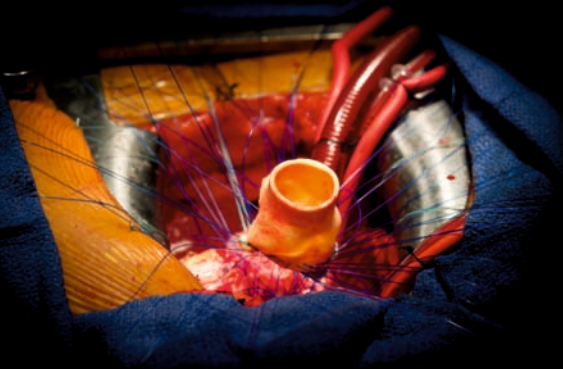


**Michael Hubert Richter**

---

Ursachen und Techniken der Reoperation  
nach Stentless-Prothesen - Langzeit-Analyse



**INAUGURALDISSERTATION** zur Erlangung des Grades eines **Doktors der Medizin**  
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



*edition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2012

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2012

© 2012 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

# **Ursachen und Techniken der Reoperation nach Stentless-Prothesen - Langzeit-Analyse**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

**Michael Hubert Richter**

aus Kaufbeuren

Gießen (2012)

Aus der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie  
der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH

Standort Gießen

Direktor: Prof. Dr. A. Böning

Gutachter: Prof. Dr. A. Böning

Gutachter: Prof. Dr. C. Hamm

Tag der Disputation: 06.12.2012

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Pathologie der Aortenklappe und Indikationen zum Aortenklappenersatz</b> .....	<b>1</b>
1.1.1. Aortenstenose (AS).....	1
1.1.2. Aorteninsuffizienz (AI).....	4
<b>1.2. Operative Therapie von Aortenvitien</b> .....	<b>7</b>
1.2.1. Geschichte des Aortenklappenersatzes (AKE).....	7
1.2.2. Mechanische Klappen.....	9
1.2.3. Homografts.....	9
1.2.4. Biologische Klappen .....	10
1.2.5. Aortenklappenrekonstruktion (AKR) .....	13
<b>1.3. Entwicklung der verschiedenen stentless Prothesen</b> .....	<b>14</b>
<b>1.4. Ziel der Studie</b> .....	<b>15</b>
<b>2. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1. Verwendete Fragebögen</b> .....	<b>16</b>
2.1.1. Fragebogen des Herzzentrums Lahr .....	16
2.1.2. Nottingham Health Profile (NHP) .....	16
<b>2.2. Datenerfassung</b> .....	<b>17</b>
2.2.1. Übernahme der vorhandenen Datamart-Datenbank .....	17
2.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien der Datenbank.....	17
2.2.3. Erstellung und Durchführung des Follow-Up .....	18
2.2.4. Struktur der endgültigen Datenbank .....	20
<b>2.3. Statistische Analyse</b> .....	<b>21</b>
<b>2.4. Genehmigung durch die Ethikkommissionen</b> .....	<b>21</b>
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	<b>22</b>
<b>3.1. Analyse des Patientenkollektivs und der durchgeführten Aortenklappenoperationen</b> .....	<b>22</b>
<b>3.2. Indikationen, Ursachen und Dringlichkeit der Freestyle-Reoperationen</b> .....	<b>25</b>
<b>3.3. Techniken der Reoperation ungestenteter Aortenklappen</b> .....	<b>28</b>
<b>3.4. Vergleich des operativen Aufwandes mit Reoperationen gestenteter Bioklappen</b> .....	<b>28</b>
3.4.1. Vergleich der Patientenkollektive .....	28
3.4.2. Operationstechnische Unterschiede .....	30
3.4.3. Unterschiede peri- und postoperativer Parameter .....	31
3.4.4. Sterblichkeit nach Reoperation .....	33

3.5. Vergleich der postoperativen Lebensqualität von Freestyle und gestentet reoperierten Patienten .....	37
4. DISKUSSION .....	40
4.1. Auswahl der untersuchten Klappe .....	40
4.2. Mortalität.....	41
4.3. Morbidität und Komplikationen.....	43
4.4. Lebensqualität .....	44
4.5. Schlussfolgerung, Limitierungen und Ausblick.....	45
5. ZUSAMMENFASSUNG .....	46
6. SUMMARY.....	48
7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	50
8. BILDERVERZEICHNIS .....	52
9. LITERATURVERZEICHNIS .....	53
10. ANHANG .....	59
10.1. Tabellen und Dokumente .....	59
10.2. Erklärung zur Dissertation.....	62
10.3. Danksagung .....	63

# 1. Einleitung

Seit 20 Jahren werden ungestentete biologische Aortenklappenprothesen in der Therapie von Aortenvitien eingesetzt.

Trotz der bekanntermaßen sehr guten Langzeitergebnisse kommt es unvermeidlich zu notwendigen Reoperationen. Viele Operateure befürchten immer noch, dass diese im Vergleich zu Reoperationen gestenteter Bioklappen schwieriger und mit erhöhtem operativem Aufwand durchzuführen sind. [15, 20, 54]

Diese Studie soll anhand der am MediClin Herzzentrum Lahr/Baden im Zeitraum von 1996 – 2006 reoperierten ungestenteten biologischen Herzklappen untersuchen, ob die obige Befürchtung zutrifft oder ob ungestentete Herzklappen mit ähnlichen operativen Anforderungen und vergleichbarem Risikopotential reoperiert werden können wie gestentete Bioklappen.

## 1.1. Pathologie der Aortenklappe und Indikationen zum Aortenklappenersatz

Die beiden häufigsten Ursachen für einen Aortenklappenersatz sind die Aorten(klappen)stenose (AS) und die Aorten(klappen)insuffizienz (AI).

Sie können als isolierte Veränderung oder kombiniert mit einem Vitium der anderen Klappen auftreten.

Weitere Gründe sind eine konservativ nicht beherrschbare Endokarditis, Emboliegefahr durch Verkalkungen und durch eine bereits implantierte Prothese verursachte Probleme (rezidivierende Embolien trotz Antikoagulation, Prothesendysfunktion). [1]

### 1.1.1. Aortenstenose (AS)

Die valvuläre Aortenstenose ist in den AWMF-Leitlinien definiert als eine „Verengung des linksventrikulären Ausflusses im Bereich der Klappe“.

Hauptursache bei Erwachsenen ist die Kalzifizierung einer normalen oder bikuspid angelegten Aortenklappe. Weitere Ursachen sind rheumatische Veränderungen (oft Mitbeteiligung der Mitralklappe), Verklebung der Segel nach einer Endokarditis und vor allem bei Kindern kongenitale Anomalien. [1, 13, 36, 49]

Die Patienten stellen sich häufig vor mit

1. Müdigkeit
2. Belastungsdyspnoe
3. Schwindel
4. Synkopen
5. pektanginösen Beschwerden
6. Orthopnoe
7. Lungenstauung (bei Dekompensation)

Es ist allerdings zu beachten, dass Patienten trotz höhergradiger Stenose lange Zeit asymptomatisch sein können. [36]

Bei der klinischen Untersuchung lassen sich bereits **palpatorisch** erste Anzeichen auf eine AS erkennen. So zeigt sich ein *Pulsus tardus et parvus* („spät und klein“), ein tastbares Schwirren über den Karotiden und bei bereits erfolgter linksventrikulärer Hypertrophie ein hebender, verbreiteter Herzspitzenstoß.

**Auskultatorisch** lässt sich das typische spindelförmige systolische Geräusch im 2. ICR (Interkostalraum) rechts parasternal mit Fortleitung in die Karotiden hören.

Die AS an sich ist im **EKG** zwar nicht sichtbar, jedoch lässt sich in späteren Stadien die durch den erhöhten Widerstand ausgelöste Hypertrophie des linken Ventrikels im EKG darstellen. Es zeigt sich ein Linkslagetyp mit positivem Sokolow-Lyon-Index ( $S_{V_1} + R_{V_5}$  oder  $V_6 > 3,5$  mV) sowie als Ausdruck der Druckbelastung linkspräkordial ( $V_{4-6}$ ) T-Negativierungen und deszendierende ST-Strecken in den Ableitungen I, aVL,  $V_5$  und  $V_6$ .

**Echokardiographisch** lässt sich im B-Mode vorrangig die Hypertrophie des linken Ventrikels darstellen. Eventuelle Verkalkungen der Klappe erscheinen als helle, echoreiche Signale. Im M-Mode lässt sich die Bewegung der Klappensegel beobachten und die Öffnungsfläche berechnen. Mittels CW-Doppler und Duplex kann der Jet (beschleunigter Blutfluss durch die verkleinerte Öffnung) sichtbar gemacht und seine Geschwindigkeit gemessen sowie der Gradient über der Klappe berechnet werden.

Mittels der echokardiographischen Daten wird die AS nach den ACC/AHA-Guidelines in drei Schweregrade eingeteilt. (Tabelle 1.1.1) [12, 53]

**Tabelle 1.1.1: Einteilung der Aortenstenose nach den ACC/AHA - Guidelines 2008**

	leicht	mittel	schwer
Klappenöffnungsfläche [cm <sup>2</sup> ]	> 1,5	1,0 – 1,5	< 1,0
Klappenöffnungsflächenindex [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]			< 0,6
mittlerer Gradient [mmHg]	< 25	25 - 40	> 40
oder			
Jet-Geschwindigkeit [m/s]	< 3	3 - 4	> 4

Ob im Einzelfall die **Indikation** für einen operativen Ersatz der stenosierten Klappe gestellt wird, hängt vorrangig von den beiden Faktoren Symptomatik und Schweregrad ab. [1, 13]

Die Indikation zum Klappenersatz **muss** gestellt werden bei:

1. Symptomatischen Patienten mit schwerer AS
2. Patienten mit schwerer AS und der Notwendigkeit einer Operation an den Koronargefäßen, der Aorta oder anderen Herzklappen
3. Patienten mit schwerer AS und linksventrikulärer Dysfunktion (Ejektionsfraktion (EF) < 0,5)

Die Indikation zum Klappenersatz ist **sinnvoll** bei:

4. Patienten mit mittlerer AS und der Notwendigkeit einer Operation an den Koronargefäßen, der Aorta oder anderen Herzklappen

Die Indikation zum Klappenersatz **kann** gestellt werden bei:

5. Asymptomatischen Patienten mit schwerer AS und Symptomen unter Belastung
6. Asymptomatischen Erwachsenen mit schwerer AS und einer hohen Wahrscheinlichkeit für rasche Progredienz
7. Patienten mit leichter AS aber hoher Wahrscheinlichkeit für rasche Verschlechterung (mittlere bis schwere Verkalkungen), im Rahmen einer Koronarbybypassoperation
8. Asymptomatische Patienten mit extrem schwerer AS (KÖF < 0,6cm<sup>2</sup>, mittl. Gradient > 60mmHg, Jetgeschwindigkeit > 5 m/s) und erwarteter operativer Mortalität < 1%

(Einteilung nach [13])

### 1.1.2. Aorteninsuffizienz (AI)

Die Aorteninsuffizienz wird durch einen diastolischen Reflux durch die nicht vollständig geschlossene Klappe definiert.

Man unterscheidet dabei zwischen einer *chronischen*, sich über viele Jahre entwickelnden, und einer *akuten* AI.

Die häufigste Ursache der *chronischen* Form ist eine idiopathische Aufweitung der Aortenwurzel mit Aufdehnung des Klappenringes und daraus folgendem inkompletten Klappenschluss. Weitere Ursachen sind angeborene Veränderungen (bikuspide Klappe), rheumatische Erkrankungen, Endokarditis, systemische Hypertonie, Bindegewebsschwächen (Marfan-, Ehlers-Danlos-Syndrom), syphilitische Aortitis und paravalvuläre Lecks bereits implantierter Prothesen.

Eine akute AI entsteht meist durch eine bakterielle Endokarditis oder eine Aortendissektion, seltener durch paravalvuläre Lecks oder durch Traumen. [13, 36, 49]

Klinische Symptome einer **chronischen Aorteninsuffizienz** sind

1. Palpitationen
2. verminderte Leistungsfähigkeit
3. Belastungsdyspnoe
4. Angina pectoris
5. Lungenstauung (nach Erschöpfung der Kompensationsmechanismen)

Wie die Aortenstenose kann die *chronische* Aorteninsuffizienz über Jahrzehnte asymptomatisch und damit unentdeckt bleiben. Diagnosen in Anfangsstadien sind daher meistens Zufallsbefunde im Rahmen einer anderweitig erforderlichen klinischen Untersuchung.

Bereits **inspektorisch** können sichtbar pulsierende Gefäße vor allem im Schläfen- und Halsbereich auffallen.

Das **palpatorische** Leitsymptom ist der sogenannte „Wasserhammer-Puls“ (*Pulsus celer et altus* – „früh und hoch“), was sich bei der Blutdruckmessung in einer großen Blutdruckamplitude widerspiegelt.

Je nach Kompensationsgrad des Herzens ist der Herzspitzenstoß hyperdynam, verbreitert und nach links unten verlagert.

**Auskultatorisch** hört man ein diastolisches Decrescendo-Geräusch mit Punctum maximum über dem Erb-Punkt (3. ICR links parasternal).

Im **EKG** zeigt sich wie bei der AS das Korrelat der reflektorischen Linksherzhypertrophie.

Die **Echokardiographie** dient zum endgültigen Nachweis der Klappeninsuffizienz.

Im B-Mode ist der vergrößerte Ventrikel und die hypertrophierte Muskulatur, im Doppeler/Duplex der diastolische Rückfluss sichtbar.

Die Rückflussfraktion kann zur Bestimmung des Schweregrades berechnet werden.

Der **Linksherzkatheter** bietet eine alternative Möglichkeit zur Quantifizierung des Rückflusses und der Herzfunktion.

Die **akute Aorteninsuffizienz** äußert sich klinisch durch

1. rasch entwickelnde Linksherzinsuffizienz
2. Lungenstauung
3. hochgradige Dyspnoe
4. Orthopnoe
5. kardiogenen Schock (Maximalbild)

Die Kompensationsmechanismen des Herzens können wegen der raschen Entwicklung nicht greifen, so dass eine sofortige Symptomatik die Folge ist.

Viele der **klinischen Befunde** einer chronischen sind bei einer akuten AI nicht vorhanden. Am ehesten lassen sich eine Tachykardie, Hypotonie und Zeichen der Ursache wie Ischämie der Extremitäten bei Aortendissektion oder Fieber bei Endokarditis feststellen.

Im **Röntgen-Thorax** zeigen sich eine normale Herzsilhouette und deutliche Zeichen der Lungenstauung.

Die **Echokardiographie** ist hier das wichtigste diagnostische Verfahren.

Der linke Ventrikel ist normal groß aber hyperdynam, ein typischer Befund ist der vorzeitige Schluss der Mitralklappe.

Das Herzecho dient des Weiteren zum Nachweis der Ursache, da sowohl eine Aortendissektion wie auch eine Endokarditis mit Vegetationen gut dargestellt werden können. Bei Unsicherheiten kann die Untersuchung um ein **TEE** erweitert werden.

Auf Grundlage der echokardiographisch oder mittels Katheter bestimmten Rückflussfraktion lässt sich die Aorteninsuffizienz nach den ACC/AHA-Guidelines in 3 Schweregrade einteilen (Tabelle 1.1.2). [12, 53]

**Tabelle 1.1.2: Quantitative Einteilung der Aorteninsuffiz. nach den ACC/AHA-Guidelines 2008**

	leicht	mittel	schwer
Rückflussvolumen [ml/Schlag]	< 30	30 -59	> 60
Rückflussfraktion [%]	< 30	30 - 49	> 50
Rückflussöffnung [cm <sup>2</sup> ]	< 0,1	0,1 - 0,29	> 0,3

Die Indikation zum Klappenersatz **muss** gestellt werden bei:

1. Symptomatischen Patienten mit schwerer AI
2. Asymptomatischen Patienten mit chronischer schwerer AI und linksventrikulärer Dysfunktion (Ejektionsfraktion (EF) < 50%)
3. Patienten mit chronischer schwerer AI und der Notwendigkeit einer Operation an den Koronargefäßen, der Aorta oder anderen Herzklappen

Die Indikation zum Klappenersatz ist **sinnvoll** bei:

4. Asymptomatischen Patienten mit schwerer AI und normaler linksventrikulärer Funktion (EF > 50%) aber schwerer linksventrikulärer Dilatation (LVEDD > 75mm oder LVESD > 55mm)

Die Indikation zum Klappenersatz **kann** gestellt werden bei:

5. Patienten mit chronischer mittlerer AI und der Notwendigkeit einer Operation an den Koronargefäßen oder der Aorta ascendens
6. Asymptomatischen Patienten mit schwerer AI und normaler linksventrikulärer Funktion (EF > 50%) sowie linksventrikulärer Dilatation (LVEDD > 70mm oder LVESD > 50mm) wenn deren Verschlechterung absehbar ist oder die Belastungsfähigkeit abnimmt

(Einteilung nach [13])

## 1.2. Operative Therapie von Aortenvitien

In den letzten Jahrzehnten entwickelten sich drei verschiedene Richtungen des Aortenklappenersatzes. Mechanische Klappen, Homografts und Bioklappen mit ihren jeweiligen Unterarten haben ganz spezifische Vor- und Nachteile (Anhang 1). Bis heute ist es noch nicht gelungen die „perfekte“ Herzklappe zu entwickeln. Deshalb ist bei jedem Patienten eine individuelle Abwägung des zu implantierenden Klappentyps notwendig.

