdings werden diese nicht komplett aufgeschlüsselt. Grubitzsch et al. berichten in ihrer Arbeit über einen Myokardinfarkt (0,1%), 15 Schlaganfälle (1,9%), acht TIA's (1,0%), 101 Blutungsereignisse (12,6%), 26 Arrhythmien mit folgender Schrittmacher-Implantation (3,2%), 12 nicht strukturelle Klappendysfunktionen (1,4%), sowie 43 Reinterventionen (5,3%), davon 36 Re-Explorationen wegen Blutungen (4,5%), eine Re-Operation wegen Endokarditis (0,1%) und

sechs Re-Operationen wegen nicht struktureller Klappendysfunktion (0,7%). Sowohl bei Heimansohn et al., als auch in der eigenen Arbeit wurden keine Myokardinfarkte verzeichnet⁷. In der Arbeit von Heimansohn und seinem Team werden drei Schlaganfälle beschrieben (1,6%), eine TIA (0,5%), 18 Blutungsereignisse (9,5%), acht Arrhythmien mit folgender Schrittmacher-Implantation (4,2%), sowie fünf nicht strukturelle Klappendysfunktionen (2,6%). In der vorliegenden Arbeit ist die Anzahl von Schlaganfällen mit elf (3,9%) recht hoch. Es traten des Weiteren fünf TIA's auf (1,8%), fünf Arrhythmien mit folgender Schrittmacher-Implantation (1,7%), zwei nicht strukturelle Klappendysfunktionen (0,7%), sowie 18 Re-Explorationen (6,4%).

Das erhöhte Auftreten von früh-postoperativen Schlaganfällen in der vorliegenden Arbeit kann definitionsbedingt verursacht sein, da sowohl ischämische, als auch hämorrhagische Ätiologien darunter erfasst wurden. Außerdem waren die Patienten dieser Kohorte verglichen mit den anderen Arbeiten älter.

Re-Explorationen

Re-Interventionen früh-postoperativ anderer Ursache als Blutung, Tamponade oder Wundheilungsstörung wurden lediglich in der Arbeit von Grubitzsch, sowie in der eigenen Arbeit genannt. Grubitzsch et al. berichten von sechs Klappendysfunktionen (0,7%) und einer operierten Endokarditis (0,1%)³³. Bei der eigenen Patientenkohorte wurde zweimal aufgrund einer Klappendysfunktion eine Re-Operation vorgenommen (0,7%), einmal aufgrund einer Aortendissektion (0,4%) und einmal aufgrund eines weiter bestehenden VSD (0,4%).

Postoperative Thrombozytopenie

Eine vorübergehende postoperative Thrombozytopenie wurde in vielen Studien, auch in den ausgewerteten Vergleichsstudien, festgestellt, obwohl letztendlich keine erhöhte Rate an Blutungs- bzw. thromboembolischen Komplikationen auftrat, die damit in Verbindung gebracht werden konnte. Trotz Thrombozytopenie wurde gezeigt, dass die Thrombozytenfunktion – untersucht mittels Rotationsthromboelastometrie und MULTIPLATE[®] (multiple electrode platelet aggregometry) - normal bleibt⁷⁷. Auch wenn dieses Phänomen eine transiente, sich re-normalisierende Begleiterscheinung ohne ernste Folgen ist, ist weitere Forschung nötig, um den genauen zugrundeliegenden Mechanismus zu klären.

Strukturelle Prothesendegeneration

Aortenklappenprothesen aus biologischem Material unterliegen degenerativen Prozessen, die typischerweise mit Kalzifizierungen einhergehen. Mittels spezieller Präparationsmethoden bei der

Herstellung der Klappen wird dem entgegengewirkt, allerdings kann die strukturellen Prothesendegeneration damit nicht verhindert werden^{3,38}. Klinisch muss die strukturelle Prothesendegeneration (SVD) anhand echokardiografischer Parameter definiert werden, was bisher nicht einheitlich erfolgte. Das Fehlen einer einheitlichen Definition von SVD erschwert den Vergleich der in verschiedenen Studien berichteten Inzidenzen. Repossini et al. nutzten in ihrer Veröffentlichung aus dem Jahr 2016 die folgenden Kriterien: SVD lag vor, wenn eine Aortenklappenstenose (mittlerer transvalvulärer Gradient >40 mmHg oder KÖF $<1\text{cm}^2$) oder eine Aortenklappeninsuffizienz (Vena contracta $> 0,6$ cm oder effektive Regurgitationsfläche $> 0,3$ cm^2) detektiert wurden. Diese Parameter galten auch für Patienten, die klinisch keine Symptome haben und unauffällig waren⁷⁸. Stanger et al. beschrieben 2015 in ihrer Arbeit eine erhöhte Rate an Explantationen (14 von ursprünglich 149 Patienten). Eine Explantation der Prothese bei klappenassoziierter Dysfunktion erfolgte bei neun Patienten. Bei vier Patienten davon waren akute Insuffizienzen der Grund, bei fünf eine funktionelle Stenose und Kalzifikation.

SVD trat in der erwähnten Studie bei 26 von 149 Patienten auf und wurde definiert als eine Stenose unter normalen Flussbedingungen unter der Voraussetzung, dass postoperativ eine normale Funktion bestanden hatte, wenn echokardiographische Beweise, z.B. eingeschränkte Beweglichkeit der Segel durch Sklerose oder auch Kalk, und mindestens zwei weitere festgelegte Kriterien erfüllt waren (beispielsweise die maximale Flussgeschwindigkeit >3 m/s, die EOA $<1,5$ cm^2). Ebenfalls in die Definition eingeschlossen wurde die Insuffizienz mit spezifischen Kriterien. Die Freiheit von SVD betrug in der Studie 70%⁷.

In der eigenen Arbeit wurde bei sieben Patienten (2,6%) nach 2,6 bis 8,6 Jahren eine Re-Intervention aufgrund von SVD (Prothesenstenose u./o. -insuffizienz) mit Prothesenwechsel durchgeführt (Tabelle 12). In den durchgeführten FU-Echokardiographien wurden allerdings mehr Auffälligkeiten festgestellt, darunter 13 maximal mittelgradige Regurgitationen, sowie sechs Aortenklappenstenosen. Diese Diskrepanz bestätigt die eben genannte Überlegung bezüglich der zu geringen klinischen Bedeutung der nur echokardiographisch detektierten SVD. In den Vergleichsstudien gibt es Unterschiede bezüglich der Rate der Prothesendegeneration, allerdings bewegen sich die Zahlen auf einem sehr niedrigen Niveau. Thalmann et al., Altintas et al., Iliopoulos et al. und Repossini et al. stellten keine Prothesendegeneration fest^{53,72-74}. Weiterhin wurden in den gleichen Studien keine Regurgitation schwerer als unbedeutend (Thalmann et al.) bzw. sechsmal Spuren einer Regurgitation (Altintas et al.), sowie drei bereits postoperativ bekannte milde intravalvuläre Regurgitationen, welche über die Jahre der Nachbeobachtung konstant blieben (Iliopoulos et al.), diagnostiziert⁷²⁻⁷⁴. Heimansohn et al zeigten in ihrer Studie

eine Freiheit von SVD von 99,5% nach drei Jahren, die Freiheit vom NSVD betrug 95,6%; es wurde echokardiographisch 26-mal eine milde Regurgitation diagnostiziert, es trat keine Stenose auf⁷⁵. Grubitzsch et al. gaben eine Rate von 0,8% SVD und 1,1% NSVD (spät) an. Eine Explantation bei SVD erfolgte bei zwei Patienten. Grubitzsch et al. berichteten über drei bereits bei der Entlassung bekannte mittelgradige Regurgitationen, in zwei Fällen zeigte sich diese stabil über die Zeit, in einem Fall erfolgte die oben erwähnte Explantation. Nach fünf Jahren wurden insgesamt fünf milde und 21 triviale Regurgitationen verzeichnet³⁷.

Verschiedene gerüstlose Prothesen wie die Toronto SPV- (St Jude Medical, St Paul, Minnesota, USA), Freestyle- (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) oder Prima Edwards- (Baxter Inc, Irvine, CA, USA) und Biocor PSB-Klappe (Biocor Industria e Pesquisa Ltda, Belo Horizonte, Brasilien) wurden in Studien auf SVD untersucht. Es zeigte sich eine Freiheit von 95 % bis 100 % nach 5 Jahren, bei der Biocor PSB betrug die Nachbeobachtungszeit 4 Jahre⁷⁹⁻⁸³. Auch nach 10 Jahren zeigen die Toronto SPV- und die Freestyle-Klappe noch eine hohe Freiheit von Prothesendegeneration über 75 bzw. 90%^{66,84,85}. Die Freiheit von SVD und insbesondere Re-Operation bei SVD bewegt sich auch im Langzeitverlauf auf einem hohen Niveau das durch die eigene Arbeit bestätigt wird.