### 1.2.1. Geschichte des Aortenklappenersatzes (AKE)

Obwohl anatomisch präzise Zeichnungen des Herzens und seiner Klappen schon von Leonardo da Vinci existieren, beginnt der Siegeszug der Herzklappenchirurgie erst Mitte des 20. Jahrhunderts. 1952 implantierte *Hufnagel* noch vor Einführung der extrakorporalen Zirkulation die erste Kunststoffklappe im absteigenden Teil der thorakalen Aorta. [37]



**Bild 1.2.1: Erste künstliche Herzklappe der Welt von Hufnagl 1952 [55]**

Der erste richtige Aortenklappenersatz mittels einer Kugelprothese wurde 1960 von *Harken* durchgeführt und 1962 publiziert. [35] Bereits zwei Jahre später wurde von *Ross* das erste Homograft-Implantat eingesetzt und bis 1967 zur Ross-OP mit Transposition der Pulmonalklappe in die Aortenposition weiterentwickelt. [51]

Nur fünf Jahre nach *Harkens* Premierien-OP wurde neben mechanischer Klappe und Homograft bereits die dritte Art von Aortenklappenprothesen eingeführt. *Binet* implantierte mit einer formalinfixierten Schweineklappe das erste Heterograft. [10]

*O'Brien* folgte ein Jahr später und baute bis 1967 die erste Klappenbank der Welt auf. [48]

Bereits 1968 wurde von *Carpentier* das bis heute genutzte Verfahren der Fixation mittels Glutaraldehyd zum ersten Mal verwendet.

*Ionescu* setzte 1971 erstmals eine aus Rinderperikard hergestellte Bioklappe ein und erweiterte damit die Auswahlpalette der Heterografts. [39]

Neben der Einführung der biologischen Klappen wurden auch die mechanischen weiterentwickelt. Da sich bei der Kugelprothese der Käfig mit Kugel mittig im Ausflusstrakt befand, ergab sich eine erhöhte Belastung des Herzens mit gesteigertem Sauerstoffbedarf sowie eine starke Thrombogenität. Im Laufe der Suche nach einer Klappe mit offenerem Durchflusstrakt wurde 1969 die Kippscheibenprothese und 1977 die Doppelflügelklappe eingeführt. [11, 47]

Die nächste große Neuerung im Bereich der Bioklappen entstand Ende der 1980er Jahre, als *David* die erste nicht gestentete (stentless) Schweineklappe entwickelte und seine klinischen Ergebnisse über deren Verwendung 1990 veröffentlichte. [19]

Zur Entwicklung der stentless Klappen hatte eine durch Klappendegeneration verursachte begrenzte Lebensdauer der bisher verwendeten gestenteten Bioklappen sowie deren vergleichbar schlechte Hämodynamik bei kleinem Aortendurchmesser geführt. [24]

Der von St. Jude Medical seit 1991 als Toronto SPV (stentless porcine valve) angebotenen gerüstlosen Klappe folgten in den folgenden Jahren die Produkte weiterer Hersteller.

Die bei den Patienten unserer Studie verwendete Medtronic Freestyle wurde 1992 erstmalig implantiert. [8]

Die neueste Entwicklung im Bereich des Klappenersatzes sind in Gefäßstents montierte Klappen, die mittels Katheter platziert werden, sog. TAVIs (Transcatheter Aortic Valve Implantation). Die als Gerüst dienenden Stents können vor Ort entweder durch einen Ballon aufgedehnt werden oder sind selbstdilatierend. Zielgruppe dieses neuen Ansatzes sind vor allem inoperable oder Hochrisikopatienten mit hohem EUROSCORE. [33, 34]

## 1.2.2. Mechanische Klappen

Mechanische Klappen gibt es heutzutage in zwei verschiedenen Ausführungen: als Doppelflügelklappen (z.B. SJM Regent) oder Kippscheibenprothesen (z.B. Medtronic Hall). Zwischen den beiden Varianten bestehen keine wesentlichen klinischen Unterschiede. [56]



**Bild 1.2.2: Doppelflügelklappe  
SJM Regent**



**Bild 1.2.3: Kippscheibenpro-  
these Medtronic Hall**

Die heutigen mechanischen Klappen bestehen aus Graphit, Pyrolit (verschmelzte Kohlenstoffe) und nicht-ferromagnetischen Metallen wie Titan oder Wolfram, womit sie Kernspin- (MRT-) tauglich sind.

Vorteile der mechanischen Klappen:

1. Nahezu unbegrenzte Haltbarkeit

Nachteile der mechanischen Klappen:

1. Hohe Thrombogenität → lebenslange Antikoagulation notwendig (Gatwanderung zwischen Embolie- und Blutungsgefahr)
2. Eventuell störende Geräuschproduktion

## 1.2.3. Homografts

Homografts machen nur ca. 0,5% der AKEs aus. Sie stammen entweder von einem verstorbenen Spender, oder es wird im Rahmen einer Ross-Operation die Pulmonalklappe als Autograft in die Aortenposition versetzt. [53]



**Bild 1.2.4: Homograft**

Vorteile von Homografts:

1. Sehr geringe Thrombogenität
2. Sehr gute Hämodynamik, auch bei kleinem Durchmesser
3. Ross-OP: Autograft kann bei Kindern mitwachsen [26]

Nachteile von Homografts:

1. Sehr eingeschränkte Verfügbarkeit
2. Keine hämodynamischen Vorteile zu ungestenteten Bioklappen [45]
3. Ross-OP: Auf Pulmonalklappe erweiterte Operation führt zu einer erhöhten Komplikationswahrscheinlichkeit
4. Ross-OP: Pulmonalprothese wächst nicht mit → ReOP notwendig

### **1.2.4. Biologische Klappen**

Die biologischen Klappen haben im Gegensatz zu den mechanischen eine „natürliche“ Oberfläche. Sie benötigen daher langfristig keine Antikoagulation, was vor allem bei älteren Patienten, Patienten mit Kontraindikationen für eine Coumarin-Therapie oder solchen, die eine Antikoagulation strikt ablehnen, von Vorteil ist. [28]

Je nach Bauart kann man zwischen gestenteten und ungestenteten Bioklappen unterscheiden.

Beide Arten werden in einer Lösung aus Glutaraldehyd fixiert um einerseits die mechanische Stabilität zu verbessern und andererseits der Oberfläche die immunogenen Eigenschaften zu nehmen, um eine Immunreaktion auf das Implantat zu verhindern.

Manche Klappen werden zusätzlich einer speziellen Antikalzifizierungsbehandlung unterzogen, um der Degeneration durch Kalkablagerungen entgegen zu wirken.

#### 1.2.4.1. Gestentete Bioklappen

Gestentete Bioklappen bestehen aus einem Gerüst aus Kunststoff oder Metall, das der eigentlichen Klappe aus einer nativen Schweineortenklappe (z.B. Medtronic Mosaic) oder Rinderperikard (z.B. Carpentier-Edwards Perimount) die Form gibt und sie stabilisiert.



**Bild 1.2.5: Medtronic Mosaic**



**Bild 1.2.6: Carpentier-Edwards Perimount**

Vorteile der gestenteten Bioklappen:

1. Keine langfristige Antikoagulation notwendig
2. Geräuschlos

Nachteile der gestenteten Bioklappe:

1. Klappendegeneration begrenzt die Lebensdauer auf ca. 15 Jahre [52]
2. Eventuelle Notwendigkeit einer Reoperation
3. Eingeschränkte Hämodynamik bei kleinem Aortendurchmesser [24]

#### 1.2.4.2. Ungestentete (stentless) Bioklappen

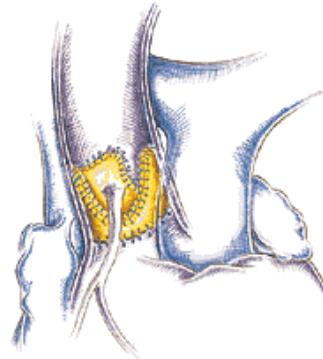
Stentless Bioklappen bestehen aus einer nativen Schweineortenwurzel mit darin vorhandener Klappe und ligierten Koronararterien. Je nach Hersteller ist das proximale Ende oder die komplette Außenseite mit Kunststoffgewebe verstärkt, um eine leichtere Implantation zu gewährleisten.

Nicht gestentete Klappen können auf drei verschiedene Varianten implantiert werden.

Am häufigsten werden ungestentete Klappen in **subkoronarer Technik** (komplett oder modifiziert) implantiert. Dabei werden die alten Klappensegel herausgeschnitten, ansonsten bleibt die Aorta intakt. Je nach Hersteller wird die Prothese bereits implantationsfertig geliefert (SJM Toronto SPV; Medtronic Prestyled Freestyle) oder muss vom Chirurgen zurechtgeschnitten werden (Medtronic Freestyle).



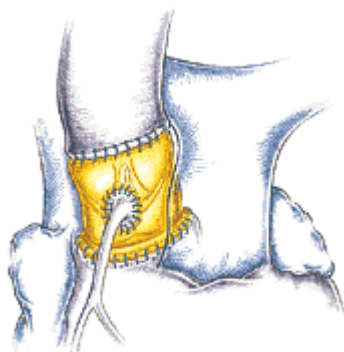
**Bild 1.2.7: komplett subkoronar**



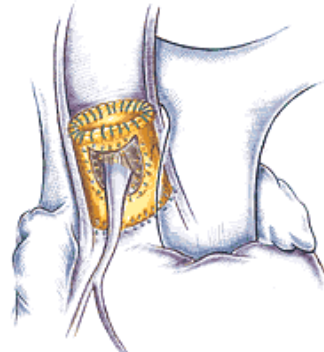
**Bild 1.2.8: modifiziert subkoronar**

Bei der **full-root Technik** (auch **total-root** oder **aortic-root-replacement** genannt) wird die Aortenwurzel samt Klappe herausgeschnitten, die beiden Koronargefäße werden mit einem kleinen, das Ostium umgebenden Aortenrest mobilisiert. Das fehlende Stück der Aorta wird jetzt mit der Schweineprothese ersetzt, dabei ist vor allem auf die korrekte Positionierung der Koronarostien zu achten. Die vorher erhalten gebliebenen Koronarien werden an Stelle der ehemaligen Prothesekoronarien reimplantiert.

Die **root-inclusion Technik** ist die am seltensten verwendete Technik und bezeichnet den Einbau der Schweineaortenwurzel in das Innere der Patientenaorta, so dass sich eine Schlauch-in-Schlauch Situation ergibt. Die einzige Modifikation an der Prothese ist das Entfernen der Prothesekoronarien, um an diesen Stellen später den Blutfluss in die Patientenkoronarien zu gewährleisten. [24]



**Bild 1.2.9: full-root Technik**

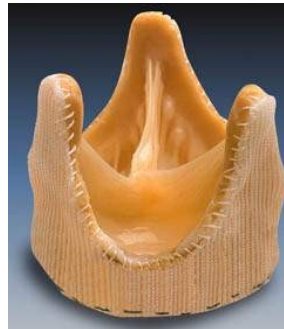


**Bild 1.2.10: root-inclusion Technik**

Bei allen Implantationsarten wird die korrekte Funktion der Prothese noch intraoperativ mittels TEE kontrolliert.



**Bild 1.2.11: Medtronic Freestyle**



**Bild 1.2.12: SJM Toronto SPV**

Vorteile der ungestenteten Bioklappen:

1. Keine langfristige Antikoagulation notwendig
2. Bessere Hämodynamik als gestentete Klappen, vor allem bei kleinem Aortendurchmesser [14]
3. Geringere Langzeitmortalität als gestentete Bioklappen [14, 43]

Nachteile der ungestenteten Bioklappen:

1. Klappendegeneration
2. Noch unbekannte Lebensdauer; erste Klappen erreichen die 15 Jahre Grenze

### **1.2.5. Aortenklappenrekonstruktion (AKR)**

Als Alternative zum Aortenklappenersatz besteht bei einer Aorteninsuffizienz durch eine morphologisch größtenteils intakte, jedoch undichte Aortenklappe die Möglichkeit einer Aortenklappenrekonstruktion. Je nach Ursache der Insuffizienz kann hierbei auf verschiedene Methoden zurückgegriffen werden. Beruht die Undichtigkeit auf einem „Ausleiern“ der Taschensegel können die überdehnten Segelanteile gerafft oder reseziert werden. Ist eine Erweiterung oder ein Aneurysma der Aortenwurzel die Ursache, so kann diese mittels einer Rohrprothese ersetzt werden, die Koronarostien werden dabei zuerst ausgeschnitten und dann in die Prothese reimplantiert (Methoden nach David/ nach Yacoub)

Der große Vorteil der Methode ist das Beibehalten der natürlichen Klappe, womit immunologische und die Antikoagulation betreffende Fragestellungen außer Acht gelassen werden können.

Die AKR kann bei strukturell stärker veränderten Klappen jedoch nicht eingesetzt werden, hier muss die Klappe ersetzt werden.

### **1.3. Entwicklung der verschiedenen stentless Prothesen**

Die in dieser Studie besonders untersuchten ungestenteten Bioprothesen wurden in den vergangenen 20 Jahren von mehreren Firmen entwickelt und vertrieben.

Im Folgenden wird genauer auf die Entwicklung der Medtronic Freestyle Klappe eingegangen.

#### **Medtronic Freestyle® Aortic Root Bioprosthesis<sup>1</sup>**

Diese Klappe wurde erstmals 1992 implantiert. Sie besteht aus einer kompletten Schweineaortenwurzel mit ligierten Koronararterien und kann damit für alle drei oben genannten Implantationsarten verwendet werden. Mit ihrer Fähigkeit zur root-inclusion Technik eignet sie sich hervorragend für den Einsatz bei Patienten mit dilatierter Aortenwurzel. [17]

Die Prothese ist als full-root-Produkt oder als bereits zurechtgeschnittene „Prestyled Freestyle“ auf dem Markt. Zur einfacheren Implantation ist sie mit einem integrierten Halterungssystem ausgestattet.

Die Aortenwurzel wird in einer gepufferten 0,2%igen Glutaraldehydlösung fixiert und einer Antikalzifizierungsbehandlung mit AOA (alpha amino oleic acid) unterzogen. Das proximale Ende ist mit einem Polyestergewebe verstärkt. Die Klappensegel werden ohne Druck fixiert. [24, 57]

Die heutigen Ergebnisse 10 Jahre nach Implantation sind sehr gut und lassen auf eine lange Haltbarkeit hoffen. [8, 9, 25, 46]

---

<sup>1</sup> Im weiteren Text zur besseren Lesbarkeit als „Freestyle“ bezeichnet

## 1.4. Ziel der Studie

Diese Studie dient zur Untersuchung der Frage ob ungestentete biologische Herzklappen schwieriger zu reoperieren sind als gestentete Bioklappen oder nicht, um in Zukunft die Entscheidung für oder wider die Implantation ungestenteter Bioprothesen zu erleichtern.

Konkrete Fragestellungen:

1. Warum müssen Patienten nach ungestenteten biologischen Aortenklappenprothesen reoperiert werden?
2. Welche Techniken bieten sich zur Reoperation an?
3. Besteht ein erhöhter intraoperativer technischer Aufwand im Vergleich zur Reoperation gestenteter Bioprothesen?
4. Unterscheidet sich das postoperative Outcome beider Reoperationsgruppen?
5. Gibt es Unterschiede in der postoperativen Lebensqualität zu reoperierten gestenteten Bioklappen?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Verwendete Fragebögen**

#### **2.1.1. Fragebogen des Herzzentrums Lahr**

Dieser eigens im Herzzentrum Lahr entwickelte Fragebogen (Anhang 2) dient zur Erfassung wichtiger Verlaufsparemeter nach einem herzchirurgischen Eingriff.

Er setzt sich zusammen aus einem allgemeinen Teil über Familienstand, Beruf und momentane Lebenssituation, einem Block zur Abfrage der ärztlichen Behandlung seit der Operation, spezifischen Fragen zu Komplikationen seit der OP, einem NYHA-Screening, Abschnitten zu Rauchverhalten und Gewichtskontrolle sowie einem abschließenden Depressionsscreening.

#### **2.1.2. Nottingham Health Profile (NHP)**

Das Nottingham Health Profile ist ein Ende der 1970er Jahre entwickelter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität. [38] Zuerst nur in den englischsprachigen Ländern eingesetzt, wurde es Mitte der 1990er Jahre auch ins Deutsche übersetzt und in Studien für die Anwendung im hiesigen Sprachbereich für gut befunden. [42]

Das NHP besteht aus 38 mit „Ja“ oder „Nein“ zu beantwortenden Fragen, die sechs verschiedenen Bereichen der Lebensqualität zugeordnet sind:

- Energieverlust (3 Fragen)
- Schmerz (8 Fragen)
- Emotionale Reaktion (9 Fragen)
- Schlaf (5 Fragen)
- Soziale Isolation (5 Fragen)
- Physische Mobilität (8 Fragen)

Die Fragen innerhalb eines Themenbereichs sind unterschiedlich stark gewichtet, ergeben zusammen aber immer 100 Punkte. Je niedriger der Wert nach Addition der mit „JA“ beantworteten Fragen, desto besser ist die Lebensqualität in diesem Bereich. [42]

Zum Vergleich der Patientenkollektive wurden die Patienten pro Themenbereich in vier Beeinträchtigungsgrade eingeteilt:

- 0 – 25 Punkte: nicht/kaum
- 26 – 50 Punkte: leicht
- 51 – 75 Punkte: mittel
- 76 – 100 Punkte: schwer

Obwohl einzelne Studien der Meinung sind, das NHP wäre dem Short Form Health Survey (SF36) im Bereich der Herzchirurgie unterlegen [31], wird das NHP weltweit in diesem Bereich zur Erfassung der Lebensqualität eingesetzt. [4, 16, 28, 41, 42]

## **2.2. Datenerfassung**

Die Erfassung der Daten erfolgte in mehreren Schritten, die in einem Zeitraum von März 2008 bis Dezember 2008 stattfanden.