Wie deutlich geworden ist, wäre es notwendig, eine einheitliche Definition für die SVD zu finden. Blauwet et al. definierten SVD, wenn der mittlere transvalvuläre Druck 30 mmHg überschritt. Dies war bei 26 von 149 Patienten in der Studie der Fall- von diesen Patienten benötigten 16 (61,5%) allerdings keinerlei Re-Intervention, was die klinische Relevanz in Frage stellt⁸⁶. Der gleiche Mitteldruck wurde in anderen Studien (z.B. Glaser et al.) als normwertig angesehen⁸⁷. Eine mögliche einheitliche Einteilung wurde im Jahr 2017 vom Valve Academic Research Consortium (VARC-II) veröffentlicht. So führe eine permanente intrinsische Veränderung der Prothese, beispielsweise Kalzifikation der Fibrose zu einer Degeneration und/oder Dysfunktion, welche in eine Stenose oder intraprothetische Regurgitation umschlagen kann. SVD könne festgestellt werden mittels bildgebenden Verfahren (u.a. Echokardiographie), während einer Re-Operation oder Autopsie, ein Auftreten könne symptomatisch oder auch asymptomatisch sein. Es werden zwei Arten von SVD beschrieben, einmal hämodynamisch (definiert anhand von Druckgradienten über der Prothese oder Regurgitation) und morphologisch (beispielsweise Auffälligkeiten der Segel der Prothese z.B. bezüglich Struktur oder Funktion, oder auch des Gerüsts). Diese beiden Arten können auch kombiniert auftreten⁸⁸.

Re-Operationen

Eine Übersicht der Ursachen und Raten von Re-Operationen nach AKE mit der Freedom SOLO™ Prothese aus verschiedenen Arbeiten enthält Tabelle 17.

Erstautor	Anzahl Re-Operationen	Gründe	Zeitpunkt
Repossini ⁵³	2	-2x NSVD	Nach 1 Jahre: Freiheit von Re-Operation: 99.5%
Thalmann ⁷⁴	k.A.	k.A.	Nach 5 Jahren: Freiheit von Re-Operation: 99,6%
Grubitzsch ³⁷	15	-10x Endokarditis -3x NSVD -2x SVD	Nach 3 Jahren: Freiheit von Reintervention: 95.2%
Heimansohn ⁷⁵	k.A.	k.A.	Nach 3 Jahren: Freiheit von Reintervention: 95.9%
Stanger ⁷	14	-9x SVD -2x Endokarditis -1x Klappenthrombose -2x unbekannt	Nach 10 Jahren: Freiheit von Explantation 82% Freiheit von Explantation bei SVD: 84%
Vorliegende Arbeit	13	-7x SVD -5x Endokarditis -1x Klappenthrombose	Nach 5 Jahren: Freiheit von Re-Operation: 96,4%±1,3%

Tabelle 17: Ursachen für Re-Operationen und Freiheit von Re-Operationen im Vergleich

Innerhalb der ersten Jahre nach der Implantation der Prothese zeigt sich eine gute Haltbarkeit, die Freiheit von Explantation beträgt in allen Studien über 95% in bis zu 5 Jahren. Die häufigsten Gründe für eine Explantation waren SVD oder Endokarditis. Ebenfalls auf anhaltend niedrigem Niveau zeigt sich die Anzahl der detektierten Vitien. Auch in den Arbeiten mit langer Nachbeobachtungszeit zeigen sich wenige neu aufgetretene, relevante Vitien, was auf eine gute Haltbarkeit der Freedom SOLO™ hinweist. Detektierte Vitien blieben häufig auch über Jahre stabil.

In der Literatur variiert die Inzidenz einer Endokarditis nach AKE mit der Sorin Freedom SOLO™ zwischen 0% und 2,7%^{7,73}. Bei der vorliegenden Arbeit wurden sieben Fälle registriert (2,6%). Ein ähnlich geringes Auftreten beobachteten jeweils Repossini et al. (eine Erkrankung), sowie

Thalmann et al. (Freiheit von Endokarditis=99,6%, entspricht einer Erkrankung)^{53,74}. In den anderen Arbeiten lag die Endokarditis-Rate bei 2,1% bzw. 2,2 %^{37,75}. Die Endokarditis stellte wie bereits beschrieben eine der häufigsten Ursachen für die Prothesenexplantation dar.

Im Gegensatz zu einigen anderen Studien beschrieben Stanger et al. in ihrer Arbeit eine relativ hohe, in dem Maß unerwartete Rate an Prothesen-Explantationen, von welchen fünf von 14 jedoch klappenunabhängig waren. Nach zehn Jahren betrug die Freiheit von Explantation 82%, was im Vergleich zu anderen konventionellen biologischen Klappenprothesen mit Gerüst geringer ist⁷. Hierzu muss erwähnt werden, dass bereits die Ausgangskohorte nur 149 Patienten umfasste, nach neun Jahren gab es lediglich 15 exponierte Patienten. Diese mangelnde Validität der Rate könnte die große Differenz zwischen den Ergebnissen der genannten Studie und anderen Arbeiten, welche sich mit den Langzeitergebnissen gestenteter Prothesen beschäftigen, erklären. Beispielsweise betrug die Freiheit von Explantation nach 10 Jahren bei der Hancock II (Medtronic, Minneapolis, MN) 97%, bei der Perimount Magna (Edwards Lifesciences, Irvine, Calif) 98%⁸⁹⁻⁹¹. Auch die anderen, hier aufgeführten Arbeiten von Heimansohn, Grubitzsch, Thalmann oder auch die eigene zeigen eine gute Langzeithaltbarkeit der Freedom SOLOTM-Prothese wie oben aufgeführt^{37,74,75}.

Aufgrund theoretischer Überlegungen bestand bei Einführung der gerüstoffreien Prothesen die Hoffnung, die Haltbarkeit gegenüber Prothesen mit Stent zu verbessern. Durch das fehlende Gerüst sollte die Belastung der Prothese vermindert werden, die bereits in Studien gezeigte verbesserte Hämodynamik unterstützte diese Theorie⁹². Die vorliegende Arbeit kann ebenso wie die meisten der Vergleichsstudien keine überlegene Haltbarkeit im Vergleich zu Prothesen mit Gerüst zeigen.

Thrombo-embolische Ereignisse

Zur Verhinderung thrombo-embolischer Ereignisse nach Implantation von gerüstoffreien, biologischen Prothesen wird meist niedrigdosierte Acetylsalicylsäure (z.B. 100 mg täglich) eingesetzt. In den ersten drei postoperativen Monaten kann auch eine Antikoagulation in Betracht gezogen werden, danach ist sie für biologische Klappenprothesen nicht indiziert^{5,11,14}.

Mit steigendem Alter erhöht sich sowohl das Risiko, ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden, als auch das Risiko für eine Blutung. Die Wahrscheinlichkeit einer Thromboembolie auch unter oraler Antikoagulation steigt von 1,0 pro 100 Patientenjahren bei Patienten, die jünger als 60 Jahre alt sind, auf 2,4 pro 100 Patientenjahre, wenn das 80. Lebensjahr vollendet ist. Jährlich steigt das Risiko dafür um 2%⁵. In einer Studie von Casali et al. zeigte sich eine geringere Inzidenz für thromboembolische Ereignisse bei Empfängern gerüstoffreier Prothesen im Vergleich zu den

Prothesen mit Gerüst. Das Auftreten von Klappenthrombosen kann auch zum Auftreten weiterer Ereignisse führen, häufig sind dies zerebrovaskuläre, aber auch andere Embolien⁹³.

Die Inzidenz von zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen hängt nicht nur von der Klappenprothese, sondern auch vom Alter der Patienten und der Komorbidität wie z.B. Vorhofflimmern und zerebrovaskulären Vorerkrankungen, ab. In der vorliegenden Arbeit betrug die Freiheit von zerebrovaskulären thromboembolischen Ereignissen inklusive zerebraler Blutung nach fünf Jahren 90%. Grubitzsch et al. beobachteten 12 Schlaganfälle (1,5%), sowie 23 TIAs (2,9%), entsprechend einer Freiheit von thromboembolischen Ereignissen von 87,4 % nach 3 Jahren, wogegen Heimansohn et al. jeweils vier Schlaganfälle und TIAs (2,1%), entsprechend einer Freiheit von thromboembolischen Ereignissen von 87,5% nach drei Jahren, registrierten^{37,75}. Repossini et al. beschreibt das Auftreten einer TIA nach mehr als 30 Tagen postoperativ, entsprechend einer Freiheit von thromboembolischen Ereignissen von 99,1% nach einem Jahr⁵³. Damit liegt die Rate der vorliegenden Arbeit, was zerebrovaskuläre Ereignisse betrifft, deutlich höher. Als Ursachen müssen neben der längeren Nachbeobachtungszeit und des Patientenanteils mit Vorerkrankungen (15,6% der Patienten waren zerebrovaskulär vorerkrankt) vor allem methodische Unterschiede wie Definition von zerebrovaskulären Ereignissen und deren Erfassung beachtet werden.

Thromboembolien generell wurden von deutlich mehr Arbeitsgruppen in ihrer Veröffentlichungen aufgenommen. Iliopoulos et al. beobachteten kein thromboembolisches Ereignis während der Nachbeobachtungsperiode, ebenso Altintas et al.^{72,73}. Thalmann et al. geben die Freiheit von Thromboembolien mit 97,3% nach fünf Jahren an⁷⁴. Grubitzsch et al., ebenso wie Heimansohn et al. differenzierten bei den thromboembolischen Ereignissen zwischen Apoplex/TIA und sonstigen. Insgesamt beobachteten Grubitzsch et al. 40 thromboembolische Ereignisse (5,1%), wovon fünf (0,6%) nicht in die Kategorie zerebrovaskulärer Ereignisse fallen. Heimansohn et al. beschreiben insgesamt zehn (5,3%) thromboembolische Ereignisse, davon zwei sonstige (kleinere, 1,1%). Die Freiheit von thromboembolischen Ereignissen inklusive zerebrovaskulären Ereignissen in der vorliegende Arbeit beträgt 89% nach fünf Jahren.

Das Auftreten eines Myokardinfarktes wurde nur selten berichtet. Grubitzsch et al. sowie Heimansohn et al. beobachteten je sechs (0,8%) bzw. drei (1,6%) Ereignisse in einer Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren bzw. einem Jahr. In der vorliegenden Arbeit wurden sieben Myokardinfarkte in 10 Jahren registriert, bei drei dieser Patienten war bereits präoperativ eine KHK bekannt^{37,75}.

4.4. Funktionelle Resultate

Ein wichtiger Faktor bei der Beurteilung der funktionellen Resultate einer Klappenprothese stellt die Einordnung der Leistungsfähigkeit der Patienten nach der NYHA-Klassifikation dar. In der eigenen Arbeit wurden präoperativ nur 38% in NYHA-Klassen I oder II eingeordnet, während es zum Follow-Up-Zeitpunkt 89% waren (Tabelle 14, Abb. 18). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in den anderen Arbeiten. In der Studie von Grubitzsch et al. wurden präoperativ 49,5% der Patienten in NYHA-Klasse I oder II eingeordnet, während es nach einem, zwei, bzw. drei Jahren 97%, 95,5% und 91,4% waren³⁷. Heimansohn et al. bzw. Repossini et al. klassifizierten präoperativ jeweils 46% bzw. 40,2% der Patienten als I oder II, bei den Follow Ups waren es jeweils 96% bzw. 93,6% in den Gruppen I oder II nach einem Jahr^{53,75}. Diese Werte zeigen, dass sich die NYHA-Klassifikation insbesondere zu Beginn der postoperativen Periode verbessert. Grubitzsch et al. zeigten mit ihren Daten, dass es nach einem Jahr auch wieder zur Abnahme der klinischen Leistungsfähigkeit kommt, dies deckt sich auch mit den eigenen Ergebnissen im Langzeit-Follow-Up³⁷. Beachtet werden muss, dass die Verschlechterung der Leistungsfähigkeit auch mit dem allgemeinen Fortschreiten des Alterungsprozesses zusammenhängen kann oder mit Begleiterkrankungen, insbesondere beispielsweise pulmonalen Einschränkungen.

Wie bereits beschrieben, haben biologische Klappenprothesen, insbesondere die gerüsthfreien, den Vorteil, dass der Blutfluss der natürlichen Physiologie angeglichen wird. Durch die Maximierung der KÖF durch die supraanuläre Nahtreihe, sowie das Weglassen des Gerüsts zeigten sich vor allem bezüglich der Hämodynamik Vorteile^{23,62}. Zur Beurteilung der Funktionalität eines AKE's werden üblicherweise transvalvuläre Druckgradienten herangezogen⁹⁴.

Die Entwicklung der Druckgradienten über der Aortenklappe wird in der folgenden Tabelle dargestellt.

Erstautor	Max. Druckgradient (mmHg) postoperativ	Mittlerer Druckgradient (mmHg) postoperativ	Max. Druckgradient (mmHg) beim FU	Mittlerer Druckgradient (mmHg) beim FU
Repossini ⁵³	11,3±5,3 (1-3 Monate postop.)	4,3±2,3 (1-3 Monate postop.)	12,6±7,0 (nach 12 Monaten)	4,8±3,2 (nach 12 Monaten)
Altintas ⁷²	29,59±6,27 (6 Monate postop.)	14,15±4,71 (6 Monate postop.)	24,33±4,67 (nach 24 Monaten)	11,31±2,57 (nach 24 Monaten)

Iliopoulos ⁷³	16,8±5,6	10,6±3,6	15,9±9,1 (nach 12 Monaten)	10±2,9 (nach 12 Monaten)
Thalmann ⁷⁴	15,6±5,4 (nach 1 Monat)	8,8±3,0 (nach 1 Monat)	12,5±2,9 (nach 5 Jahren)	7,7±3,6 (nach 5 Jahren)
Grubitzsch ³⁷	13,2±8,4	6,5±4,3	17,3±10,7 (nach 3 Jahren)	8,7±6,5 (nach 3 Jahren)
Vorliegende Arbeit	17,5±9,7	9,8±5,9	19,3±11,3 (nach 6,5± 1,9 Jahren)	10,6±6,8 (nach 6,5± 1,9 Jahren)

Tabelle 18: Entwicklung der Druckgradienten über der Aortenklappe im Vergleich

Wie die Tabelle zeigt, sind sowohl die postoperativen Druckgradienten als auch die nach über sechs Jahren gemessenen auf einem anhaltend niedrigen Niveau. In der eigenen Arbeit zeigen sich beim FU höhere Druckgradienten als in den meisten anderen Arbeiten. Dies könnte ein Hinweis auf eine beginnende Degeneration der biologischen Prothese darstellen. Es zeigt sich weiterhin bei einigen der Vergleichsstudien, dass die postoperativen Druckgradienten sogar leicht erhöht sind im Vergleich zu den Gradienten, die beim FU erhoben wurden. Ein ähnliches Ergebnis wurde bereits in einer Arbeit von Beholz et al. aus dem Jahr 2005 festgestellt, es zeigten sich signifikante Abnahmen der maximalen und mittleren Gradienten erst nach sechs Monaten. In der erwähnten Arbeit wurde als mögliche Ursache einerseits die Resorption des obligaten Hämatoms zwischen der Wand der Aorta und der Klappenprothese genannt, andererseits auch das Remodeling des LVOT und linken Ventrikels nach Klappenersatz. Die aufgezeigten Werte sprechen für eine gute Hämodynamik über der Prothese, auch noch viele Jahre nach dem Einsatz^{7,37,53,72-75}.