Da die entstehende Datenbank als Grundlage für zwei weitere Dissertationen dient, wurde die Datenerfassung als Gemeinschaftsarbeit durchgeführt. Die drei Doktoranden waren an allen Schritten gleichermaßen in Planung und Durchführung beteiligt.

### **2.2.1. Übernahme der vorhandenen Datamart-Datenbank**

Die Patientendaten für die Zeit prä-, peri- und postoperativ wurden aus der im Herzzentrum Lahr vorhandenen Datamart-Datenbank in eine eigens erstellte Microsoft Access Datenbank übernommen.

Die Identifikation der Patienten in der Access Datenbank erfolgt mittels der individuellen Patienten-Fall-ID. Es besteht in dieser Form keine Möglichkeit ausschließlich durch die Datenbank auf die Identität eines Patienten zu schließen.

### **2.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien der Datenbank**

Anhand der Datenbank wurden die für die Studie relevanten Patienten ausgewählt. Alleiniges Einschlusskriterium war ein erfolgter AKE. Eine parallel dazu durchgeführte Operation einer anderen Klappe oder eine Bypassoperation führten nicht zum Ausschluss. Auf diese Weise wurden sämtliche AKE-OP des Herzzentrums Lahr im Zeitraum von 01/1996 bis einschließlich 12/2006 erfasst.

## **2.2.3. Erstellung und Durchführung des Follow-Up**

### **2.2.3.1. Ermittlung der anzuschreibenden Patienten**

Für die Auswahl der anzuschreibenden Patienten wurde die Datenbank nach mehreren Kriterien gefiltert.

Nicht angeschrieben wurden verstorbene Patienten, Patienten mit aus vorhergehenden Befragungen bekannter Ablehnung eines weiteren schriftlichen Kontaktes, sowie im Ausland lebende Patienten.

### **2.2.3.2. Zusammenstellung und Versendung der Follow-Up-Briefe**

Die am 12.06.08 verschickten Briefe enthielten ein personalisiertes Anschreiben mit zu unterschreibender Einverständniserklärung auf der Rückseite, einen vierseitigen Fragebogen auf doppelseitig bedrucktem Papier und einen vorfrankierten Rückumschlag. Zur Zusammenstellung des Fragebogens siehe Kapitel 2.1.

Das personalisierte Anschreiben wurde als Microsoft Word Serienbrief erstellt. Die zu Grunde liegende Excel Tabelle entstand aus einer Access Abfrage der nach Abschnitt 2.2.3.1 ermittelten Patienten, die über die Fall-ID mit der Namens- und Adresdatenbank des Herzzentrums verknüpft wurde.

Die so erzeugte Tabelle wurde nach Excel exportiert und nach der Postleitzahl geordnet. Zur Pseudonymisierung der Fragebögen wurde anschließend eine fortlaufende Fragebogen-Nummer nach dem Schema: dg1 – dg3008 vergeben<sup>2</sup>.

Bei der Zusammenstellung der Briefe wurde die zu einem Patienten gehörige Fragebogen-Nummer einer Tabelle entnommen und auf einem der Fragebögen handschriftlich notiert.

### **2.2.3.3. Auswertung der Rückkehrer**

Die Auswertung der zurückgesendeten Fragebögen begann am 14.7.08. Die Erfassung erfolgte mittels eines dem Fragebogen entsprechenden Microsoft Access© Formulars. Zusätzlich wurde zu jedem Fragebogen das Vorhandensein der Einverständniserklärung und das Datum der Unterschrift als Follow-Up-Datum erfasst.

---

<sup>2</sup> **dg** kodiert *D*oktoranden *G*ießen und dient zur Unterscheidung der parallel dazu verschickten Fragebögen eines weiteren Follow-Up

Die Zuordnung eines Fragebogens zu einem Patienten erfolgte mittels der auf dem Fragebogen notierten Fragebogen-Nummer.

Nach Erfassung wurden die Fragebögen nach Fragebogen-Nummer und die Einverständniserklärungen nach Alphabet sortiert und voneinander getrennt in Ordnern abgeheftet und archiviert.

#### **2.2.3.4. Telefonische Befragung**

Zur Vervollständigung des Follow-Up wurden die Patienten, die keinen Fragebogen zurückgeschickt hatten sowie die nach 2.2.3.1 aussortierten Patienten ohne Wunsch auf schriftlichen Kontakt, telefonisch nachkontaktiert.

Verwendet wurden hierzu die im Herzzentrum gespeicherten Telefonnummern des Patienten sowie bei defekten Nummern oder fehlender Erreichbarkeit, die Nummern der Angehörigen, soweit erfasst. Als dritte Möglichkeit stand die Internetrecherche auf [www.dasoertliche.de](http://www.dasoertliche.de) zur Verfügung.

Erfragt wurden folgende Parameter: Vitalstatus, Follow-Up-Datum (bei lebenden Patienten Tag des Anrufes, bei verstorbenen Todesdatum), Reoperation, Endokarditis, antikoagulationsassoziierte Blutungen, Schlaganfall seit OP, Marcumar, Herzrhythmusstörungen und Kommentare (Todesursache, Todesort, sonstige relevant erscheinende Informationen).

#### **2.2.3.5. Anschreiben der Einwohnermeldeämter (EMÄ)**

Um das nach den Fragebögen und der telefonischen Kontaktierung erhaltene Follow-Up weiter zu komplettieren, wurde zur Klärung des Vitalstatus der noch ausstehenden Patienten ein Anschreiben an die zuständigen Einwohnermeldeämter vorbereitet.

Angeschrieben wurden die Einwohnermeldeämter folgender Patientengruppen:

- Patienten mit unbekanntem Vitalstatus
- verstorbene Patienten mit unbekanntem Todesdatum
- verstorbene Patienten ohne Todesursache und fehlendem Todesort

#### **2.2.3.6. Auswertung der Antworten der Einwohnermeldeämter (EMÄ)**

Die bis Anfang September eingegangenen Antworten der Einwohnermeldeämter wurden ab dem 01.09.08 in die Datenbank übernommen. Anschließend erfolgte die erneute Kontaktierung der noch nicht geantworteten EMÄ zuerst telefonisch und danach per

Fax. Bei verzogenen Patienten wurden die für die neuen Anschriften zuständigen EMÄ kontaktiert.

Nach Abschluss dieser Phase konnte ein Vitalstatus Follow-Up von 98,9% erreicht werden.

#### **2.2.3.7. Anschreiben der Gesundheitsämter**

Zur Vervollständigung der Todesursachen wurden für alle verstorbenen Patienten ohne bekannte Todesursache die zuständigen Gesundheitsämter angeschrieben und teils vorher telefonisch kontaktiert, um die rasche Bearbeitung der Anfragen sicher zu stellen.

#### **2.2.3.8. Auswertung der Antworten der Gesundheitsämter**

Anfang Dezember 2008 wurden die bis dahin eingegangenen Antworten der Gesundheitsämter in die Datenbank übernommen, und die Datenerfassung damit abgeschlossen.

Die neu erhaltenen und die bereits vorhandenen Todesursachen wurden zur statistischen Auswertung in die vier Gruppen „cardiac death“, „valve related death“, „sudden unexplained death“ und „non cardiac death“ unterteilt. [3]

### **2.2.4. Struktur der endgültigen Datenbank**

Insgesamt wurden 3785 Patienten erfasst. Das Vitalstatus-Follow-Up beträgt 98,9%, die Vollständigkeit der Todesursachen liegt bei 88,7%.

Aus diesem Kollektiv konnten 27 Patienten identifiziert werden, die in einem Zeitraum > 30 Tagen nach Erstversorgung mittels einer Medtronic Freestyle reoperiert wurden. Patienten mit einer Reoperation innerhalb von 30 Tagen wurden ausgeschlossen, da nicht Frühversager, sondern Langzeitversager der beiden unterschiedlichen Bioklappen untersucht werden sollten.

25 der Reoperationen wurden am Herzzentrum Lahr durchgeführt, die übrigen beiden an zwei verschiedenen Kliniken in Deutschland.

Das Vitalstatus-Follow-Up dieser Gruppe beträgt 100%, die Vollständigkeit der Todesursachen liegt bei 93,8%.

Von den 27 reoperierten Freestyle-Patienten erhielten wir 13 (48%) auswertbare Lebensqualität-Fragebögen zurück, von den 43 Stented-Patienten 16 (37%) Lebensqualität-Fragebögen.

## **2.3. Statistische Analyse**

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit Hilfe des Statistikbüros MoReData GmbH Gießen durchgeführt.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm R für Windows Version 2.80.

Die deskriptive Darstellung der metrisch skalierten Parameter erfolgte tabellarisch mit der Darstellung des arithmetischen Mittelwertes, der Standardabweichung und eines Konfidenzintervalls für den Mittelwert. Als alternative Lage- und Streuungsmaße wurden der Median (50%-Quartil) und der Interquartilbereich, d.h. das Intervall des 25% und 75% Quartil, angegeben. Die kategorialen Parameter wurden in Form von Kontingenztafeln dargestellt.

Die Daten wurden mit Normal Q-Q Plots und dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft. Die Überprüfung ergab in der Regel einen Widerspruch zur Hypothese der Normalverteilungsannahme.

Somit wurden die Vergleiche zwischen den zwei Gruppen mit dem nichtparametrischen U-Test durchgeführt. Kategoriale Parameter wurden mit dem Chi-Quadrat- und Fisher-Exact-Test auf Zusammenhänge überprüft.

Das Alpha-Niveau der Studie liegt bei  $p = 0.05$ .

Das Überleben nach Reoperation wurde mittels einer Kaplan-Meier-Überlebenskurve dargestellt.

## **2.4. Genehmigung durch die Ethikkommissionen**

Die retrospektive Studie wurde von der Ethikkommission des Landes Baden-Württemberg sowie der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen begutachtet und genehmigt.

Die Genehmigungen beinhalten die Nutzung der Daten in pseudonymisierter Form durch Doktoranden der Universität Gießen unter Beibehaltung der Geburtsdaten.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Analyse des Patientenkollektivs und der durchgeführten Aortenklappenoperationen

Von 1996 bis 2006 wurde im MediClin Herzzentrum Lahr bei 3785 Patienten ein Aortenklappenersatz durchgeführt.

Abbildung 3.1.1 zeigt die von 1996 bis einschließlich 2006 implantierten Aortenklappen.

Es wurden insgesamt fünf verschiedene Arten ungestenteter biologischer Aortenklappen implantiert. Außer den hauptsächlich verwendeten Medtronic Freestyle wurden noch die Vascutek Elan (und Vorgänger), Fumedica Shelhigh NoReact Stentless, SJM Toronto SPV sowie Sorin Pericarbon Stentless implantiert.

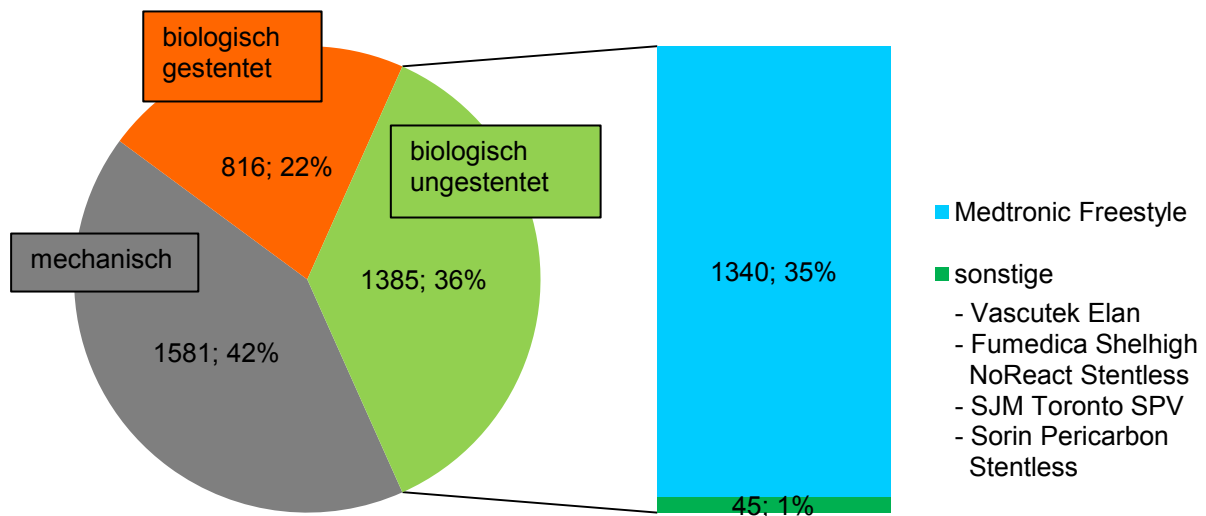


Abbildung 3.1.1: Implantierte Klappen von 1996 – 2006

Zusätzlich zu den in Abbildung 3.1.1 gezeigten Klappen wurden drei Homografts implantiert, welche aufgrund der geringen Anzahl grafisch nicht adäquat dargestellt werden konnten.

Die genaue Anzahl der implantierten ungestenteten Klappen pro Klappenmodell ist der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

**Tabelle 3.1.1: Implantierte ungestentete Aortenklappen**

Klappenart	<u>Anzahl</u> (Gesamt=1385)
<b>Medtronic</b> Freestyle	1340
<b>Vascutek</b> Elan (und Vorgänger)	25
<b>Fumedica</b> Shelhigh NoReact Stentless	10
<b>SJM</b> Toronto SPV	8
<b>Sorin</b> Pericarbon Stentless	2

SJM = St. Jude Medical

Es zeigt sich die hauptsächliche Verwendung der Medtronic Freestyle Klappe im MediClin Herzzentrum Lahr (über 96% der implantierten ungestenteten Aortenklappen).

**Tabelle 3.1.2: Demographische und präoperative Parameter der AKE-Patienten von 1996 - 2006**

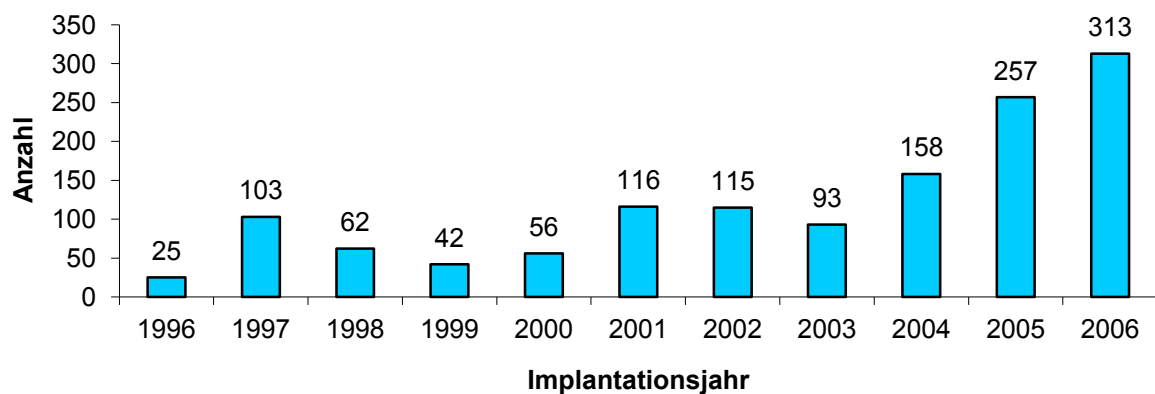
Variable	<u>Gesamt</u> (n=3785)	<u>Medtronic Freestyle</u> (n=1340)
Alter (in Jahren)	69,5 ± 11,2	72,9 ± 8,6
Frauen	1632 (43%)	638 (48%)
Dringlichkeit		
elektiv	2663 (70%)	1039 (77%)
dringlich	956 (25%)	275 (21%)
Notfall	164 (5%)	24 (2%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,1 ± 4,6	27,2 ± 4,4
Hypertonie	2547 (67%)	982 (73%)
KHK	1789 (47%)	616 (46%)
Angina pectoris	271 (7%)	106 (8%)
Niereninsuffizienz	647 (17%)	222 (17%)
Diabetes	989 (26%)	333 (25%)
Endokarditis	50 (1,3%)	11 (0,8%)
EuroSCORE	7 ± 3	8 ± 3

Angabe der Werte in Anzahl (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung

BMI = Body Mass Index; KHK = Koronare Herzkrankheit

Tabelle 3.1.2 gibt einen Überblick über die demographischen und präoperativen Daten aller AKE-Patienten von 1996 – 2006 sowie der in diesem Zeitraum mittels einer Medtronic Freestyle Klappe erstversorgten Patienten.

Abbildung 3.1.2 zeigt die Verteilung der Erstimplantationen von Medtronic Freestyle Klappen am MediClin Herzzentrum Lahr über den beobachteten Zeitraum von 1996 bis 2006. Es ist eine deutliche Zunahme der implantierten Klappen in den letzten drei erfassten Jahren erkennbar.