Prothesengröße	19	21	23	25	27
Maximaler Druckgradient					
Repossini (1 Jahr) ⁵³	23,1±12,3	13,2±5,7	13,2±6,4	10,8±5,9	8,6±4,1
Iliopoulos (1 Jahr) ⁷³	/	15,9±8,3	13,4±7,4	11,4±0,9	13
Heimansohn (1 Jahr) ⁷⁵	25±16,8	15,5±8,1	13,2±7,6	9,9±3,7	10,2±6,0
Vorliegende Arbeit (6,5± 1,9 Jahren)	/	18,8±4,9	20,0±11,8	20,1±12,6	17,4±10,4
Mittlerer Druckgradient					
Repossini (1 Jahr) ⁵³	9,0±7,2	5,1±3,1	4,9±2,4	4,3±2,8	2,7±1,6
Iliopoulos (1 Jahr) ⁷³	/	9±2,9	7,6±5	5,1±3,9	7
Heimansohn (1 Jahr) ⁷⁵	11,7±8,5	7,8±4,4	6,3±3,5	4,6±1,6	5,0±3,1

Vorliegende Arbeit (6,5± 1,9 Jahren)	/	10,7±2,8	11,1±7,8	10,7±7,0	9,8±6,4
--------------------------------------	---	----------	----------	----------	---------

Tabelle 19: Maximaler und mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe im FU (in mmHg, aufgeteilt nach Prothesengrößen)

Tabelle 19 zeigt die mittleren und maximalen Aortendruckgradienten beim Follow-Up, aufgeteilt auf die unterschiedlichen Prothesengrößen. Bei den drei Vergleichsstudien, welche diese Aufschlüsselung vorgenommen haben, zeigen sich bei den Größen 25 und 27 die niedrigsten Gradienten. Auch in der eigenen Arbeit zeigen sich bei der Größe 27 die niedrigsten Gradienten.

Im folgenden Abschnitt wird der Einfluss der Prothesengröße auf die KÖF diskutiert. Postoperativ erfolgte die Messung oder Berechnung der Klappenöffnungsfläche. Diese ist sowohl wichtig für die Einschätzung der Schwere einer möglichen Stenose als auch für die Berechnung der indexierten KÖF. Die folgende Tabelle zeigt die KÖF's der vorliegenden Arbeit, sowie der Vergleichsstudien postoperativ und beim letzten FU:

Erstautor	EOA (cm ²)- postoperativ	EOAI (cm ² /m ²)- postoperativ	EOA (cm ²)- letztes FU	EOAI (cm ² /m ²)- letztes FU
Repossini ⁵³	1,8±0,3 (1-3 Monate)	1,0±0,1 (1-3 Monate)	1,7±0,3 (1 Jahr)	1,0±0,2 (1 Jahr)
Grubitzsch ³⁷	1,6 ± 0,5	0,9 ± 0,2	1,5±0,4 (3 Jahre)	0,8±0,3 (3 Jahre)
Vorliegende Arbeit	1,7±0,6	0,9±0,3	1,6±0,6 (6,5± 1,9 Jahren)	0,8±0,3 (6,5± 1,9 Jahren)

Tabelle 20: Vergleich der EOA/EOAI jeweils postoperativ zum FU

Erwartungsgemäß zeigt sich direkt postoperativ eine Verbesserung von EOA und EOAI. Auch noch beim letzten FU zeigte sich sowohl in der eigenen Arbeit, als auch in den Arbeiten von Grubitzsch und Repossini weiterhin eine gute mittlere EOA und EOAI^{37,53}. Postoperativ spielt die berechnete indexierte Klappenöffnungsfläche eine große Rolle. Ist die Klappenöffnungsfläche relativ zur Körperoberfläche des einzelnen Patienten zu gering, spricht man vom Patient-Prothesen-Mismatch (PPM)^{95,96}. Das Problem des PPM wurde erstmals von Rahimtoola Ende der siebziger Jahre beschrieben⁹⁵. Damals wurde dieses Phänomen charakterisiert als eine verminderte effektive Prothesenöffnungsfläche im Vergleich zur natürlichen KÖF⁹⁵. Im Jahr 2006 beschäftigte sich eine Arbeitsgruppe um Pibarot ebenfalls sehr ausführlich mit dem Problem des PPM. Sie beschrieben das PPM als eine zu kleine effektive KÖF in Relation zur Körpergröße des Patienten, resultierend in einer physiologisch funktionierenden Klappe mit erhöhten Gradienten. Beschrieben wurde die Graduierung des PPM über die indexierte KÖF. Ist die EOAI <0,65 cm²/m², so wird

von einem schwerem PPM gesprochen. Ein moderates PPM liegt bei Werten zwischen 0,65 und 0,85 cm²/m² und ein leichtes bei Werten der EOAI >0,85 cm²/m² vor⁹⁶. In der Literatur variiert der Prozentsatz von mittlerem PPM's je nach Art des AKE zwischen 20 und 70%, assoziiert mit schlechterer hämodynamischer Funktion, einer verminderten Regression der LVH, erhöhter Anzahl an kardialen Ereignissen, sowie einem schlechteren Überleben. Der Prozentsatz von schwerem PPM variiert dabei zwischen 2 und 11%⁹⁶. Hierbei sind die gerüstlosen Prothesen denen mit Stent überlegen, da der Stent an sich bereits zu einer Verkleinerung der KÖF führt. Ebenso stellt es sich mit dem Nahtring der mechanischen Prothesen dar. U.a. zur Optimierung der Klappenöffnungsfläche wurden gerüstfreie Bioprothesen entwickelt^{62,97}.

Das PPM ist umstritten in der Fachliteratur. Unterschiedliche Arbeiten zeigen beinahe gegensätzliche Ergebnisse. Beispielsweise findet nach jedem erfolgten AKE eine LVH-Regression statt, was an der verbesserten Hämodynamik liegt, weshalb einige Autoren der Überzeugung sind, PPM sei klinisch nicht von Relevanz⁹⁸⁻¹⁰⁰. Mascherbauer et al. fanden heraus, dass ein moderates PPM eine häufige Feststellung nach AKE ist und keinen Einfluss auf das Überleben besteht¹⁰¹. Das ganze Konzept um das PPM wurde von dieser Arbeitsgruppe in Frage gestellt. Auch Hanayama et al. kamen in ihrer Arbeit zu einem ähnlichen Ergebnis¹⁰². Ein weiteres Problem stellt die Berechnung der EOAI dar, wenn es um übergewichtige Patienten geht. Das Gewicht hat maßgeblichen Einfluss auf die Körperoberfläche, was dazu führt, dass bei Patienten mit Adipositas die EOAI kleiner ist als bei normalgewichtigen derselben Größe. Somit wird die Prävalenz und die Schwere eines PPM oft überschätzt bei Adipösen. Es könnte sinnvoller sein, in Zukunft eine andere Methode zur Berechnung der EOAI zu wählen, beispielsweise, indem nur die Körpergröße zur Berechnung verwendet wird oder die fettfreie Masse⁸⁸. Erwähnenswert ist außerdem, dass bis jetzt keine einheitliche Definition von PPM verfasst wurde und weiterhin eine große und offene wissenschaftliche Diskussion besteht, welcher Parameter als Bezug für die Prothesenöffnungsfläche sinnvoll ist. Im Gegensatz zu o.g. Studienergebnissen von Mascherbauer und Hanayama fanden andere Arbeitsgruppen, beispielsweise um Rao, Guo und Dahou, heraus, dass ein postoperatives PPM (hier muss man strenger zwischen „mild“, „moderat“ und „schwer“ unterscheiden) in erhöhter Früh- und Spätletalität resultiert, außerdem kommt es zu einer erhöhten Morbidität¹⁰³⁻¹⁰⁵.

Die folgenden beiden Tabellen zeigen die indexierte KÖF, aufgeteilt auf die verschiedenen Prothesengrößen. Diese blieb in den verschiedenen Arbeiten über den Nachbeobachtungszeitraum stabil.

Prothesengröße	19	21	23	25	27
Postoperative Daten					
Repossini (1-3 Monate) ⁵³	0,91±0,12	0,95±0,14	1,03±0,15	1,09±0,14	1,22±0,19
Heimansohn ⁷⁵	0,4±0,1	0,8±0,3	0,9±0,3	0,9±0,2	1,0±0,3
Vorliegende Arbeit	/	0,71±0,29	0,99±0,32	0,96±0,32	0,88±0,34
Daten beim FU					
Repossini (1 Jahr) ⁵³	0,83±0,19	0,97±0,18	0,98±0,17	1,07±0,13	1,22±0,20
Heimansohn (1 Jahr) ⁷⁵	0,7±0,3	0,8±0,2	0,9±0,2	0,9±0,2	0,9±0,3
Vorliegende Arbeit	/	0,7 ±0,21	0,81 ±0,34	0,81 ±0,23	0,94 ±0,35

Tabelle 21: EOAI postoperativ/beim FU, aufgeteilt auf die Prothesengrößen

Die indexierte KÖF war sowohl in der eigenen Arbeit, als auch in den Arbeiten von Repossini und Heimansohn geringer bei kleinerer Prothesengröße. Über die Jahre zeigte sich die indexierte KÖF relativ konstant^{53,75}. Eine kleinere Prothesengröße führt zwangsweise zu einer geringeren KÖF. Dies zeigen auch o.g. Ergebnisse. Allerdings konnte in einer prospektiv-randomisierten Studie von Dunning et al. gezeigt werden, dass bei gerüstlosen Prothesen die implantierte Prothese signifikant größer ist als bei solchen mit Gerüst⁶³. Auch Walther et al. konnten dies in ihrer Studie zeigen⁶⁸. Insgesamt lässt sich sagen, dass ein PPM möglichst vermieden werden sollte. Ein mildes bis moderates PPM ist ein häufiger postoperativer Befund. Ob sich auch dieses negativ auswirkt, müssen weitere Studien zeigen.