**Abbildung 3.1.2: Anzahl jährlicher Implantationen von Medtronic Freestyle Klappen im Herzzentrum Lahr von 1996 bis 2006**

Von den 1340 Medtronic Freestyle wurden 1082 (80,7%) in subkoronarer Technik und 258 (19,3%) als total root implantiert.

Aus der Gruppe der primär mit einer Medtronic Freestyle versorgten 1340 Patienten, mussten 27 Patienten wegen Problemen mit oder an der implantierten Klappe reoperiert werden (2,0%). Hiervon wurden 25 Reoperationen am MediClin Herzzentrum Lahr durchgeführt, 2 Patienten wurden an zwei anderen Kliniken in Deutschland reoperiert.

Betrachtet man die Reoperationen nach der primären Implantationstechnik, so ergeben sich folgende Verhältnisse: 23/1082 (2,13%) subkoronar und 4/258 (1,55%) full-root implantierte Freestyle Klappen mussten reoperiert werden.

Das Follow-Up bezüglich „Reoperation“ beträgt in der Gruppe der Freestyle-Klappen 1145/1340 (85,4%). In der Gesamtgruppe aller AKE-Operierter 3136/3785 (82,9%).

Dabei ist sichergestellt, dass die Patienten ohne Follow-Up keine Reoperation im MediClin Herzzentrum Lahr hatten.

Abbildung 3.1.3 zeigt die bei der Reoperation gewählten Ersatzklappen. Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Klappenarten erkennbar. Bei 3 Reoperationen war lediglich eine Prothesenrefixation unter Belassung der primären Ersatzklappe notwendig.

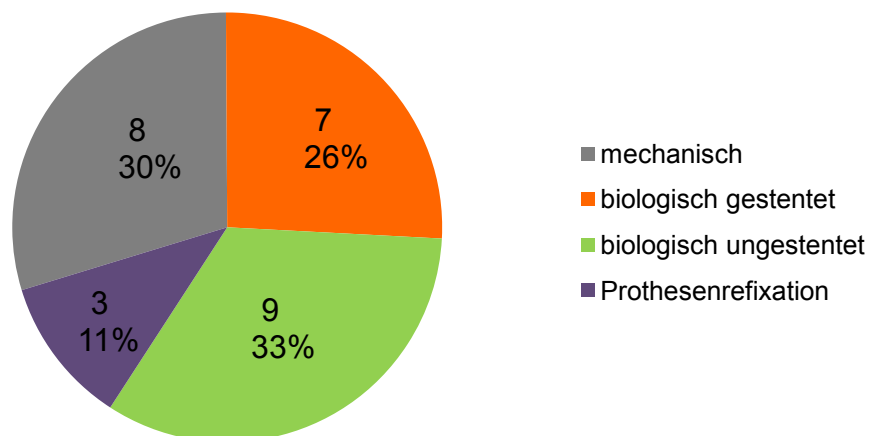
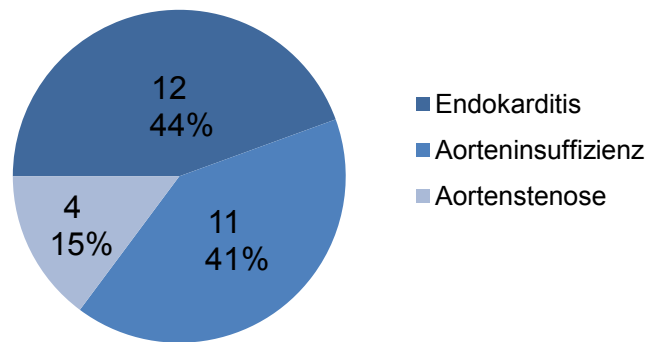


Abbildung 3.1.3: Verteilung der Ersatzklappen bei reoperierter Freestyle-Klappe

## 3.2. Indikationen, Ursachen und Dringlichkeit der Freestyle-Reoperationen

Nahezu die Hälfte der Freestyle-Reoperationen (44%) erfolgte aufgrund einer Endokarditis. Diese stellt damit die Hauptreoperationsindikation unseres Patientenkollektivs dar.

Fast ebenso häufig wurde die Reoperation wegen einer Aorteninsuffizienz durchgeführt (41%). Bei einem geringen Anteil (15%) des Kollektivs war eine relevante Aortenstenose die Reoperationsindikation.



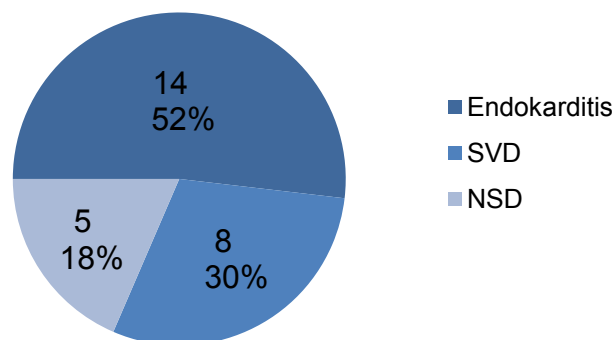
**Abbildung 3.2.1: Reoperationsindikationen der reoperierten Medtronic Freestyle-Klappen**

Eingeteilt nach den „Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions 2008“ [3] ergibt sich für die Reoperationsursachen folgendes Bild:

Intraoperativ war bei über der Hälfte (52%) der reoperierten Freestyle-Klappen eine Endokarditis die Ursache der Klappendysfunktion. Hiervon lag bei einem Großteil (86%) eine akute Endokarditis vor, 2 Patienten hatten postendokarditische Klappendegenerationen.

Knapp ein Drittel (30%) wies intrinsische strukturelle Klappendegenerationen (SVD) als maßgebliche Klappenpathologie auf, die sich jeweils zur Hälfte auf Verkalkungen und Klappeneinrisse verteilten.

Die restlichen 5 reoperierten Patienten (18%) zeigten eine nichtstrukturell bedingte Klappendegeneration (NSD), mit 80% hauptsächlich durch paravalvuläre Lecks verursacht.



**Abbildung 3.2.2: Reoperationsursachen der reoperierten Medtronic Freestyle-Klappen**

Neben der Operationsindikation und der Ursache wurde auch die Dringlichkeit der Reoperation erfasst. Hierbei ergab sich folgendes Bild:

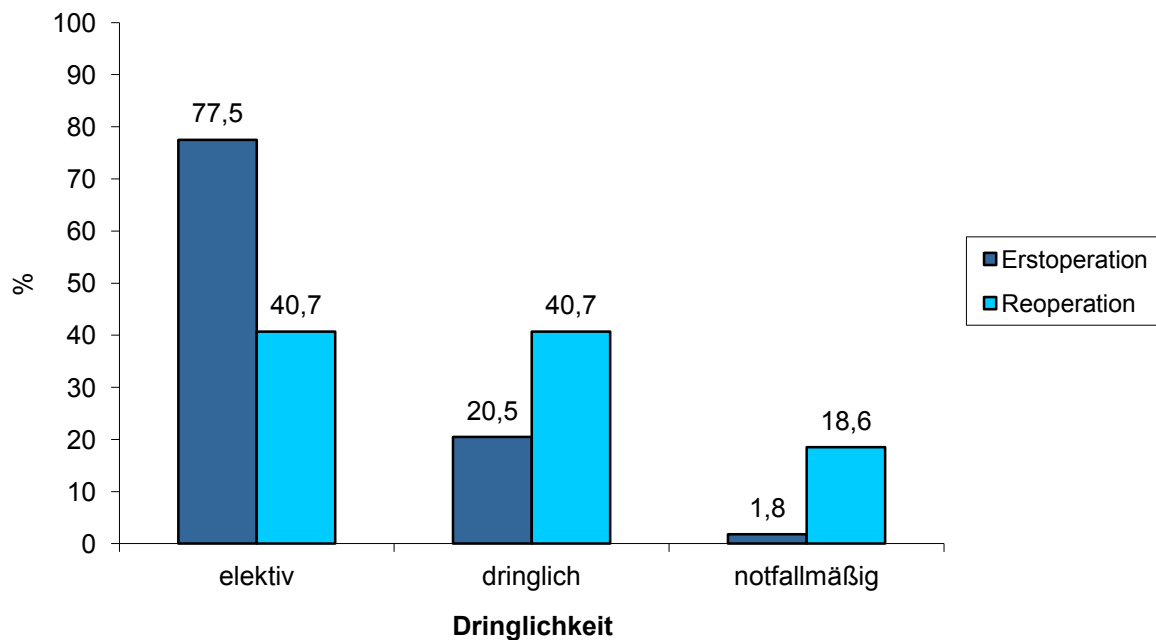
Die 27 Reoperationen wurden mit folgendem Dringlichkeitsgrad durchgeführt:

- 11 elektiv,
- 11 dringlich und
- 5 notfallmäßig.

Im Vergleich betrug bei den 1340 Erst-OPs das Verhältnis:

- 1039 elektiv,
- 275 dringlich,
- 24 notfallmäßig und
- 2 unbekannt.

Abbildung 3.2.3 stellt die Dringlichkeiten im prozentualen Verhältnis dar.



**Abbildung 3.2.3: Vergleich der Dringlichkeit zwischen Erst- und Reoperation**

Von der Erst- zur Reoperation zeigt sich eine deutliche Verschiebung der Dringlichkeit von elektiven zu dringlich und notfallmäßig durchgeführten Eingriffen.

### **3.3. Techniken der Reoperation ungestenteter Aortenklappen**

Die beim Einsetzen der neuen Klappe zu wählende Implantationsart wird hauptsächlich durch die Ursache des Klappenvitiums beeinflusst.

Es ist operativ zwischen folgenden Klappenpathologien zu unterscheiden:

#### **Strukturelle Klappendegeneration:**

Subkoronar implantierte Klappen können nach Entfernung wieder subkoronar ersetzt werden.

Im Falle einer bereits in full-root Technik implantierten Klappe kann die degenerativ veränderte Klappe aus der Prothesenaorta herausgeschnitten und die neue Klappe in subkoronarer Technik unter Beibehaltung der Aortenprothese implantiert werden.

#### **Hohe transvalvuläre Gradienten:**

Zeigen sich nach Implantation einer subkoronaren Klappe zu hohe transvalvuläre Gradienten, ist bei der Reoperation ein full-root Ersatz zu erwägen, da hiermit noch bessere Gradienten erzielt werden können. [7]

#### **Endokarditis:**

Erfolgt die Reoperation auf Grund einer Endokarditis, muss die Folgeklappe gehäuft in full-root Technik implantiert werden, da bei der aggressiven Entfernung allen infizierten Gewebes Schäden an der umgebenden Aorta entstehen können.

### **3.4. Vergleich des operativen Aufwandes mit Reoperationen gestenteter Bioklappen**

#### **3.4.1. Vergleich der Patientenkollektive**

Im Vergleich zu den 27 reoperierten Freestyle-Prothesen (25 Lahr/ 2 extern), wurden am MediClin Herzzentrum Lahr im gleichen Zeitraum 43 gestentete Aortenklappen reoperiert.

Tabelle 3.4.1 zeigt die demographischen und präoperativen Eigenschaften beider Reoperationsgruppen.

**Tabelle 3.4.1: Demographische und präoperative Daten beider Reoperationsgruppen**

Variable	<u>Freestyle</u> (n=27)	<u>Gestentet</u> (n=43)	p
Alter (in Jahren)	71,2 ± 13,3	71,8 ± 11,7	0,875
Frauen	12 (44%)	12 (28%)	0,156
Indikation			<b>&lt;0,05</b>
PVE	12 (44%)	4 (9%)	
Insuffizienz	11 (41%)	23 (54%)	
Stenose	4 (15%)	16 (37%)	
Ursache			<b>&lt;0,05</b>
PVE	14 (52%)	8 (19%)	
SVD	8 (30%)	30 (70%)	
NSD	5 (18%)	4 (9%)	
Klappenthrombose	0 (0%)	1 (2%)	
Dringlichkeit			0,685
elektiv	11 (41%)	22 (51%)	
dringlich	11 (41%)	15 (35%)	
notfallmäßig	5 (18%)	6 (14%)	
Hypertonie	21 (78%)	25 (58%)	0,092
KHK	14 (52%)	22 (51%)	0,955
Angina pectoris	1 (4%)	4 (9%)	0,397
Niereninsuffizienz	14 (54%)	16 (37%)	0,177
Diabetes	9 (33%)	12 (28%)	0,63
Zeit bis ReOP (in Jahren)	3,1 ± 3,1	9,2 ± 6,6	<b>&lt;0,001</b>
EuroSCORE	12 ± 4	10 ± 3	0,06

Angabe der Werte in Anzahl (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung; p<0,05 = Signifikanz

KHK = Koronare Herzkrankheit; PVE = Prosthetic Valve Endocarditis; SVD = Structural Valve Deterioration; NSD = Nonstructural Dysfunction

Signifikante präoperative Unterschiede zwischen beiden Kollektiven mit möglichen Auswirkungen auf das Ergebnis gibt es bei der Operationsindikation und –ursache sowie bei der Zeit bis zur Reoperation. Die häufiger früh auftretenden Endokarditiden in der Freestyle Gruppe sorgen für eine kürzere Zeit bis zur Re-OP in dieser Gruppe, während die Hauptindikation zur Re-OP bei den gestenteten Klappen die Strukturelle Degeneration ist, die erst nach längeren Jahren beobachtet werden kann.

Der EuroSCORE ist grenzwertig unterschiedlich ( $p = 0,059$ ), weist jedoch auf ein erhöhtes operatives Risiko in der Freestyle-Gruppe hin.

### **3.4.2. Operationstechnische Unterschiede**

Bei der Betrachtung der Frage, ob die Reoperation ungestenteter Bioklappen im Vergleich zu der bei gestenteten Bioklappen einen größeren technischen intraoperativen Aufwand bedeutet, ergibt sich nach der Erfahrung der im Herzzentrum Lahr für die Reoperationen zuständigen Chirurgen folgendes Bild:

Bei der Reoperation initial in subkoronarer Technik implantierter Klappen erwarten den Operateur folgende Bedingungen:

Die distale (zweite) Nahtreihe lässt sich im Allgemeinen problemlos lösen, da kein Verwachsen mit der Aorta, sondern nur eine Pannusbildung stattfindet.

Bei der proximalen (ersten) Nahtreihe entfällt durch das Fehlen jeglicher Metallstrukturen und vor Allem der Filze ein arbeits- und zeitaufwendiger Aspekt der Reoperation gestenteter Klappen.

Zwischen der Reoperation einer subkoronar implantierten gerüstlosen Klappe und einer gestenteten Bioklappe besteht kein nennenswerter technischer Unterschied, die gerüstlose Klappe ist aus oben genannten Gründen eher noch leichter auszutauschen.

Bei der Reoperation einer initial in full-root Technik implantierten Klappe müssen folgende Umstände unterschieden werden:

In Fällen reiner Klappendegeneration entspricht die Reoperation eher einem Ersteingriff, da die Schweineklappe aus der Prothese herausgeschnitten und damit kein Implantatwechsel im eigentlichen Sinn stattfindet.

Ist die Reoperation durch eine Endokarditis bedingt, muss meistens eine neue full-root Prothese die zerstörte Aorta mit Klappe ersetzen. Hierbei macht es keinen Unterschied ob bereits eine full-root Prothese oder eine gestentete Klappe implantiert ist.

Das operative Vorgehen bei der Reoperation ungestenteter Bioklappen bietet also erfahrungsgemäß keine speziellen operativen Schritte, die die Reoperation erschweren würden.

### 3.4.3. Unterschiede peri- und postoperativer Parameter

Tabelle 3.4.2 zeigt den Unterschied der peri- und postoperativen technischen Daten zwischen den reoperierten Freestyle und gestenteten biologischen Aortenklappen.

**Tabelle 3.4.2: Peri- und postoperative technische Daten beider Reoperationsgruppen**

Variable	<u>Freestyle</u> (n=27)	<u>Gestentet</u> (n=43)	p
Begleitoperationen insgesamt	11 (41%)	9 (21%)	<b>0,029</b>
Operationsdauer (min)	297 ± 90	255 ± 83	0,073
Aortenklammzeit (min)	93 ± 26	82 ± 30	<b>0,035</b>
Bypasszeit (min)	155 ± 57	130 ± 46	0,065
intraoperative EK-Gabe (Menge)	3 ± 2,3	1,3 ± 1,75	<b>0,001</b>
Intubationszeit (Tage)	2,96 ± 6,6	0,35 ± 0,9	0,213
Reintubation	4 (15%)	0 (0%)	<b>0,009</b>
Intensivtage	11,6 ± 16,3	5,2 ± 5,7	<b>0,011</b>
Postoperative Zeit im Krankenhaus (Tage)	13,7 ± 14,6	10,5 ± 6,4	0,172

Angabe der Werte in Anzahl (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung; p<0,05 = Signifikanz  
EK = Erythrozytenkonzentrat; Intubationstage: 0 → Extubation am Operationstag

Bei den Freestyle-Patienten liegen eine längere Aortenklamm- und Bypass-Zeit vor, die sich durch die zusätzlich zum AKE bei der Reoperation durchgeführten Begleitoperationen erklären lassen. Die in der Gruppe der reoperierten Freestyle-Klappen signifikant häufigeren Begleitoperationen gliedern sich wie in Tabelle 3.4.3 dargestellt.

**Tabelle 3.4.3: Begleitoperationen**

Variable	<u>Freestyle</u> (n=27)	<u>Gestentet</u> (n=43)	p
Begleitoperationen insgesamt	11 (41%)	9 (21%)	<b>0,029</b>
Koronarchirurgie	4 (15%)	6 (14%)	0,92
Aorten Chirurgie	5 (18%)	0 (0%)	<b>0,003</b>
MKR / MKE	1 (4%)	3 (7%)	0,57
Sonstige	1 (4%)	0 (0%)	0,2

Angabe der Werte in Anzahl (%); p<0,05 = Signifikanz  
MKR = Mitralklappenrekonstruktion; MKE = Mitralklappenersatz

Vor allem bei den chirurgisch anspruchsvollen und aufwendigen Aortenoperationen zeigt sich eine deutliche Verteilung zu Lasten der reoperierten Freestyle-Klappen. Hierbei handelte es sich um 3 Abszessresektionen mit folgender Patchplastik sowie 2-mal um einen Ersatz der Aorta ascendens wegen eines Ascendensaneurysmas.

Betrachtet man die Art der neuimplantierten Aortenklappen (Tabelle 3.4.4) zeigt sich als einzige Signifikanz die Klappenrefixation dreier Freestyleklappen, während bei den gestenteten Klappen alle Vorklappen ausgetauscht wurden.

**Tabelle 3.4.4: Übersicht der Re-Ersatzklappen**

Variable	<u>Freestyle</u> (n=27)	<u>Gestentet</u> (n=43)	p
Größe der neuen Klappe (mm)	22,3 ± 2,3	23 ± 2,1	0,184
Art der neuen Klappe			<b>0,046</b>
mechanisch	8 (30%)	21 (49%)	0,11
biol. gestentet	7 (26%)	14 (32%)	0,56
biol. ungestentet	9 (33%)	8 (19%)	0,16
Klappenrefixation	3 (11%)	0 (0%)	<b>0,025</b>

Angabe der Werte in Anzahl (Prozent) oder Median Mittelwert ± Standardabweichung; p<0,05 = Signifikanz

Zwischen der durchschnittlichen Größe der neuimplantierten Klappen der beiden Kollektive besteht kein signifikanter Unterschied, so dass diesbezüglich von gleichen operativen und risikobeeinflussenden Bedingungen ausgegangen werden kann.

Postoperative Reanimation und Reintubation weisen in unserer Studie eine signifikante Häufung bei den reoperierten Freestyle-Klappen auf.

Bezüglich neuauftretendem Myokardinfarkt, Schlaganfall und Dialysepflichtigkeit zeigen sich keine statistisch, wohl aber klinisch relevanten Unterschiede.

Die Tabelle 3.4.5 listet die postoperativen Komplikationen genauer auf.

**Tabelle 3.4.5: Postoperative Komplikationen**

Variable	<u>Freestyle</u> (n=27)	<u>Gestentet</u> (n=43)	p
Reanimation	3 (12%)	0 (0%)	<b>0,023</b>
Reintubation	4 (15%)	0 (0%)	<b>0,009</b>
Rethorakotomie	4 (15%)	2 (5%)	0,14
Myokardinfarkt	0 (0%)	2 (5%)	0,26
Schlaganfall	0 (0%)	0 (0%)	-
Dialyse	4 (15%)	3 (7%)	0,26

Angabe der Werte in Anzahl (Prozent); p<0,05 = Signifikanz

### 3.4.4. Sterblichkeit nach Reoperation

Tabelle 3.4.6 zeigt die 30-Tages-Sterblichkeit nach Reoperation und die Todesursachen. Die Sterblichkeit betrug 25,9% (7/27) bei den reoperierten Freestyleklappen und 4,7% (2/43) bei den gestenteten Klappen und weist damit eine eindeutige Signifikanz auf (p = 0,01).

**Tabelle 3.4.6: Sterblichkeit und Todesursachen**

Variable	<u>Freestyle</u> (n=27)	<u>Gestentet</u> (n=43)	p
30-Tages-Sterblichkeit	7 (25,9%)	2 (4,7%)	<b>0,01</b>
Todesursache:			
Pumpversagen	2	1	
Septisches MOV	4	0	
Septischer Schock	1	1	

Angabe der Werte in Anzahl (Prozent); p<0,05 = Signifikanz

MOV = Multiorganversagen

Nach den „Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions 2008“ sind alle Todesfälle in beiden Gruppen als **cardiac death** sowie **valve-related death** zu klassifizieren. [3]

Getrennt nach Operationsindikation, Operationsursache und Dringlichkeit der Reoperation ergibt sich folgendes Bild:

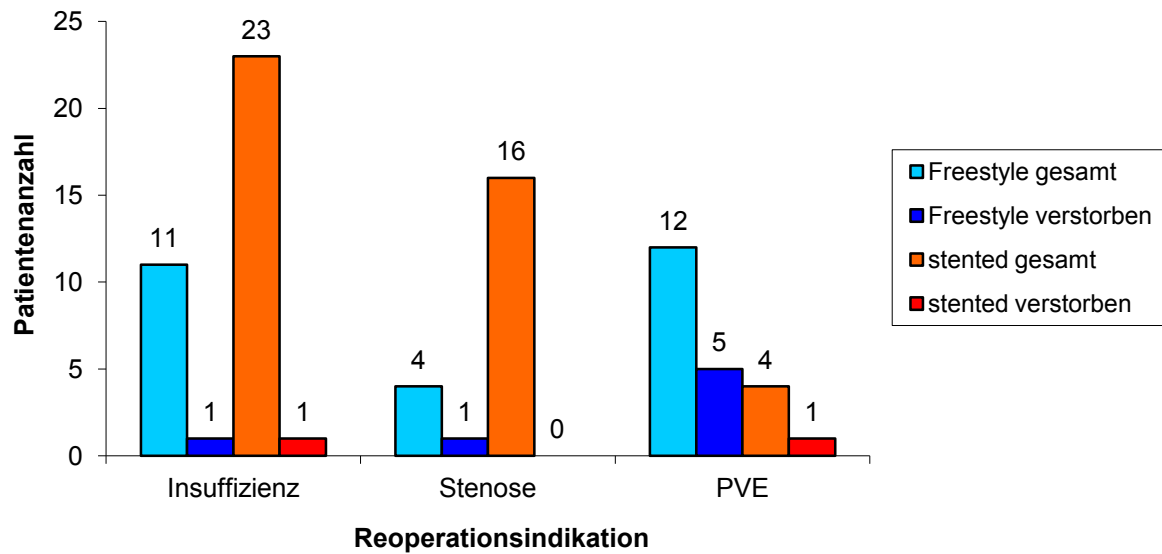


Abbildung 3.4.1: Darstellung der Reoperationen und Todesfälle innerhalb 30 Tage nach der Reoperationsindikation

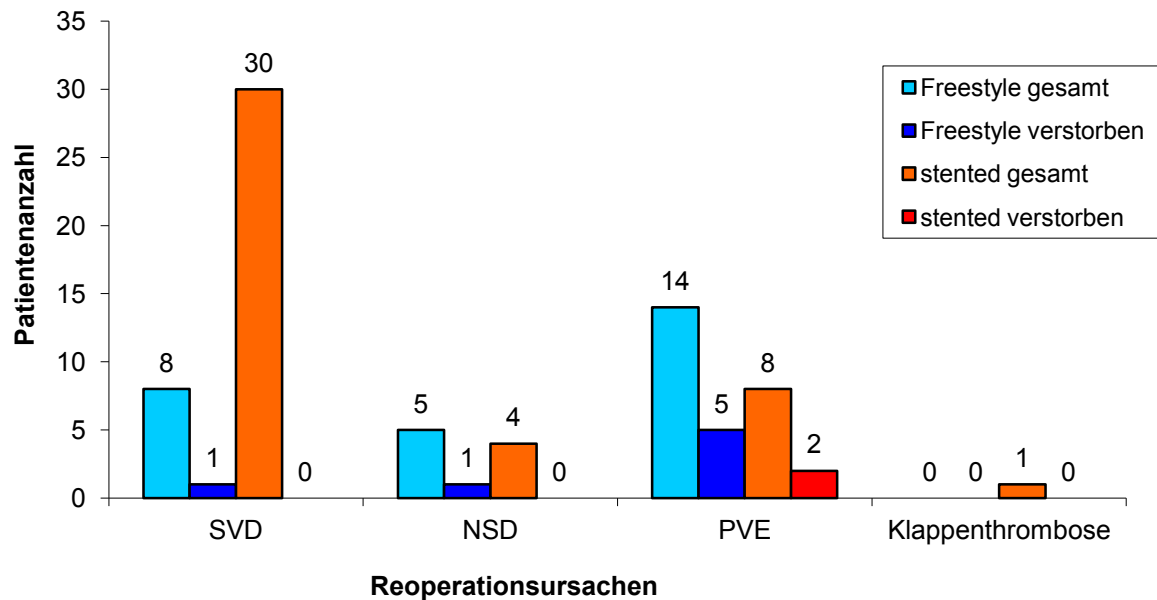
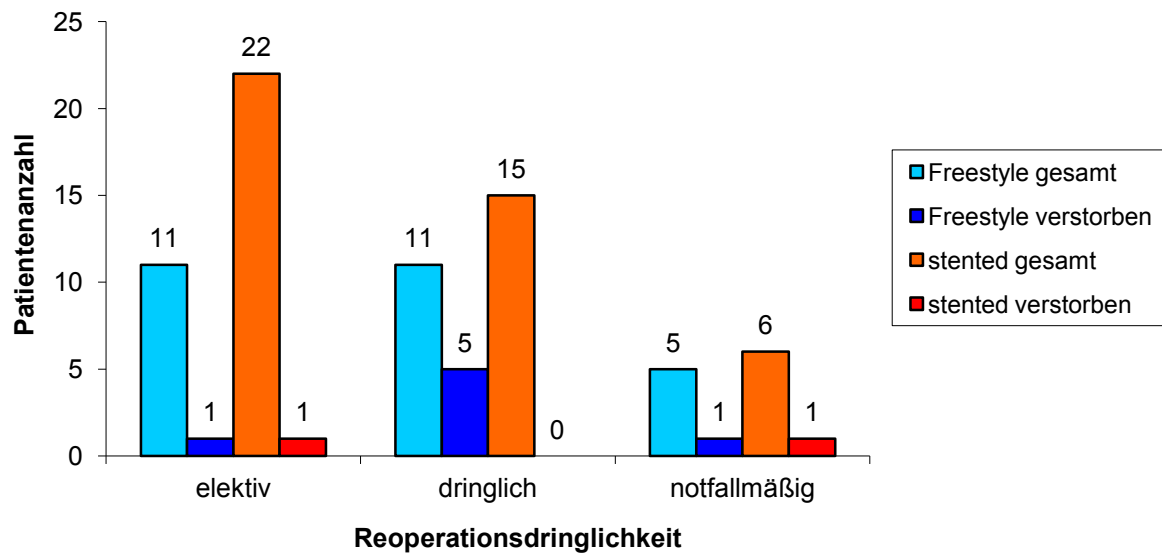


Abbildung 3.4.2: Darstellung der Reoperationen und Todesfälle innerhalb 30 Tage nach der Reoperationsursache

Als Hauptursache einer Reoperation mit Mortalität innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage zeigt sich die akute Endokarditis. Auf sie entfallen 71% der Todesfälle nach

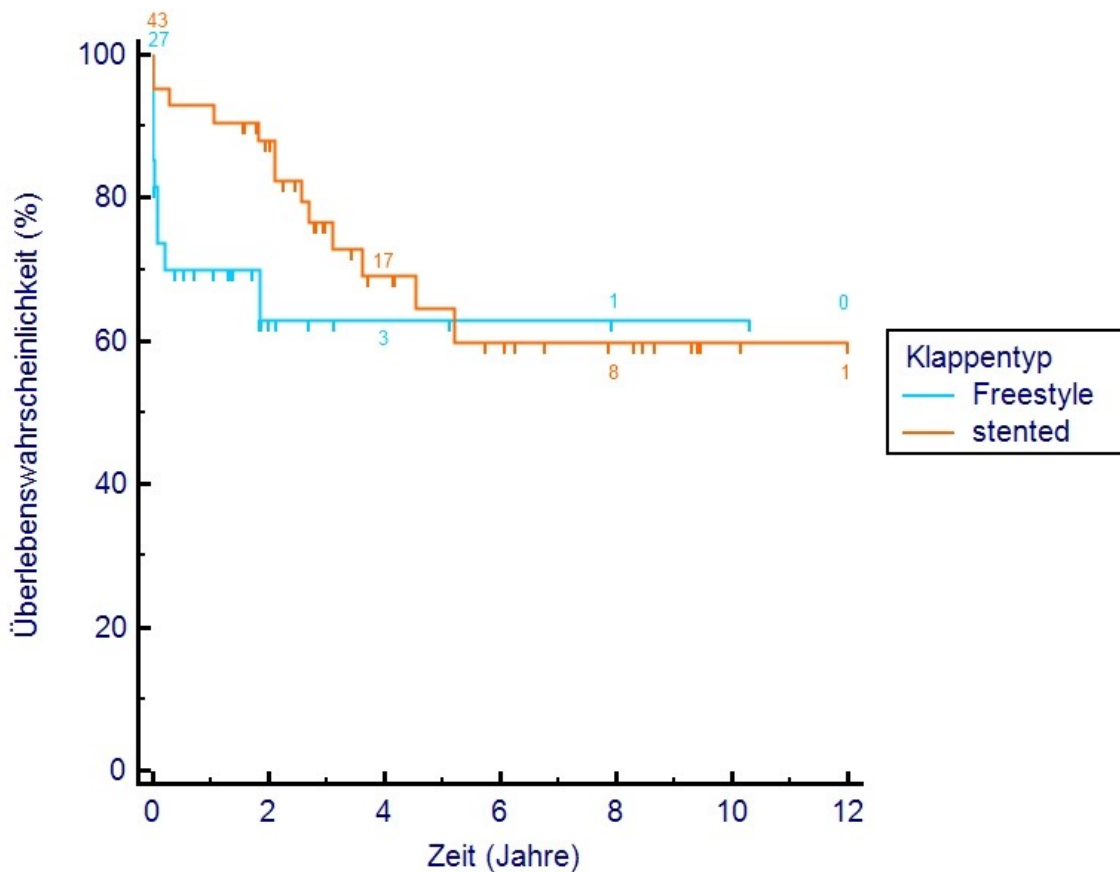
Freestyle-Reoperationen. Die übrigen beiden Todesfälle sind auf strukturelle Klappen-  
degeneration (imponierend als Aortenstenose) und nichtstrukturelle Klappendysfunktio-  
n (imponierend als Aorteninsuffizienz) in Form eines paravalvulären Lecks zurückzu-  
führen.



**Abbildung 3.4.3: Darstellung der Reoperationen und Todesfälle innerhalb 30 Tage nach der Dringlichkeit**

Es zeigt sich, dass 86% der frühen Todesfälle der Freestyle-Gruppe nach dringlichen oder notfallmäßigen Operationen erfolgten. Insbesondere bei den dringlichen Reoperationen zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Klappenkollektiven bezüglich der Letalität (45% vs. 0%;  $p = 0,007$ ).

Das Gesamtüberleben nach Reoperation stellt sich in einer Kaplan-Meier-Kurve wie folgt dar:



**Abbildung 3.4.4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach Reoperation**

(die kleinen Striche an den Kurven markieren das Ausscheiden eines Patienten aus der Beobachtung wegen Todesfall oder Erreichen des Follow-Up Endes; die kleinen Ziffern sind die zum jeweiligen Zeitpunkt noch vorhandene Anzahl an Patienten im Follow-Up)

Es zeigt sich insbesondere bei den reoperierten Freestyle-Klappen eine Konzentration der Mortalität auf das erste postoperative Jahr. Hier spiegelt sich die bereits in Tabelle 3.4.6 dargestellte hohe 30-Tages-Mortalität nach Freestyle-Reoperation wieder.

Im Langzeitüberleben lässt sich kein Unterschied zwischen beiden Kollektiven ausmachen.

Zu beachten ist die nur sehr geringe Anzahl an reoperierten Freestyle-Klappen mit einem Follow-Up > 2 Jahre [6 Patienten (22%)], was auf die früh auftretenden und ein längeres Follow-Up verhindernden Endokarditiden sowie die 1996 vergleichsweise geringe Anzahl an Freestyle-Klappen zurückzuführen ist. Im Vergleich dazu weisen 33 reoperierte Patienten mit einer gestenteten Vorklappe ein Follow-Up > 2 Jahre (77%) auf, da hier hauptsächlich die strukturelle Klappendegeneration zum Tragen kommt, die erst nach einigen Jahren auftritt.

### 3.5. Vergleich der postoperativen Lebensqualität von Freestyle und gestentet reoperierten Patienten

Die 2008 an alle noch lebenden Patienten versendeten Fragebögen wurden für unsere Studie bezüglich Langzeit-Outcome der Lebensqualität ausgewertet. Hierzu wurde der NHP-Fragebogen (Nottingham Health Profile) sowie die sich auf Depression beziehenden Fragen des Lahrer Fragebogens verwendet.

Der Vergleich der NHP-Fragebögen (Abbildung 3.5.1) zeigt eine weitestgehend vergleichbare Lebensqualität nach Reoperation an einer der beiden untersuchten Herzklappenarten. Lediglich der Bereich „Energieverlust“ weist im Kollektiv der Freestyle-Patienten deutlich stärkere Einschränkungen der Lebensqualität auf ( $p = 0,09$ ).