In der vorliegenden Arbeit wurden zur Beurteilung des linksventrikulären Remodeling strukturelle und funktionelle Parameter des linken Ventrikels im Langzeitverlauf untersucht. Die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) ist eine typische Folge von Aortenklappenitien, insbesondere von der AS. Sie stellt eine Adaption an die erhöhten Druckverhältnisse im linken Ventrikel dar. Die LVH ist als unabhängiger Risikofaktor mit einer höheren Inzidenz von kardialen Ereignissen und kardial ausgelösten Tod assoziiert¹⁰⁶. Walther et al. beschrieben bereits 1999 eine Regression der LVH nach jeder Art von AKE, allerdings war die Regression nach AKE mit gerüstfreien Prothesen deutlicher. Dies wird am ehesten auf die bessere Hämodynamik zurückgeführt. Bei unvollständigem Rückgang der LVH wird das Überleben vermindert. Dies könnte damit zusammenhängen, dass weiterhin eine gewisse Obstruktion besteht beispielsweise durch den Stent in der Prothese oder auch durch einen unflexiblen Anulus⁵⁴. Auch Maselli et al. beschrieben 1999 eine komplettere oder zumindest schnellere Regression der LVH nach dem AKE mit Homografts oder gerüstlosen Prothesen. Es wurde vermutet, dass nach jedem AKE der residuelle Gradient über der Prothese der entscheidende Stimulus für die Persistenz oder

inkomplette Regredienz der LVH darstellt. Dieser ist geringer bei Homografts oder gerüstfreien Prothesen¹⁰⁷. Generell zeigte sich bei LVH eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten von postoperativen Komplikationen, wie z.B. ein verlängerter Aufenthalt auf der Intensivstation. Auch das Langzeitüberleben wird beeinträchtigt^{107,108}. In ihrer Meta-Analyse von 2007 bestätigten Kunadian et al., was schon in einzelnen Studien zuvor aufgefallen war: Die linksventrikuläre Massenreduktion ist vor allem in der ersten Zeit nach dem AKE bei Prothesen ohne Gerüst überlegen. Ist der Unterschied nach 6 Monaten noch signifikant, ist dieses Phänomen nach 12 Monaten nicht mehr nachweisbar^{62,109,110}. In der vorliegenden Arbeit zeigten die Parameter LVIDD, LVIDS, LVPWD und IVSD eine Reduktion im Vergleich postoperativ zu einem Jahr bzw. zum Zeitpunkt des Follow-Ups. Nach einem Jahr zeigten sich die Werte sogar noch geringer als zum Zeitpunkt des Follow Ups. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass bei der alternden Kohorte auch weitere Risikofaktoren für eine LVH wie beispielsweise arterielle Hypertonie vorlagen³. Die Beobachtung bezüglich der Verbesserung der o.g. Werte ist im Einklang mit anderen Berichten^{37,53,72-75}.

Auch die LVEF verbesserte sich bei den Patienten der vorliegenden Kohorte, das Ausmaß der Verbesserung war u.a. abhängig vom Ausgangszustand des Patienten. Bei Entlassung betrug sie noch 53% im Mittel, nach einem Jahr 65% und zum Zeitpunkt des Follow-Ups 57% (beides Mittelwerte). Auch andere Studien zeigten ähnliche Ergebnisse. Grubitzsch et al., sowie Iliopoulos et al. berichten über eine zunächst steigende EF, die dann zum finalen Follow-Up erneut absinkt, allerdings noch über der LVEF zum Entlasszeitpunkt liegt^{37,73}. Repossini und seine Arbeitsgruppe berichteten hingegen über einen signifikanten Anstieg der LVEF bis zum finalen Follow-Up⁵³. Das linksventrikuläre Remodeling kann sich über Jahre hinziehen. Letztendlich führt der Rückgang der LVH zu einer verbesserten diastolischen Funktion und einer gesteigerten Auswurfleistung¹⁰⁷. Dieses Ergebnis unterstützen sowohl die eigene Arbeit als auch die Vergleichs-Arbeiten.

Nach der Operation finden eine strukturelle Renormalisierung des linken Ventrikels sowie eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion statt. Die linksventrikulären Parameter verbesserten sich in einem Großteil der Studien signifikant. Für Veränderungen im Langzeitverlauf müssen neben möglicher Prothesendegeneration verschiedene andere Gründe wie z.B. kardiale Begleiterkrankungen in Betracht gezogen werden.

4.5. Limitationen

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, nicht-randomisierte Studie mit der hauptsächlichsten Einschränkung, dass kein Patient nach vordefinierten Kriterien einer spezifischen Behandlung zugeordnet wurde. Andererseits bestand durch Verwendung der Freedom SOLO™ Prothese als im klinischen Alltag am häufigsten implantierte Aortenklappenprothese im Studienzeitraum eine ausreichend große Patientenkohorte, die in den Grenzen einer retrospektiven Studie Interpretationsbias reduziert. Die Langzeitergebnisse sind nicht abschließend, da z.B. nach 10 Jahren nur wenige Patienten zur Verfügung standen. Das relativ hohe Patientenalter wirkt sich hier begrenzend aus. Zusätzlich werden infolge des longitudinalen Studienaufbaus zu einem bestimmten Zeitpunkt immer weniger Patienten als primär eingeschlossen zur Verfügung sein. Fortgesetzte Nachuntersuchungen sind für umfassendere Erkenntnisse bezüglich hämodynamischer Eigenschaften, Haltbarkeit und klinischer Ergebnisse erforderlich. Auf echokardiografische Daten im Langzeitverlauf musste verzichtet werden, wenn die Patienten nicht in der Lage bzw. nicht Willens waren, sich in der Klinik vorzustellen.

5. Quellenverzeichnis

1. Beckmann A, Funkat A-K, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Hekmat K, Schiller W, Gummert JF, Cremer JT. Cardiac Surgery in Germany during 2014: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63:258-269.
2. Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Kochet KC, Mügge A, Schäfers HJ, Flachskampf FA. Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clin Res Cardiol.* 2006;95:620-641.
3. Franke UFW, Wahlers T. Aortenklappenersatz beim älteren Patienten. *Dtsch Medizinische Wochenschrift.* 2005;130:735-740.
4. Bloomfield P. Choice of heart valve prosthesis. *Heart.* 2002;87:583-589.
5. Torn M, Bollen WLEM, van der Meer FJM, van der Wall EE, Rosendaal FR. Risks of Oral Anticoagulant Therapy With Increasing Age. *Arch Intern Med.* 2005;165:1527.
6. El-Hamamsy I, Eryigit Z, Stevens L-M, Sarang Z, George R, Clark L, Melina G, Takkenberg JJ, Yacoub MH. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:524-531.
7. Stanger O, Bleuel I, Gisler F, Göber V, Reineke S, Gahlet B, Aymard T, Englberger L, Carrel T, Tevæarai H. The Freedom Solo pericardial stentless valve: Single-center experience, outcomes, and long-term durability. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150:70-77.
8. Andreas M, Wiedemann D, Seebacher G, Ratha C, Arefa T, Rosenheket R, Heinze G, Eigenbauer E, Simon P, Ruetzler K, Hiesmayr JM, Moritz A, Laufer G, Kocher A. The ross procedure offers excellent survival compared with mechanical aortic valve replacement in a real-world setting. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2014;46:409-414.
9. Müller M. Chirurgie für Studium und Praxis. Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen. Breisach, Medizinische Verlags- u. Informationsdienste, 2016/17. pp 128-133.
10. Herold G. Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln, Verlag Gerd Herold, 2017. pp 152-180.

11. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2012;42:1-44.
12. Skowasch D, Steinmetz M, Nickenig G, Bauriedel G. Is the degeneration of aortic valve bioprostheses similar to that of native aortic valves? Insights into valvular pathology. *Expert Rev Med Devices.* 2006;3:453-462.
13. Christen T, Lerch R, Trindade PT. Die Aortenklappenstenose beim Erwachsenen - Teil 1: Ätiologie, Pathophysiologie und Diagnose. *Schweiz Med Forum.* 2006;6:626-632.
14. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38:2739-2791.
15. Baumgartner H, Walther T. Aortic stenosis. In: *ESC Textb Cardiovasc Med 3e* [Preprint]. 2018 Jul [cited 2018 Jul 28]. Available from: <http://www.oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198784906.001.0001/med-9780198784906>
16. Baumgartner H. Valvular Heart Disease. In: *ESC Textb Cardiovasc Med 3e* [Preprint]. 2017 [cited 2018 Jul 28]. Available from: <https://academic.oup.com/DocumentLibrary/EHJ/SupplementaryData/VHDSection.pdf>
17. Horstkotte D, Piper C. Diagnostik und Therapie der mikrobiell verursachten Endokarditis. *Internist (Berl).* 2008;49:34-42.
18. Al-Nawas B, Block M, Ertl G, Franzen D, Gohlke-Bärwolf C, Herrmann M, Horstkotte D, Kern WV, Kramer HH, Moritz A, Naber CK, Peters G, Plicht B, Wahl G, Werdanet K. Kommentierte Zusammenfassung der Leitlinien der European society of Cardiology zur Infektiösen Endokarditis (Neuaufgabe 2009). *Kardiologie.* 2010;4:285-294.
19. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis:

- utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med.* 1994;96:200-209.
20. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2015;36:3075-3128.
 21. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavaldà J, Gurgui M, Peña C, de Alarcón A, Ruiz J, Vilacosta I, Montejo M, Vallejo N, López-Medrano F, Plata A, López J, Hidalgo-Tenorio C, Gálvez J, Sáez C, Lomas JM, Falcone M, de la Torre J, Martínez-Lacasa X, Pahissa A. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating enterococcus faecalis infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2013;56:1261-1268.
 22. Cavassini M, Eggimann P, Moreillon P, Francioli P. Die infektiöse Endokarditis (Teil 2). *Schweiz Med Forum.* 2002;34:781-788. 02-34-226.pdf/. Accessed March 25, 2018.
 23. Wollersheim LW, Li WW, Bouma BJ, Repossini A, Van Der Meulen J, De Mol BA. Aortic valve replacement with the stentless freedom SOLO bioprosthesis: A systematic review. *Ann Thorac Surg.* 2015;100:1496-1504..
 24. Glauber M, Solinas M, Karimov J. Technique for implant of the stentless aortic valve Freedom Solo. *Multimed Man Cardiothorac Surg MMCTS / Eur Assoc Cardio-Thoracic Surg.* 2007.
 25. Aymard T, Eckstein F, Englberger L, Stalder M, Kadner A, Carrel T. The Sorin Freedom SOLO stentless aortic valve: Technique of implantation and operative results in 109 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 139:775-777.
 26. Repossini A, Kotelnikov I, Bouchikhi R, Torre T, Passaretti B, Parodi O, Arena V. Single-suture line placement of a pericardial stentless valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:1265-1269.
 27. Christ T, Grubitzsch H, Claus B, Heinze G, Dushe S, Konertz W. Hemodynamic behavior of stentless aortic valves in long term follow-up. *J Cardiothorac Surg.* 2014;9:197.
 28. Borowiec JW, Dubiel TW, Hansson H-E, Landelius J, Nyström S-O, Borowiec JW. Pericarbon Pericardial Valve Prosthesis: Midterm Results of the Aortic Valve

- Replacement. *Angiology*. 1998;49:1-11.
29. Konertz WF. Stentless Aortic Xenograft Heart Valves. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2003;11:1-2.
 30. Del Rizzo DF, Goldman BS, Christakis GT, David TE. Hemodynamic benefits of the toronto stentless valve. *J Thorac Cardiovasc Surg Surg Acquir Hear Dis*. 1996;112:1431-1446.
 31. Permanyer E, Ginel A, Muñoz-Guijosa C, Padró JM. The Sorin Freedom SOLO stentless aortic valve: Easier implantation technique with potentially less risk of complications. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2011;40:1263-1264.
 32. Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM, Di Giammarco G, Lapenna D. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg*. 1995;59:398-402.
 33. Beholz S, Claus B, Dushe S, Konertz W. Operative technique and early hemodynamic results with the Freedom Solo valve. *J Heart Valve Dis*. 2006;15:429-432.
 34. Beholz S, Dushe S, Konertz W. Continuous suture technique for freedom stentless valve: reduced crossclamp time. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2006;14:128-133.
 35. Cheitlin MD. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guid). *Circulation*. 2003;108:1146-1162.
 36. Taylor R. Evolution of the continuity equation in the Doppler echocardiographic assessment of the severity of valvular aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 3:326-330.
 37. Grubitzsch H, Wang S, Matschke K, Glauber M, Heimansohn D, Tan E, Francois K, Thalmann M. Clinical and haemodynamic outcomes in 804 patients receiving the Freedom SOLO stentless aortic valve: Results from an international prospective multicentre study. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2015;47:97-104.
 38. Böhmeke T, Schmidt A. Aortenklappenstenose (AS), Aortenklappeninsuffizienz (AI). In: *Checkliste Echokardiographie*. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag, 2008 [cited 2017 Oct 31]. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/807907#/ebook_807907_SL27699216.

39. Wilkenshoff U, Kruck I, Mühr-Wilkenshoff F. Herzklappenerkrankungen. In: Handbuch Der Echokardiografie. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag, 2017 [cited 2017 Oct 31]. Available from:
https://eref.thieme.de/ebooks/1799971#/ebook_1799971_SL70872663.
40. Flachskampf FA. Aufbaukurs. In: Kursbuch Echokardiographie. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag, 2017 [cited 2017 Oct 31]. Available from:
https://eref.thieme.de/ebooks/1773370#/ebook_1773370_SL69911079.
41. Baumgartner H, Hung J Co-Chair, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F Jr, Otto CM. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2017;18:254-275.
42. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. ESC pocket guidelines – Herzklappenerkrankungen. Leitlinien DGK. 2012 [cited 2017 Oct 31]. Available from:
<https://leitlinien.dgk.org/2014/pocket-leitlinie-herzklappenerkrankung/>
43. Khosla T. Quetelet index in diagnosis of anorexia nervosa. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289:497.
44. WHO: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva, World Health Organisation, 1997.
45. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 5:303-11.
46. AHA Medical/Scientific Statement, corp-author. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation*. 1994;90:644–645.
47. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15:816-22.
48. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U.

- Euroscore II. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2012;41:734-745.
49. Holinski S, Claus B, Christ T, Kasperiuonaite R, Konertz W. Overestimation of the operative risk by the EuroSCORE also in high-risk patients undergoing aortic valve replacement with a stentless biological prosthesis. *Heart Surg Forum.* 2010;13:13-6.
 50. 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.
 51. Antunes P. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions: Commentary. *Rev Port Cardiol.* 2008;27:555.
 52. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53:457-481.
 53. Repossini A, Rambaldini M, Lucchetti V, Da Col U, Cesari F, Mignosa C, Picano E, Glauber M. Early clinical and haemodynamic results after aortic valve replacement with the freedom SOLO bioprosthesis (experience of Italian multicenter study). *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2012;41:1104-1110.
 54. Walther T, Falk V, Langebartels G, Krüger M, Bernhardt U, Diegeler A, Gummert J, Autschbach R, Mohr FW. Prospectively randomized evaluation of stentless versus conventional biological aortic valves: impact on early regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1999;100:II6-10.
 55. Collinson J, Henein M, Flather M, Pepper JR, Gibson DG. Valve replacement for aortic stenosis in patients with poor left ventricular function: comparison of early changes with stented and stentless valves. *Circulation.* 1999;100:1-5.
 56. Pibarot P, Dumesnil JG, Jobin J, Cartier P, Honos G, Durand L-G. Hemodynamic and physical performance during maximal exercise in patients with an aortic bioprosthetic valve. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1609-1617.
 57. David TE, Puschmann R, Ivanov J, Bos J, Armstrong S, Feindel CM, Scully HE. Aortic valve replacement with stentless and stented porcine valves: a case-match study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116:236-241.
 58. Westaby S, Horton M, Jin XY, Katsumata T, Ahmed O, Saito S, Li HH, Grunkemeier GL. Survival advantage of stentless aortic bioprostheses. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:785-791.