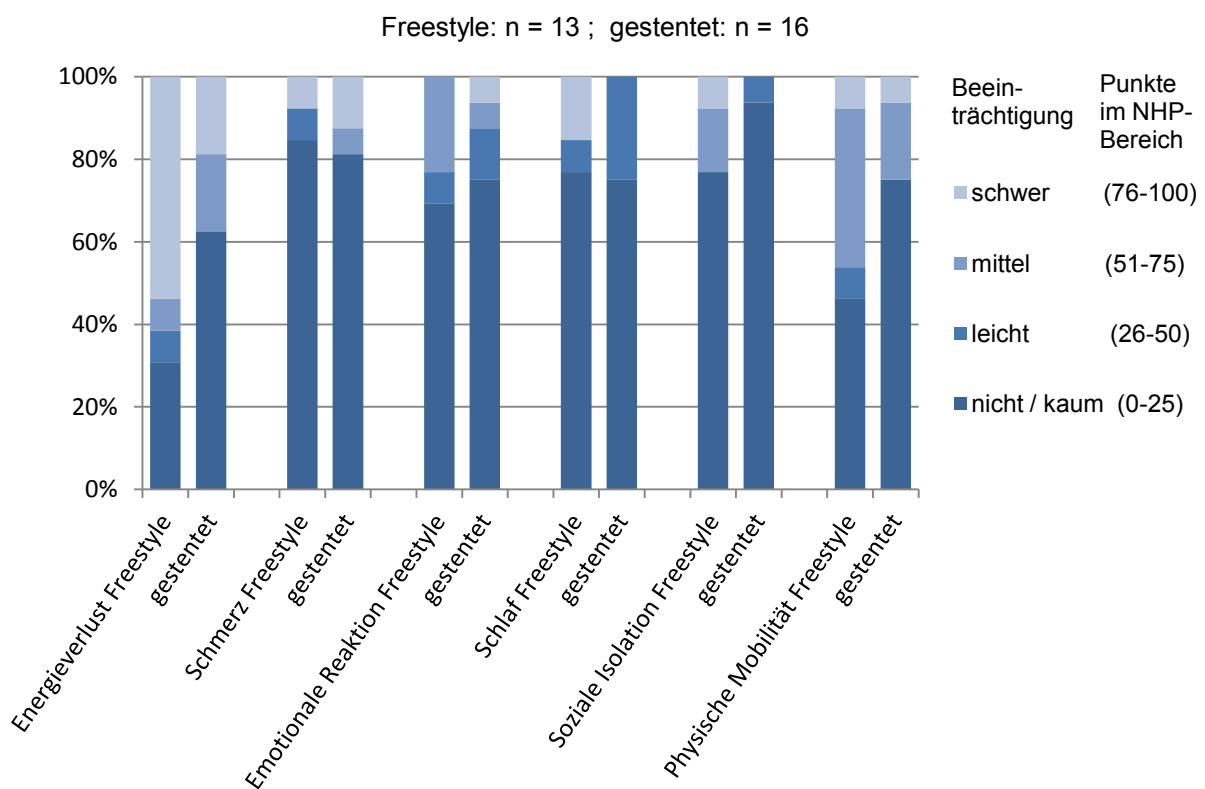


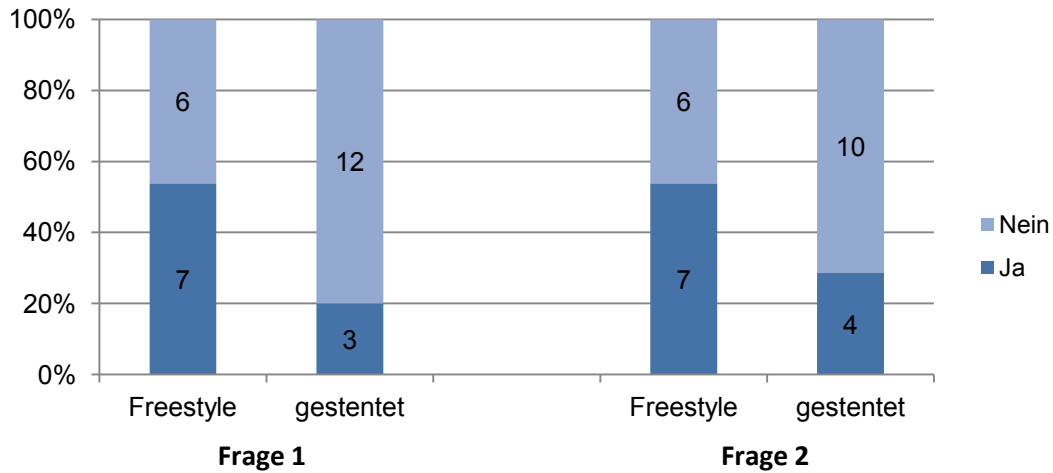
Abbildung 3.5.1: Auswertung des NHP-Fragebogens (Einteilung nach 2.1.2)

Die Fragen im Lahrer Fragebogen zum Depressionsscreening lauteten:

1. „Haben Sie sich im letzten Monat oft niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder hoffnungslos gefühlt?“

2. „Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Interesse und Lust an Dingen, die Sie sonst gerne tun?“

Die Ergebnisse dieses Screenings sind in Abbildung 3.5.2 dargestellt.



**Abbildung 3.5.2: Ergebnisse des Depressionsscreenings**

Die Ergebnisse des Depressionsscreenings im Lehrer Fragebogen scheinen die Auswertungsergebnisse des NHP bezüglich „Energieverlust“ zu bestätigen, sind jedoch unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,11$ ).

Beim Vergleich der Fragebogenkollektive sind folgende Unterschiede zu finden (Tabelle 3.5.1). So fanden die Reoperationen der Freestyle-Klappen signifikant ( $p = 0,009$ ) früher statt als die der gestenteten Klappen. Auch die Zeit zwischen Reoperation und Follow-Up ist in der Freestyle-Gruppe signifikant geringer.

Bei den Operationsursachen zeigt sich auch hier erneut die signifikante PVE-Lastigkeit der Freestyle-Reoperationen.

Insgesamt wären jedoch größere Patientenkollektive notwendig, um eine sichere Aussage treffen zu können.

**Tabelle 3.5.1: Demographische und präoperative Unterschiede beider Fragebogenkollektive**

Variable	<u>Freestyle</u> (n=13)	<u>Gestentet</u> (n=16)	p
Zeit bis ReOP (in Jahren)	3,3 ± 3,0	9,5 ± 7,5	<b>0,009</b>
Alter bei Reoperation (in Jahren)	71,2 ± 13,1	73,4 ± 9,3	0,6
Alter bei Follow-Up (in Jahren)	73,5 ± 11,6	78,0 ± 9,7	0,28
Zeit ReOP bis Follow-Up (in Jahren)	2,3 ± 2,1	4,5 ± 2,8	<b>0,03</b>
Frauen	5 (38%)	3 (19%)	0,24
Indikation			0,06
Insuffizienz	7 (54%)	7 (44%)	
Stenose	1 (8%)	7 (44%)	
PVE	5 (38%)	2 (12%)	
Ursache			<b>&lt;0,05</b>
PVE	7 (54%)	2 (12%)	
SVD	3 (23%)	11 (69%)	
NSD	3 (23%)	3 (19%)	
Dringlichkeit			0,91
elektiv	5 (38%)	7 (44%)	
dringlich	5 (38%)	5 (31%)	
notfallmäßig	3 (24%)	3 (19%)	
Hypertonie	10 (77%)	9 (56%)	0,64
KHK	6 (46%)	7 (44%)	0,8
Angina pectoris	0 (0%)	2 (12%)	0,56
Niereninsuffizienz	8 (62%)	4 (25%)	<b>&lt;0,05</b>
Diabetes	3 (24%)	4 (25%)	0,9
EuroSCORE	11 ± 3	10 ± 3	0,17

Angabe der Werte in Anzahl (Prozent) oder Mittelwert ± Standardabweichung; p<0,05 = Signifikanz

KHK = Koronare Herzkrankheit; PVE = Prosthetic Valve Endocarditis; SVD = Structural Valve Deterioration; NSD = Nonstructural Dysfunction

## 4. Diskussion

Wie bereits eingangs erwähnt, vertreten mehrere Autoren die Meinung, ungestentete Bioklappen seien im Vergleich zu gestenteten Bioklappen schwieriger zu reoperieren [15, 20, 54].

Insgesamt wurden zum Thema „Reoperation ungestenteter Bioklappen“ bis jetzt nur sehr wenige Arbeiten veröffentlicht.

Neben einer Studie von *Borger et al.* [15] stellt das Lahrer Patientenkollektiv das größte, hinsichtlich der Fragestellung der Reoperationsschwierigkeit ungestenteter Bioklappen, untersuchte Patientenkollektiv dar.

Trotz der geringen und statistisch einschränkenden Anzahl von nur 27 reoperierten Medtronic Freestyle Klappen beinhaltet dieses Kollektiv die größte Anzahl bis jetzt untersuchter Reoperationen an Medtronic Freestyles, da bei *Borger* der Großteil der reoperierten Klappen SJM Toronto SPV waren.

*Borgers* Studie beinhaltetete 10 Medtronic Freestyle Klappen [15], ebenso die Studien von *Deeb et al.* [21] und *Mohammadi et al.* [46].

### 4.1. Auswahl der untersuchten Klappe

Auf Grund der überragenden Stellung der Medtronic Freestyle Klappe von über 96% der im MediClin Herzzentrum Lahr/Baden im untersuchten Zeitraum von 1996 - 2006 implantierten ungestenteten biologischen Aortenklappen, untersuchten wir ausschließlich Reoperationen dieses Modells. Mit im obigen Zeitraum implantierten 1340 Medtronic Freestyle Klappen weist Lahr eine große Erfahrung in der Verwendung dieses Klappentyps auf, die erzielten Ergebnisse können daher fraglos als Referenz angesehen werden.

Für die SJM Toronto SPV ist an dieser Stelle nochmals auf die Studie von *Borger et al.* [15] verwiesen.

In der Literatur scheint eine Überlegenheit der Medtronic Freestyle Klappe gegenüber der SJM Toronto SPV bezüglich Klappendegeneration zu bestehen. *Desai et al.* berichten von einer Freiheit von Klappendegeneration der Toronto SPV von 78% nach 10 Jahren [23]. *David et al.* veröffentlichten 2008 sogar nur eine Freiheit von Klappendegeneration der Toronto SPV von 69% nach 12 Jahren [18].

Demgegenüber stehen Veröffentlichungen bezüglich der Medtronic Freestyle Klappe, die hervorragende Langzeitergebnisse und Freiheit von struktureller Klappendegeneration zeigen. *Bach et al.* berichten von 97% nach 10 Jahren bei den subkoronar implantierten Klappen [8] sowie von 92% nach 12 Jahren ohne Unterschied bei Patienten über und unter 60 Jahren [9]. *Mohammadi et al.* sprechen von 96% Freiheit von struktureller Klappendegeneration bei Medtronic Freestyle Klappen nach 10 Jahren [46], *Deleuze et al.* von 100% nach 8 Jahren [22]. Aus einer Teilgruppe unseres Patientenkollektivs wurde von *Ennker et al.* eine Freiheit von struktureller Klappendegeneration von 97% nach 9 Jahren veröffentlicht [29].

Aufgrund dieser Datenlage scheint eine Festlegung auf die Medtronic Freestyle als Beispiel für ungestentete Bioklappen mehr als gerechtfertigt, da diese wohl in Zukunft eine der hauptsächlich implantierten ungestenteten Bioklappe sein dürfte.

Gleichzeitig erklärt sich durch die sehr geringe Klappendegeneration die insgesamt geringe Anzahl von 27 Reoperationen bei 1340 Erstimplantationen (2%) sowie der hohe Anteil an notfallmäßigen (18,5%) bzw. dringlichen (40,7%) Reoperationen in unserem Kollektiv, da im untersuchten Zeitraum von 10 Jahren praktisch keine kontinuierlichen, strukturellen Klappendegenerationen mit konsekutiven elektiven Reoperationen zu erwarten sind.

## 4.2. Mortalität

Auffällig war in unseren Daten der deutliche Unterschied in der 30-Tages-Mortalität von 25,9% der reoperierten Freestyle-Patienten und nur 4,7% der Patienten mit gestenteter Herzklappe ( $p = 0.01$ ).

Von den 27 reoperierten Patienten wiesen 12 (44%) eine Endokarditis als Hauptoperationsindikation auf. Intraoperativ ergab sich sogar bei 14 (52%) der Patienten eine Endokarditis als Ursache der Klappenpathologie. Es wurde in der Literatur mehrfach dargestellt, dass diese Operationen ein besonders hohes Risiko beinhalten [15, 20, 32]. *Gabbieri et al.* berichten in ihrer Veröffentlichung von einer klinischen Mortalität von 24% nach Aortenklappenersatz wegen Endokarditis [32]. *Aranki et al.* beschreiben eine operative Mortalität von 22% bei PVE insgesamt und 33% bei Operation im akuten Krankheitsstadium [6].

Unter Einbeziehung der Tatsache, dass 71% der Freestyle-Todesfälle auf eine akute Endokarditis bedingte Reoperation zurück zu führen sind, liegt die Mortalität von 26% im internationalen Vergleich.

Die im Vergleich dazu niedrige Mortalität von knapp 5% der im gleichen Zeitraum reoperierten 43 gestenteten Bioartenklappen ist unter Berücksichtigung der obigen Fakten wohl zu einem Großteil auf die signifikant ( $p = 0,007$ ) erhöhte Anzahl von Endokarditiden bei den reoperierten Freestyle-Klappen zurückzuführen.

Ebenso mag hier der prozentual höhere Anteil an elektiven Operationen bei den reoperierten gestenteten Klappen eine Rolle spielen.

Mehrere Studien zeigen, dass die elektive Reoperation von Bioklappen eine niedrige postoperative Mortalität aufweist, z.B. *Jamieson et al.* 6,8% [40], *Davierwala et al.* 1,7% [20], *Vogt et al.* 1,4% [54] sowie *Akins et al.* 4,8% [2].

Als weiterer wichtiger Faktor kommt in diesem Zusammenhang der Abstand von Erst- zur Reoperation zu tragen.

*Borger et al.* [15] identifizierten in ihrer Veröffentlichung von 2008 eine Reoperation innerhalb eines Jahres als unabhängigen Risikofaktor für perioperative Mortalität.

Zwischen unseren Vergleichskollektiven zeigt sich ein signifikanter ( $p < 0,001$ ) Unterschied der Zeit zwischen Erst- und Reoperation von  $3,1 \pm 3,1$  der Freestyle-Klappen gegenüber  $9,2 \pm 6,6$  Jahren der gestenteten Bioklappen.

Hauptursache der unterschiedlichen Zeiten bis zur Reoperation ist meiner Ansicht nach die verschieden lange Marktverfügbarkeit der beiden Klappentypen zu Beginn des untersuchten Zeitraumes 1996, da die gestenteten Bioklappen bereits seit den 1970er Jahren, die Freestyle-Klappe erst seit 1992 implantiert werden. (Kapitel 1.2.1)

Wie schon in Kapitel 4.1 dargestellt, haben die Medtronic Freestyle Klappen seit dem Beginn ihrer Implantation bis zum Studienzeitpunkt noch keine operationswürdige strukturelle Klappendegeneration erfahren.

In der Vergleichsgruppe der reoperierten gestenteten Bioklappen wurden 85% der Reoperationen mehr als 10 Jahre nach Erstoperation wegen einer strukturellen Klappendegeneration durchgeführt. Der Anteil an Reoperationen wegen einer Endokarditis sank von 30% innerhalb von 10 Jahren auf 5% nach länger als 10 Jahren. Da somit die SVD den Großteil der späten Reoperationen darstellt, beinhaltet die Gruppe der Freestyle-Reoperationen einen unverhältnismäßig hohen Anteil an frühen Reoperationen, während die gestenteten Bioklappen bereits 1996 wegen strukturellen Klappendegenerationen reoperiert wurden und damit von Beginn an lange Zeiten zwischen Erst- und Reoperation in die Statistik einbringen konnten.

Als weiterer Punkt ist zu beachten, dass die Reoperation gestenteter Bioklappen eine reguläre Operation deutscher herzchirurgischer Kliniken ist. Es muss daher davon ausgegangen werden, dass Reoperationen in Lahr implantierter gestenteter Bioklappen an anderen deutschen Kliniken stattgefunden haben. Insbesondere bei im Rahmen der Reoperation verstorbenen Patienten ist diese mangels erneuten Patientenkontaktes daher in Lahr nicht erfasst.

Im Gegensatz dazu stellt die Implantation und insbesondere die Reoperation ungestenteter Bioklappen ein weniger weit verbreitetes Vorgehen dar. Patienten mit Komplikationen an in Lahr implantierten Medtronic Freestyle Klappen wurden daher hauptsächlich in Lahr reoperiert, womit sich die erhöhte Anzahl akuter und früher Reoperation ergibt.

Zusammenfassend spiegelt sich das erhöhte Operationsrisiko im EuroSCORE wieder. Dieser ist in der Gruppe der Freestyle-Patienten mit einem Mittelwert von 12 gegenüber einem Mittelwert von 10 in der Vergleichsgruppe erhöht ( $p = 0,059$ )

### **4.3. Morbidität und Komplikationen**

Wir stießen in unserer Studie auf ein vermehrtes Auftreten postoperativer Komplikationen in der Freestyle-Gruppe. Insbesondere das Auftreten von postoperativen Reanimationen und Reintubationen sowie die Anzahl an Intensivtagen waren signifikant erhöht. Gleiches gilt für die perioperativen Parameter Aortenklammzeit und intraoperativ benötigte Erythrozytenkonzentrate.

Als Hauptursache hierfür ist der ebenfalls signifikant erhöhte Anteil an Begleitoperationen in der Gruppe der reoperierten Freestyle-Klappen anzusehen. Besonders die gleichzeitig benötigte Aorten Chirurgie in 18% der reoperierten Freestyle-Patienten wirkt sich hier deutlich aus.

Es wurde bereits in früheren Studien bewiesen, dass AKEs mit Begleitoperationen ein höheres operatives Risiko aufweisen als alleinige AKEs. *Litmathe et al.* [44] beschreiben eine signifikant verlängerte Ventilationszeit sowie ein längeres Verbleiben auf Intensivstation bei AKE-Patienten mit gleichzeitiger koronarer Bypassoperation.

*Ennker et al.* [27] veröffentlichten erhöhte perioperative und 30-Tages Mortalitäten von Patienten mit AKE + ACVB im Vergleich zu Patienten, die eine alleinige AKE erhielten. Auch *Alsoufi et al.* [5] berichten von einer erhöhten Mortalität bei gleichzeitiger AKE und ACVB-OP, hierbei zeigte sich insbesondere das Vorliegen einer kombinierten

schweren Aorten- und Koronarpathologie als signifikant mit einer frühen Mortalität assoziiert.

Aus einer erhöhten perioperativen Mortalität kann meiner Ansicht nach auch auf eine erhöhte Anzahl an Reanimationen geschlossen werden, da gerade bei Intensivpatienten von einer Reanimation vor dem Versterben ausgegangen werden kann.

Bei erfolgreicher Reanimation kommt es dagegen häufig zu einer verlängerten Intensivliegedauer, so dass unsere Beobachtungen mit obigen Studien in Einklang zu bringen sind.

In der Berechnung des EuroSCOREs sind, beruhend auf der EuroSCORE-Studie von *Roques et al.* [50] die Varianten „Thorakaler Aorteneingriff“ mit 3 Punkten sowie „keine isolierte ACVB-OP“ mit 2 Punkten bewertet und spiegeln so deutlich die erschwerten Operationsbedingungen bei Kombinationseingriffen wider. [30].

#### **4.4. Lebensqualität**

Im mittels NHP und zweier Fragen aus dem Lahrer Fragebogen durchgeführten Lebensqualitätsscreening ist vor allem das schlechtere Ergebnis der Freestylepatienten im Teilbereich „Energieverlust“ zu diskutieren.

Betrachtet man die beiden Fragebogenkollektive, so fällt auf, dass die Freestyle-Patienten im Durchschnitt kürzer nach Reoperation den Fragebogen beantworteten als die Patienten mit einer Stented-Reoperation. Möglicherweise kommt hierdurch eine unterschiedlich weit fortgeschrittene postoperative Regeneration zu tragen.

Die Reoperationsursachen unterscheiden sich zwischen beiden Gruppen signifikant ( $p < 0,05$ ). Freestyle-Patienten wurden deutlich häufiger (54% vs. 12%) wegen einer Endokarditis reoperiert und gehören damit schon präoperativ zu einem gefährdeteren Patientengut [15, 20, 32].

Wenn auch nicht signifikant ( $p = 0,06$ ) so fällt doch der gehäufte Anteil (62% vs. 25%) an niereninsuffizienten Patienten im Freestyle-Patientengut auf. Es ist zu postulieren, dass diese Patienten bereits präoperativ eine eingeschränkte Lebensqualität hatten. Hier wäre ein präoperatives Depressionsscreening zum Vergleich wünschenswert. Dieses ist aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie jedoch nicht verfügbar.

## 4.5. Schlussfolgerung, Limitierungen und Ausblick

Die Reoperation einer Medtronic Freestyle Klappe (als Beispiel für ungestentete Bioklappen) weist zusammenfassend im Vergleich zur Reoperation gestenteter Bioklappen keine relevant schwierigeren Operationsbedingungen auf. Sie kann ebenso strukturiert erfolgen und ist in manchen Punkten sogar einfacher durchzuführen. Hauptsächlich ist es eine Frage der Übung des Operateurs, so dass bei regelmäßigem Umgang mit ungestenteten Bioklappen auch deren Reoperation mit gutem Ergebnis durchgeführt werden kann. Postoperativ vermehrte Komplikationen und eine erhöhte 30-Tages-Mortalität konnten mit schwierigeren Ausgangsbedingungen (vermehrte Endokarditiden) und einem höheren Anteil an Begleitoperationen zumindest mit erklärt werden. Die mögliche Reoperation sollte nach unseren Ergebnissen bei Indikation für eine ungestentete Bioklappe jedenfalls nicht zum Verzicht auf deren Einsatz führen.

Limitierend kann man sagen, dass aufgrund der aktuell noch sehr geringen Datenlage noch keine statistisch hieb- und stichfesten Aussagen bezüglich der Reoperationschwierigkeit ungestenteter biologischer Herzklappen getroffen werden konnten.

In unserer Studie wurden die Ergebnisse von mehreren Seiten her zum Teil deutlich beeinflusst. Für den Ausschluss aller Patienten mit möglichen Störfaktoren oder zur Erstellung propensity score gematchter Vergleichsgruppen sind die Patientenkollektive zurzeit noch nicht groß genug.

Es ist jedoch zu erwarten, dass mit länger werdender Verfügbarkeit (aktuell seit 20 Jahren auf dem Markt) und deutlich steigenden Implantationszahlen (Abbildung 3.1.2) in den kommenden Jahren größere Patientenkollektive verfügbar sein werden.

## 5. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Seit 20 Jahren werden ungestentete biologische Aortenklappenprothesen in der Therapie von Aortenvitien eingesetzt. Im MediClin Herzzentrum Lahr wird seit 15 Jahren die Medtronic Freestyle Klappe als ungestentete Bioklappe implantiert.

Trotz sich mehr und mehr herauskristallisierender hervorragender Langzeitergebnisse kommt es unvermeidlich zu notwendigen Reoperationen. Viele Operateure befürchten immer noch, dass diese im Vergleich zu Reoperationen gestenteter Bioklappen schwieriger und mit erhöhtem operativem Aufwand durchzuführen sind.

**Ziel:** Diese retrospektive Studie untersuchte das Lahrer Patientenkollektiv von 1996 bis einschließlich 2006. Ziel war die Analyse der *Ursachen*, *Techniken* und *Ergebnisse* der Reoperation ungestenteter Bioklappen am Beispiel der Medtronic Freestyle im Vergleich zur Reoperation gestenteter Bioklappen.

**Material und Methoden:** Von 1996 - 2006 erfolgten in Lahr insgesamt 3785 Aortenklappenoperationen, davon 1340 mittels einer Medtronic Freestyle Klappe, wobei zwischen dem Gesamt- und dem Unterkollektiv keine signifikanten demographischen oder präoperativen Unterschiede bestanden. 27 der Freestyle-Klappen mussten ab einem Zeitpunkt von 30 Tagen nach Erst-OP klappenbedingt reoperiert werden. Reoperationen innerhalb von 30 Tagen nach Erst-OP wurden nicht mit in die Studie aufgenommen, da nicht Frühversager, sondern Langzeitversager der beiden unterschiedlichen Bioklappen untersucht werden sollten.

Als Vergleichskollektiv dienten 43 im gleichen Zeitraum in Lahr reoperierte gestentete Bioklappen.

Die in Lahr dokumentierten prä-, intra- und postoperativen Daten der Patienten wurden erfasst und durch einen Fragebogen und eine Telefonbefragung ergänzt.

**Ergebnisse:** Als Hauptindikation der Reoperation einer Freestyleklappe zeigte sich die Endokarditis (44%), dicht gefolgt von der Aorteninsuffizienz (41%) und der Aortenstenose (15%). Demgegenüber standen bei den reoperierten gestenteten Bioklappen 54% Reoperationen wegen Aorteninsuffizienz, 37% wegen Aortenstenose und lediglich 9% wegen Endokarditis ( $p < 0,05$ ).

Intraoperativ ergab sich bei zwei wegen einer Aorteninsuffizienz reoperierten Freestyleklappen eine endokarditische Schädigung, so dass letztendlich 14 Freestyle-Reoperationen (52%) auf eine Endokarditis zurückzuführen waren. 8 (30%) der Freestyleklappen wiesen strukturelle Klappendegenerationen (SVD) und 5 (18%) eine nichtstrukturelle Dysfunktion (NSD) auf. In der Vergleichsgruppe wiesen 70% eine

SVD, 19% eine Endokarditis; 9% eine NSD und 2% eine Klappenthrombose als Hauptpathologie auf.

Die Dringlichkeit der Freestyle-Reoperation war mit 11 elektiven (41%), 11 dringlichen (41%) und 5 notfallmäßigen (18%) Eingriffen im Vergleich zu den Erstoperationen (77%, 21%, 2%) deutlich in die akute Richtung verschoben. Zu den gestenteten Klappen bestand hier kein signifikanter Unterschied (51%, 35%, 14%).

Im operativen Vorgehen ergab sich eine Abhängigkeit der Operationstechnik von der Klappenpathologie. Die technische Durchführung stellt an den geübten Operateur keine erhöhten Anforderungen.

Die reoperierten Freestyle-Patienten zeigten intraoperativ eine längere Aortenklemmzeit ( $93 \pm 26$  vs.  $82 \pm 30$  min;  $p = 0,035$ ) und erhöhte EK-Gaben ( $3 \pm 2,3$  vs.  $1,3 \pm 1,75$ ;  $p = 0,001$ ). Postoperativ kam es in der Freestyle-Gruppe zu vermehrten Reanimationen (12% vs. 0%;  $p = 0,023$ ) und Reintubationen (15% vs. 0%;  $p = 0,009$ ) sowie einer verlängerten Intensivzeit ( $11,6 \pm 16,3$  vs.  $5,2 \pm 5,7$  Tage;  $p = 0,011$ ).

Die 30-Tages-Sterblichkeit betrug 26% der Freestyle-Patienten gegenüber 5% in der Vergleichsgruppe ( $p = 0,01$ ). Alle Todesfälle sind als cardiac- und valve-related-death zu klassifizieren.

Im Lebensqualitäts-Follow-Up waren bis auf schlechtere Ergebnisse im NHP-Teilbereich „Energieverlust“ ( $p = 0,09$ ) keine Unterschiede erkennbar.

**Schlussfolgerung:** Die technisch-operative Schwierigkeit bei der Reoperation ungestenteter Bioklappen ist vergleichbar mit der gestenteter Bioklappen.

Die erhöhte postoperative Mortalität sowie die vermehrten postoperativen Komplikationen sind hauptsächlich auf die schlechteren präoperativen Bedingungen: EuroSCORE ( $12 \pm 4$  vs.  $10 \pm 3$ ;  $p = 0,059$ ), aktive Endokarditis (12 vs. 4;  $p = 0,001$ ) und den höheren Anteil an Begleitoperationen (41% vs. 21%;  $p = 0,029$ ) zurückzuführen.

## 6. Summary

**Background:** For 20 years stentless biological aortic valve prosthesis have been used in the therapy of aortic valve disease. In the MediClin Heart Center Lahr, the Medtronic Freestyle valve has been implanted for 15 years as stentless biological valve. Although there are more and more outstanding long-term results, there are inevitable necessary reoperations. Many surgeons still fear that these would be more complicated and would require a higher intraoperative effort than the reoperation of stented biological valves.

**Objective:** This retrospective study examined all patients undergoing an aortic valve replacement (AVR) at Lahr from 1996 to 2006. The objective was to analyze the reasons, techniques and results of the reoperations of stentless biological aortic valves using the example of the Medtronic Freestyle in comparison to reoperations of stented biological aortic valves.

**Methods:** Between 01/1996 and 12/2006, 3785 aortic valve replacements were performed in Lahr, whereof in 1340 cases a Medtronic Freestyle valve was used. There were no significant demographic and preoperative differences between the main and the subgroup. Counting from 30 days after the primary operation, reoperations for valve related reasons occurred in 27 patients with a primary Freestyle valve. Reoperations earlier than 30 days after the primary operation were not included into the study because we wanted to analyze long-term failure of the two different biological valve types. The comparison group consisted of 43 patients receiving a reoperation of a stented biological aortic valve.

The pre-, intra- and postoperative data documented in Lahr was collected and completed by a written Follow-Up and by phone.

**Results:** The main indication for the reoperation of a Freestyle valve was endocarditis (44%), followed by aortic insufficiency (41%) and aortic stenosis (15%). In contrast, the stented group showed 54% reoperations due to aortic insufficiency, 37% due to aortic stenosis and only 9% because of endocarditis ( $p < 0.05$ ).

Two patients reoperated on a Freestyle valve for aortic insufficiency showed endocarditis associated destructions during operation, so in the end 14 (52%) of Freestyle reoperations were due to endocarditis. 8 (30%) of the reoperated Freestyle valves showed structural valve deterioration (SVD) and 5 (18%) nonstructural dysfunction (NSD). In the comparison group, 70% showed SVD, 19% endocarditis, 9% NSD and 2% a valve thrombosis as main pathology.

With 11 elective (41%), 11 urgent (41%) and 5 emergency (18%) reoperations, the priority of the Freestyle reoperations was shifted to the acute side in comparison to the

primary operations (77%, 21%, 2%). There was no significant difference to the reoperated stented valves (51%, 35%, 14%).

The operative method used was connected to the valve pathology. The technical procedure shows no increased difficulty for a skilled surgeon.

The reoperated Freestyle patients showed longer intraoperative aortic clamping times ( $93 \pm 26$  vs.  $82 \pm 30$  min;  $p = 0.035$ ) and a higher amount of applied red cell concentrates ( $3 \pm 2.3$  vs.  $1.3 \pm 1.75$ ;  $p = 0.001$ ).

The Freestyle group showed postoperatively more resuscitations (12% vs. 0%;  $p = 0.023$ ), reintubations (15% vs. 0%;  $p = 0.009$ ) and a prolonged stay in the ICU ( $11.6 \pm 16.3$  vs.  $5.2 \pm 5.7$  days;  $p = 0.011$ ).

30-day-mortality was 26% of the Freestyle patients in opposite to 5% in the comparison group ( $p = 0.01$ ). All deaths had to be classified as cardiac- and valve-related-deaths.

There were no differences between the two groups in the quality of life Follow-Up except for worse results in the subarea "energy level" ( $p = 0.09$ ).

**Conclusion:** The reoperative technical difficulty of stentless biological valves is comparable to stented ones.

The increased postoperative mortality and complications are mainly due to worse preoperative conditions: EuroSCORE ( $12 \pm 4$  vs.  $10 \pm 3$ ;  $p = 0.059$ ), active endocarditis (12 vs. 4;  $p = 0.001$ ) and a higher amount of concomitant operations (41% vs. 21%;  $p = 0,029$ )

## 7. Abkürzungsverzeichnis

ACC/AHA	American College of Cardiology / American Heart Association
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
AI	Aorteninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
AKR	Aortenklappenrekonstruktion
Ao.	Aorta
AS	Aortenstenose
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften <a href="http://www.awmf.org">www.awmf.org</a>
B-Mode	2-dimensionaler Ultraschallmodus (Livebild)
BMI	Body-Mass-Index
CW-Doppler	Farbkodierter Ultraschallmodus
EF	Ejektionsfraktur (Auswurfraction des Herzens)
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
EMÄ	Einwohnermeldeämter
FDA	Food and Drug Administration (USA)
ICR	Interkostalraum (Zwischenrippenraum)
KHK	Koronare Herzkrankheit
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LQ	Lebensqualität
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
M-Mode	1-dimensionales Ultraschallbild, nach der Zeit aufgetragen
MOV	Multiorganversagen
MRT	Magnetresonanztomographie
NHP	Nottingham Health Profile
NSD	Nonstructural Dysfunction = Nichtstrukturelle Klappendysfunktion
NYHA	New York Heart Association
PVE/OVE	Prosthetic Valve Endocarditis/ Operated Valve Endocarditis = Endokarditis der künstlichen Klappe
ReOP	Re-Operation
SJM	St. Jude Medical <a href="http://www.sjm.de">www.sjm.de</a>

(Toronto) SPV	stentless porcine valve
SVD	Structural Valve Deterioration = Strukturelle Klappendegeneration
TAVI	Transcatheter Aortic-Valve Implantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie

## 8. Bilderverzeichnis

Bild 1.2.1	Erste künstliche Herzklappe der Welt von Hufnagl 1952 (Quelle: wikipedia.org)
Bild 1.2.2	Doppelflügelklappe SJM Regent (Quelle: St. Jude Medical Inc.)
Bild 1.2.3	Kippscheibenprothese Medtronic Hall (Quelle: Medtronic Inc.)
Bild 1.2.4	Homograft (Quelle: cumbiasurgery.org)
Bild 1.2.5	Medtronic Mosaic (Quelle: Medtronic Inc.)
Bild 1.2.6	Carpentier-Edwards Perimount (Quelle: Edwards Lifesciences)
Bild 1.2.7	Implantationstechnik: komplett subkoronar (Quelle: mpoullis.net)
Bild 1.2.8	Implantationstechnik: modifiziert subkoronar (Quelle: mpoullis.net)
Bild 1.2.9	Implantationstechnik: full-root Technik (Quelle: mpoullis.net)
Bild 1.2.10	Implantationstechnik: root-inclusion Technik (Quelle: mpoullis.net)
Bild 1.2.11	Medtronic Freestyle (Quelle: Medtronic Inc.)
Bild 1.2.12	SJM Toronto SPV (Quelle: St. Jude Medical Inc.)