59. Hvass U, Palatianos GM, Frassani R, Puricelli C, O'Brien M. Multicenter study of stentless valve replacement in the small aortic root. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117:267-272.
60. Borger MA, Carson SM, Ivanov J, Rao V, Scully HE, Feindel CM, David TE. Stentless aortic valves are hemodynamically superior to stented valves during mid-term follow-up: A large retrospective study. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:2180-2185.
61. Gulbins H, Reichenspurner H. Which patients benefit from stentless aortic valve replacement? *Ann Thorac Surg.* 2009;88:2061-2068.
62. Kunadian B, Vijayalakshmi K, Thornley AR, de Belder MA, Hunter S, Kendall S, Graham R, Stewart M, Thambyrajah J, Dunning J. Meta-Analysis of Valve Hemodynamics and Left Ventricular Mass Regression for Stentless Versus Stented Aortic Valves. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:73-78.
63. Dunning J, Graham RJ, Thambyrajah J, Stewart MJ, Kendall SWH, Hunter S. Stentless vs. stented aortic valve bioprostheses: A prospective randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2007;28:2369-2374.
64. Bové T, Van Belleghem Y, François K, Caes F, Van Overbeke H, Van Nooten G. Stentless and stented aortic valve replacement in elderly patients: factors affecting midterm clinical and hemodynamical outcome. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2006;30:706-713.
65. Totaro P, Degno N, Zaidi A, Youhana A, Argano V. Carpentier-Edwards PERIMOUNT Magna bioprosthesis: A stented valve with stentless performance? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:1668-1674.
66. Kobayashi J. Stentless aortic valve replacement: An update. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:345-351.
67. Santini F, Bertolini P, Montalbano G, Vecchi B, Pessotto R, Prioli A, Mazzucco A. Hancock versus stentless bioprosthesis for aortic valve replacement in patients older than 75 years. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:99-103.
68. Jin XY, Westaby S. Pericardial and porcine stentless aortic valves: are they hemodynamically different? *Ann Thorac Surg.* 2001;71:311-4.
69. 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;14:623-629.
70. Ganapathi AM, Englum BR, Keenan JE, Schechter MA, Wang H, Smith PK, Glower DD1, Hughes GC. Long-Term Survival After Bovine Pericardial Versus Porcine Stented Bioprosthetic Aortic Valve Replacement: Does Valve Choice Matter? *Ann Thorac Surg.* 2015;100:550-558.
 71. Chambers JB, Rajani R, Parkin D, Rimington HM, Blauth CI, Venn GE, Young CP, Roxburgh JC. Bovine pericardial versus porcine stented replacement aortic valves: Early results of a randomized comparison of the Perimount and the Mosaic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136:1142–1148.
 72. Altintas G, Diken AI, Hanedan O, Yurdakok O, Ozyalcin S, Kucuker SA, Ozatik MA. The Sorin Freedom SOLO stentless tissue valve: early outcomes after aortic valve replacement. *Tex Hear Inst J.* 2013;40:50-55.
 73. Iliopoulos DC, Deveja AR, Androutsopoulou V, Filias V, Kastelanos E, Satratzemis V, Khalpey Z, Koudoumas D. Single-center experience using the Freedom SOLO aortic bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146:96-102.
 74. Thalmann M, Kaiblinger J, Krausler R, Pisarik H, Veit F, Taheri N, Kornigg K, Dinges C, Grabenwöger M, Stanger O. Clinical experience with the freedom solo stentless aortic valve in 277 consecutive patients. *Ann Thorac Surg.* 2014;98:1301-1307.
 75. Heimansohn D, Roselli EE, Thourani VH, Wang S, Voisine P, Ye J, Dabir R, Moon M. North american trial results at 1 year with the sorin freedom solo pericardial aortic valve. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2016;49:493-499.
 76. Jin XY, Gibson DG, Yacoub MH, Pepper JR. Perioperative assessment of aortic homograft, Toronto stentless valve, and stented valve in the aortic position. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:395-401.
 77. Tarzia V, Bottio T, Buratto E, Spiezia L, Simioni P, Gerosa G. Freedom Solo Stentless Aortic Valve: Quantitative and Qualitative Assessment of Thrombocytopenia. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:1935.
 78. Repossini A, Fischlein T, Santarpino G, Schäfer C, Claus B, Passaretti B, Di Bacco L, Giroletti L, Bisleri G, Muneretto C, Grubitzsch H. Pericardial Stentless Valve for Aortic

- Valve Replacement: Long-Term Results. *Ann Thorac Surg.* 2016;102:1956-1965.
79. Bertolini P, Luciani GB, Vecchi B, Pugliese P, Mazzucco A. Aortic Valve Replacement With the Biocor PSB Stentless Xenograft. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:425-430.
 80. Jin XY, Ratnatunga C, Pillai R. Performance of Edwards prima stentless aortic valve over eight years. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;13:163-167.
 81. Luciani GB, Santini F, Auriemma S, Barozzi L, Bertolini P, Mazzucco A. Long-term results after aortic valve replacement with the Biocor PSB stentless xenograft in the elderly. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:306-10.
 82. 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;13:168-172.
 83. Yun KL, Sintek CF, Fletcher AD, Pfeffer TA, Kochamba GS, Hyde MR, Torpoco JO, Khonsari S. Aortic valve replacement with the freestyle stentless bioprosthesis: five-year experience. *Circulation.* 1999;100:17-23.
 84. Amabile N, Bical OM, Azmoun A, Ramadan R, Nottin R, Deleuze PH. Long-term results of Freestyle stentless bioprosthesis in the aortic position: A single-center prospective cohort of 500 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:1903-1911.
 85. Bach DS, Kon ND, Dumesnil JG, Sintek CF, Doty DB. Ten-year outcome after aortic valve replacement with the freestyle stentless bioprosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:480-487.
 86. Blauwet LA, Miller FA. Echocardiographic Assessment of Prosthetic Heart Valves. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;57:100-110.
 87. Glaser N, Franco-Cereceda A, Sartipy U. Late haemodynamic performance and survival after aortic valve replacement with the Mosaic bioprosthesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;19:756-762.
 88. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchanino H, Vahanian A, Modine T, Lancellotti P, Sondergaard L, Ludman PF, Tamburino C, Piazza N, Hancock J, Mehilli J, Byrne RA, Baumbach A, Kappetein AP, Windecker S, Bax J, Haude M. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the

- European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2017;38:3382-3390.
89. Dellgren G, David TE, Raanani E, Armstrong S, Ivanov J, Rakowski H. Late hemodynamic and clinical outcomes of aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards perimount pericardial bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:146-154.
 90. David TE, Armstrong S, Maganti M. Hancock II bioprosthesis for aortic valve replacement: The gold standard of bioprosthetic valves durability? *Ann Thorac Surg*. 2010;90:775-781.
 91. Chan V, Kulik A, Tran A, Hendry P, Masters R, Mesana TG, Ruel M. Long-term clinical and hemodynamic performance of the hancock II versus the perimount aortic bioprostheses. *Circulation*. 2010;122:10-17.
 92. Burgazli KM, Mericililer M, Erenturk S, Polat ZP, Atmaca N. Early postoperative hemodynamic performances of stented versus stentless aortic xenografts in aortic valve replacement in elderly patients: A comparative study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:1894-1900.
 93. Casali G, Auriemma S, Santini F, Mazzucco A, Luciani GB. Survival after stentless and stented xenograft aortic valve replacement: a concurrent, case-match trial. *Ital Heart J*. 2004;5:282-289.
 94. Grigg L, Fulop J, Daniel L, Weisel R, Rakowski H. Doppler echocardiography assessment of prosthetic heart valves. *Echocardiography*. 1990;7:97-114.
 95. Rahimtoola SH. The Problem of Valve Prosthesis-Patient Mismatch. *Circulation*. 1978;58:20-25.
 96. Pibarot P. Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart*. 2006;92:1022-1029.
 97. Yun KL, Jamieson WR, Khonsari S, Burr LH, Munro AI, Sintek CF. Prosthesis-patient mismatch: hemodynamic comparison of stented and stentless aortic valves. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;11:98-102.
 98. Koch CG, Khandwala F, Estafanous FG, Loop FD, Blackstone EH. Impact of prosthesis-