## 9. Literaturverzeichnis

1. *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie: Aortenklappe*, 2001, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 011/004.
2. Akins, C.W., et al., *Risk of reoperative valve replacement for failed mitral and aortic bioprostheses*. The Annals of thoracic surgery, 1998. **65**(6): p. 1545-51; discussion 1551-2.
3. Akins, C.W., et al., *Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008. **135**(4): p. 732-8.
4. Albert, A., et al., *Effect of surgeon on transprosthetic gradients after aortic valve replacement with Freestyle stentless bioprosthesis and its consequences: a follow-up study in 587 patients*. J Cardiothorac Surg, 2007. **2**: p. 40.
5. Alsoufi, B., et al., *Results of concomitant aortic valve replacement and coronary artery bypass grafting in the VA population*. The Journal of heart valve disease, 2006. **15**(1): p. 12-8; discussion 18-9.
6. Aranki, S.F., et al., *Aortic valve endocarditis. Determinants of early survival and late morbidity*. Circulation, 1994. **90**(5 Pt 2): p. 1175-82.
7. Bach, D.S., et al., *Impact of implant technique following freestyle stentless aortic valve replacement*. Ann Thorac Surg, 2002. **74**(4): p. 1107-13; discussion 1113-4.
8. Bach, D.S., et al., *Ten-year outcome after aortic valve replacement with the freestyle stentless bioprosthesis*. Ann Thorac Surg, 2005. **80**(2): p. 480-6; discussion 486-7.
9. Bach, D.S., et al., *Freedom from structural valve deterioration among patients aged < or = 60 years undergoing Freestyle stentless aortic valve replacement*. J Heart Valve Dis, 2007. **16**(6): p. 649-55; discussion 656.
10. Binet, J.P., et al., *Heterologous aortic valve transplantation*. Lancet, 1965. **2**(7425): p. 1275.
11. Bjork, V.O., *Central flow tilting disc valve for aortic valve replacement*. Thorax, 1970. **25**(4): p. 439-44.

12. Bonow, R.O., et al., 2008 *Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons*. *Circulation*, 2008. **118**(15): p. e523-661.
13. Bonow, R.O., et al., *ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **48**(3): p. e1-148.
14. Borger, M.A., et al., *Stentless aortic valves are hemodynamically superior to stented valves during mid-term follow-up: a large retrospective study*. *Ann Thorac Surg*, 2005. **80**(6): p. 2180-5.
15. Borger, M.A., et al., *Stentless aortic valve reoperations: a surgical challenge*. *Ann Thorac Surg*, 2007. **84**(3): p. 737-43; discussion 743-4.
16. Chocron, S., et al., *Perceived health status in patients over 70 before and after open-heart operations*. *Age Ageing*, 2000. **29**(4): p. 329-34.
17. David, T.E., *Aortic valve replacement with stentless porcine bioprostheses*. *J Card Surg*, 1998. **13**(5): p. 344-51.
18. David, T.E., et al., *Aortic valve replacement with Toronto SPV bioprosthesis: optimal patient survival but suboptimal valve durability*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008. **135**(1): p. 19-24.
19. David, T.E., C. Pollick, and J. Bos, *Aortic valve replacement with stentless porcine aortic bioprosthesis*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1990. **99**(1): p. 113-8.

20. Davierwala, P.M., et al., *Reoperation is not an independent predictor of mortality during aortic valve surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **131**(2): p. 329-35.
21. Deeb, G.M., et al., *Reoperation for Freestyle stentless aortic valves*. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2001. **13**(4 Suppl 1): p. 16-23.
22. Deleuze, P.H., et al., *Eight-year results of Freestyle stentless bioprosthesis in the aortic position: a single-center study of 500 patients*. The Journal of heart valve disease, 2006. **15**(2): p. 247-52.
23. Desai, N.D., et al., *Long-term results of aortic valve replacement with the St. Jude Toronto stentless porcine valve*. Ann Thorac Surg, 2004. **78**(6): p. 2076-83; discussion 2076-83.
24. Doty, D.B. and J.R. Doty, *Stentless Aortic Valve Replacement: Bioprostheses.*, in *Cardiac Surgery in the Adult*, L.H. Cohn and L.H. Edmunds, Editors. 2003, McGraw-Hill: New York. p. 889-898.
25. El-Hamamsy, I., et al., *Late outcomes following freestyle versus homograft aortic root replacement: results from a prospective randomized trial*. Journal of the American College of Cardiology, 2010. **55**(4): p. 368-76.
26. Elkins, R.C., et al., *Pulmonary autograft in children: realized growth potential*. Ann Thorac Surg, 1994. **57**(6): p. 1387-93; discussion 1393-4.
27. Ennker, J., et al., *Aortic valve replacement with or without concomitant coronary artery bypass grafting in the ninth decade of life*. Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie, 2001. **386**(4): p. 272-7.
28. Ennker, J.A., et al., *Ten-year experience with stentless aortic valves: full-root versus subcoronary implantation*. Ann Thorac Surg, 2008. **85**(2): p. 445-52; discussion 452-3.
29. Ennker, J.A., et al., *The Freestyle stentless bioprosthesis in more than 1000 patients: a single-center experience over 10 years*. Journal of cardiac surgery, 2009. **24**(1): p. 41-8.
30. EuroSCORE.org. *EuroSCORE - European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*. 2011 [cited 2011 14.07.2011]; Available from: <http://www.euroscore.org/>.

31. Falcoz, P.E., et al., *Comparison of the Nottingham Health Profile and the 36-item health survey questionnaires in cardiac surgery*. Ann Thorac Surg, 2002. **73**(4): p. 1222-8.
32. Gabbieri, D., et al., *Early outcome after surgery for active native and prosthetic aortic valve endocarditis*. The Journal of heart valve disease, 2008. **17**(5): p. 508-24; discussion 525.
33. Grube, E., U. Gerckens, and L. Buellesfeld, [*Percutaneous aortic valve replacement*]. Herz, 2006. **31**(7): p. 694-7.
34. Grube, E., et al., *Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study*. Circulation, 2006. **114**(15): p. 1616-24.
35. Harken, D.E., et al., *Aortic valve replacement with a caged ball valve*. Am J Cardiol, 1962. **9**: p. 292-9.
36. Herold, G., *Erworbene Herzklappenfehler*, in *Innere Medizin* 2007, Herold, G.: Köln. p. 138-154.
37. Hufnagel, C.A. and W.P. Harvey, *The surgical correction of aortic regurgitation preliminary report*. Bull Georgetown Univ Med Cent, 1953. **6**(3): p. 60-1.
38. Hunt, S.M., et al., *A quantitative approach to perceived health status: a validation study*. J Epidemiol Community Health, 1980. **34**(4): p. 281-6.
39. Ionescu, M.I., et al., *Heart valve replacement with the Ionescu-Shiley pericardial xenograft*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1977. **73**(1): p. 31-42.
40. Jamieson, W.R., et al., *Re-operation for bioprosthetic aortic structural failure - risk assessment*. Eur J Cardiothorac Surg, 2003. **24**(6): p. 873-8.
41. Jokinen, J.J., et al., *Prospective assessment of quality of life of octogenarians after cardiac surgery: factors predicting long-term outcome*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2008.
42. Kohlmann, T., M. Bullinger, and I. Kirchberger-Blumstein, [*German version of the Nottingham Health Profile (NHP): translation and psychometric validation*]. Soz Präventivmed, 1997. **42**(3): p. 175-85.
43. Lehmann, S., et al., *Stentless versus conventional xenograft aortic valve replacement: midterm results of a prospectively randomized trial*. Ann Thorac Surg, 2007. **84**(2): p. 467-72.

44. Litmathe, J., et al., *Concomitant CABG-procedures in elderly patients undergoing aortic valve replacement. An additional risk factor?* Zeitschrift fur Kardiologie, 2003. **92**(11): p. 947-52.
45. Melina, G., et al., *Transvalvular velocities after full aortic root replacement: results from a prospective randomized trial between the homograft and the Medtronic Freestyle bioprosthesis.* J Heart Valve Dis, 2002. **11**(1): p. 54-8; discussion 58-9.
46. Mohammadi, S., et al., *Structural deterioration of the Freestyle aortic valve: mode of presentation and mechanisms.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **132**(2): p. 401-6.
47. Nicoloff, D.M., et al., *Clinical and hemodynamic results with the St. Jude Medical cardiac valve prosthesis. A three-year experience.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1981. **82**(5): p. 674-83.
48. O'Brien, M.F., *Heterograft aortic valves for human use. Valve bank, techniques of measurement, and implantation.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1967. **53**(3): p. 392-7.
49. Renz-Polster, H., *Erworbene Herzklappenfehler*, in *Basislehrbuch Innere Medizin*, H. Renz-Polster, S. Krautzig, and J. Braun, Editors. 2006, Elsevier: München. p. 153-161.
50. Roques, F., et al., *Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients.* European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery, 1999. **15**(6): p. 816-22; discussion 822-3.
51. Ross, D.N., *Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft.* Lancet, 1967. **2**(7523): p. 956-8.
52. Starr, A. and G.L. Grunkemeier, *The expected lifetime of porcine valves.* Ann Thorac Surg, 1989. **48**(3): p. 317-8.
53. Vahanian, A., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology.* Eur Heart J, 2007. **28**(2): p. 230-68.

54. Vogt, P.R., et al., *Reoperative surgery for degenerated aortic bioprostheses: predictors for emergency surgery and reoperative mortality*. Eur J Cardiothorac Surg, 2000. **17**(2): p. 134-9.
55. Wikipedia: Alan Hawk, H.C., National Museum of Health and Medicine. 2010 [cited 2011 08.10.2011]; Hufnagel Heart Valve in the collection of the National Museum of Health and Medicine (M-151.11214)]. Available from: [http://en.wikipedia.org/wiki/File:Hufnagel\\_heart\\_Valve15111214-photos\\_309.jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Hufnagel_heart_Valve15111214-photos_309.jpg).
56. Wu, Y., et al., *Mechanical heart valves: are two leaflets better than one?* J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **127**(4): p. 1171-9.
57. Yoganathan, A.P., C.E. Eberhardt, and P.G. Walker, *Hydrodynamic performance of the Medtronic Freestyle Aortic Root Bioprosthesis*. The Journal of heart valve disease, 1994. **3**(5): p. 571-80.

# 10. Anhang

## 10.1. Tabellen und Dokumente

Anhang 1: Vor- und Nachteile der Klappenprothesen

	<b>Vorteile:</b>	<b>Nachteile:</b>
<b>mechanisch</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nahezu unbegrenzte Haltbarkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hohe Thrombogenität</li> <li>- Lebenslange Antikoagulation</li> <li>- evtl. störende Geräusche</li> </ul>
<b>Homograft</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sehr geringe Thrombogenität</li> <li>- Sehr gute Hämodynamik</li> <li>- Ross-OP: Autograft kann bei Kindern mitwachsen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sehr geringe Verfügbarkeit</li> <li>- Keine hämodyn. Vorteile zu ungestenteten Bioklappen</li> <li>- Ross-OP: Auf Pulmonalklappe erweiterte OP</li> </ul>
<b>biol. gestentet</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine langfristige Antikoagulation</li> <li>- Geräuschlos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Begrenzte Lebensdauer durch Klappendegeneration</li> <li>- evtl. Reoperation notwendig</li> <li>- eingeschränkte Hämodynamik bei kleinem Aortendurchmesser</li> </ul>
<b>biol. ungestentet</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine langfristige Antikoagulation</li> <li>- Bessere Hämodynamik als gestentete Klappe, insb. bei kleinem Aortendurchmesser</li> <li>- Geringere Langzeitmortalität als gestentete Bioklappen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Klappendegeneration</li> <li>- Noch unbekanntes Lebensdauer</li> </ul>

## Fragebogen Herzzentrum Lahr/Baden 2008

### 1. Angaben zur Person

Erlerner Beruf \_\_\_\_\_  
Familienstand \_\_\_\_\_

### 2. Welche der folgenden Angaben trifft auf Ihre derzeitige Situation zu?

Berufstätig (ganztags / teilweise) .....   
Aus gesundheitlichen Gründen vorzeitig in Rente / pensioniert .....   
in Rente / pensioniert .....   
Hausfrau / Hausmann.....   
arbeitslos gemeldet .....   
Ich lebe in einem Senioren-/ Pflegeheim.....

### 3. Waren Sie im Anschluss an Ihren Aufenthalt im Herzzentrum Lahr

	JA	NEIN	Warum?
Stationär in einer anderen Klinik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

Waren Sie seitdem in einem anderen Krankenhaus? .....

Warum? \_\_\_\_\_  
Wann? \_\_\_\_\_ (Monat / Jahr)  
Wo? \_\_\_\_\_

### 4. Echokardiographische Nachuntersuchung bei einem Kardiologen

	JA	NEIN
Gehen Sie regelmäßig zur Nachuntersuchung? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wann war die letzte Nachuntersuchung? _____ (Monat/Jahr)		
Sind neue Probleme an der Herzklappe aufgetreten?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wissen Sie welche? _____		

	JA	NEIN
5. Nehmen Sie zur Zeit Marcumar? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 6. Sind Sie

Nichtraucher..... Exraucher..... Raucher.....

Falls Sie Raucher sind,  
seit wann rauchen Sie? \_\_\_\_\_

wie viele Zigaretten pro Tag? \_\_\_\_\_

## Ihre Gesundheit

### 8. Sind seit der Operation im HZ Lahr folgende Beschwerden aufgetreten?

	JA	NEIN
Kurzatmigkeit.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herzschmerzen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herzrhythmusstörungen (Herzstolpern/Herzrasen).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwindelgefühl.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bewusstlosigkeit.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Längeranhaltendes Fieber unbekannter Herkunft (Endokarditis)....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blutungen, die ärztlicher Hilfe bedurften.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wundheilungsstörung		
am Brustkorb .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
an den Beinen .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
am Arm (falls Gefäßentnahme).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taubheitsgefühle		
an den Beinen .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
am Arm (falls Gefäßentnahme).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlaganfall.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lähmung .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Andere Beschwerden** \_\_\_\_\_

### 9. Werden Sie *kurzatmig* oder bekommen Sie *Herzschmerzen*, wenn Sie ...

	JA	NEIN
ganz ruhig sitzen oder liegen?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
in normalen Schritt ein Stockwerk hoch Treppen steigen?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
bergauf oder auf ebener Strecke schnell gehen? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
mehr als 1 Kilometer ohne anzuhalten zu Fuß gehen? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 10. Wie ist Ihr aktuelles Gewicht?..... Gewicht zur Zeit (kg)

#### Wie war Ihr

kleinstes  und größtes  Gewicht (**kg**) seit dem 18. Lebensjahr?

#### Wie viele Diäten haben Sie gemacht?

Seit dem 18. Lebensjahr

keine	weniger als 10	mehr als 10
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sind Sie der Meinung, dass Ihnen die Diäten geholfen haben, das Gewicht langfristig zu reduzieren? .....

	JA	NEIN
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 11.

Haben Sie sich im letzten Monat oft niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder hoffnungslos gefühlt? .....

	JA	NEIN
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Interesse und Lust an Dingen die Sie sonst gerne tun? .....

	JA	NEIN
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 10.2. Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## 10.3.Danksagung

Herrn Prof. Dr. A. Böning danke ich für die Überlassung des Themas sowie die freundliche und professionelle persönliche Betreuung. Insbesondere für die stets prompte Beantwortung von E-Mails möchte ich meinen großen Dank aussprechen.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. J. Ennker vom MediClin Herzzentrum Lahr/Baden für die Möglichkeit der Datenerhebung und Nutzung sowie für die Bereitstellung aller benötigten Hilfsmittel in Lahr.

Herrn Dr. U. Rosendahl gilt mein Dank für Informationen zu operativen Techniken und deren Schwierigkeiten.

Für die Unterstützung bei der Durchführung des Follow-Ups und der Datenerfassung sowie statistischen und wissenschaftlichen Fragen in Lahr möchte ich Frau Dr. I. Florath ganz herzlich danken.

Vielen Dank auch an das Sekretariatsteam der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie am MediClin Herzzentrum Lahr/Baden für die stets freundliche Aufnahme in seinen Räumlichkeiten.

Herrn Dr. R.-H. Bödeker von der Arbeitsgruppe Medizinische Statistik des Instituts für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen und insb. Herrn Dipl.-Math. J. Reitze der MoReData GmbH in Gießen gilt mein Dank für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung meiner Daten.

Vielen Dank an Simon und Max, durch welche die Aufenthalte in Lahr sehr angenehm und produktiv waren.

Ganz besonderer Dank geht an Annette für die stetige Motivation zur Fertigstellung dieser Arbeit sowie das Ertragen rezidivierender Gereiztheit.

Schlussendlich geht Dank an meine Familie für lebenslange Unterstützung, Rückhalt und Ermutigung sowie für die Beratung in rechtlichen Fragen.



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
STAUFBENGRING 15  
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de



ISBN: 978-3-8359-5971-2



9 783835 959712