- patient size on functional recovery after aortic valve replacement. *Circulation*. 2005;111:3221-3229.
99. Frapier JM, Rouvière P, Razcka F, Aymard T, Albat B, Chaptal PA. Influence of patient-prosthesis mismatch on long-term results after aortic valve replacement with a stented bioprosthesis. *J Heart Valve Dis*. 2002;11:543-551.
 100. Medalion B, Blackstone EH, Lytle BW, White J, Arnold JH, Cosgrove DM. Aortic valve replacement: Is valve size important? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119:963-974.
 101. Mascherbauer J, Rosenhek R, Fuchs C, Pernicka E, Klaar U, Scholten C, Heger M, Wollenek G, Maurer G, Baumgartner H. Moderate patient-prosthesis mismatch after valve replacement for severe aortic stenosis has no impact on short-term and long-term mortality. *Heart*. 2008;94:1639-1645.
 102. Hanayama N, Christakis GT, Mallidi HR, Joyner CD, Fremes SE, Morgan CD, Mitoff PR, Goldman BS. Patient prosthesis mismatch is rare after aortic valve replacement: valve size may be irrelevant. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:1822-9.
 103. Rao V, Jamieson WR, Ivanov J, Armstrong S, David TE. Prosthesis-patient mismatch affects survival after aortic valve replacement. *Circulation*. 2000;102:5-9.
 104. Guo L, Zheng J, Chen L, Li R, Ma L, Ni Y, Zhao H. Impact of prosthesis-patient mismatch on short-term outcomes after aortic valve replacement: a retrospective analysis in East China. *J Cardiothorac Surg*. 2017;12:42.
 105. Dahou A, Mahjoub H, Pibarot P. Prosthesis-Patient Mismatch After Aortic Valve Replacement. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2016;18:67.
 106. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *New Engl J Med*. 1990;19.
 107. Maselli D, Pizio R, Bruno LP, Di Bella I, De Gasperis C. Left ventricular mass reduction after aortic valve replacement: homografts, stentless and stented valves. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:966-971.
 108. Mehta RH, Bruckman D, Das S, Tsai T, Russman P, Karavite D, Monaghan H, Sonnad S, Shea MJ, Eagle KA, Deeb GM. Implications of increased left ventricular mass index on in-hospital outcomes in patients undergoing aortic valve surgery. *J Thorac Cardiovasc*

Surg. 2001;122:919-928.

109. Doss M, Martens S, Wood JP, Aybek T, Kleine P, Wimmer Greinecker G, Moritz A. Performance of stentless versus stented aortic valve bioprostheses in the elderly patient: a prospective randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23:299-304.
110. Cohen G, Christakis GT, Joyner CD, Morgan CD, Tamariz M, Hanayama N, Mallidi H, Szalai JP, Katic M, Rao V, Fremes SE, Goldman BS. Are stentless valves hemodynamically superior to stented valves? A prospective randomized trial. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:767-75.

6. Anhang

6.1. Erklärung zur Selbständigkeit

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christina Barbara Zielinski, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchungen zum AKE mit gerüstfreier Perikardprothese: Klinische und hämodynamische (Langzeit-) Ergebnisse mit der Freedom SOLO Prothese in 282 Patienten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Christina Barbara Zielinski (Geburtsname: Schäfer) hatte folgenden Anteil an den aufgeführten Publikationen:

Publikation 1:

Christ T, Claus B, Zielinski C, Falk V, Grubitzsch H. Long-Term Outcome of the Sorin Freedom SOLO Stentless Aortic Valve. J Heart Valve Dis. 2016;25:679-684.

Beitrag im Einzelnen:

- Erhebung bzw. Zusammenstellung von klinischen Primärdaten; daraus sind Tabelle I und II erstellt worden
- Erhebung und Zusammenstellung der klinischen Daten der Nachbeobachtung; daraus sind Abbildung 1 und 2 erstellt worden.

Publikation 2:

Repossini A, Fischlein T, Santarpino G, Schäfer C, Claus B, Passaretti B, Di Bacco L, Giroletti L, Bisleri G, Muneretto C, Grubitzsch H. Pericardial Stentless Valve for Aortic Valve Replacement: Long-Term Results. Ann Thorac Surg. 2016;102:1956-1965.

Beitrag im Einzelnen:

- Erhebung und Zusammenstellung der Primärdaten der Berliner Kohorte für diese multizentrische Studie
- Erhebung und Zusammenstellung der klinischen Daten der Nachbeobachtung der Berliner Kohorte für diese multizentrische Studie.

Publikation 3:

Repossini A, Di Bacco L, Passaretti B, Grubitzsch H, Schäfer C, Claus B, Giroletti L, Folliguet T, Bisleri G, Fischlein T, Santarpino G, Di Bartolomeo R, Laborde F, Muneretto C. Early

hemodynamics and clinical outcomes of isolated aortic valve replacement with stentless or transcatheter valve in intermediate-risk patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017;153:549-558.

Beitrag im Einzelnen:

- Erhebung und Zusammenstellung der Primärdaten der konventionell operierten Patienten der Berliner Kohorte dieser multizentrischen Studie
- Erhebung und Zusammenstellung der klinischen Daten der Nachbeobachtung der konventionell operierten Patienten der Berliner Kohorte dieser multizentrischen Studie.

Publikation 4:

Christ T, Holinski S, Zhigalov K, Zielinski CB, Grubitzsch H. Hemodynamics of Pericardial Aortic Valves: Contemporary Stented versus Stentless Valves in a Matched Comparison. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2017;23:298-303.

Beitrag im Einzelnen:

- Erhebung bzw. Zusammenstellung von klinischen Primärdaten; die in die Tabellen 2-4 einfließen.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

6.2. Lebenslauf

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

6.3. Publikationsliste

Publikation 1:

Christ T, Claus B, Zielinski C, Falk V, Grubitzsch H. Long-Term Outcome of the Sorin Freedom SOLO Stentless Aortic Valve. *J Heart Valve Dis.* 2016;25:679-684.

Publikation 2:

Repossini A, Fischlein T, Santarpino G, Schäfer C, Claus B, Passaretti B, Di Bacco L, Giroletti L, Bisleri G, Muneretto C, Grubitzsch H. Pericardial Stentless Valve for Aortic Valve Replacement: Long-Term Results. *Ann Thorac Surg.* 2016;102:1956-1965.

Publikation 3:

Repossini A, Di Bacco L, Passaretti B, Grubitzsch H, Schäfer C, Claus B, Giroletti L, Folliguet T, Bisleri G, Fischlein T, Santarpino G, Di Bartolomeo R, Laborde F, Muneretto C. Early hemodynamics and clinical outcomes of isolated aortic valve replacement with stentless or transcatheter valve in intermediate-risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153:549-558.

Publikation 4:

Christ T, Holinski S, Zhigalov K, Zielinski CB, Grubitzsch H. Hemodynamics of Pericardial Aortic Valves: Contemporary Stented versus Stentless Valves in a Matched Comparison. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;23:298-303.

Publikation 5:

Brandl A, Zielinski CB, Raue W, Pratschke J, Rau B. Peritoneal metastases of rare carcinomas treated with cytoreductive surgery and HIPEC - A single center case series. *Ann Med Surg.* 2017;22:7-11.

Publikation 6:

Brandl A, Schäfer CB, Rau B. Peritoneal Metastasis of Retroperitoneal Tumors. In: Canbay E. *Unusual Cases in Peritoneal Surface Malignancies.* Berlin, Springer Verlag, 2017.

6.4. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. H. Grubitzsch für die freundliche Überlassung des Themas und die umfassende Betreuung. Seine Ratschläge und sein Fachwissen haben mir oft weitergeholfen und so konnte auch dank seiner Unterstützung diese Arbeit entstehen.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. T. Christ und Herrn Dr. med. Claus, zunächst für die Erstellung der Echokardiographien, weiterhin für die Anleitung bei der Einarbeitung in das Programm SPSS. Ihre konstruktive Kritik hat mich stets weitergebracht.

Besonders dankbar bin ich auch meinen Eltern, Jutta und Rudolf Schäfer, meiner Schwester Simone Schäfer, sowie meinem Ehemann Krzysztof Zielinski für die stetige Unterstützung während des Studiums und die Motivation während meiner Dissertation.