

Versorgung von Patienten mit einer gerüstlosen  
Aortenklappenprothese

Inauguraldissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereiches Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von

Herrn Markus Meilwes

Aus Paderborn, Nordrhein-Westfalen, Deutschland

Student der Justus-Liebig-Universität Gießen

Versorgung von Patienten mit einer gerüstlosen  
Aortenklappenprothese

Inauguraldissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereiches Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von

Herrn Markus Meilwes

Aus Paderborn, Nordrhein-Westfalen, Deutschland

Student der Justus-Liebig-Universität Gießen

Aus der Klinik für Herz-, Kinderherz- und  
Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Gießen  
und Marburg GmbH  
Standort Gießen

Gutachter(Betreuer): Herr Prof. Dr. med. Andreas Böning  
Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Markus Schönburg  
Herr Prof. Dr. MUDr. Matus Rehak  
Frau Prof. Dr. Gerhild Euler

Tag der Disputation: 21.10.2022

Leiter der Studie:  
Herr Prof. Dr. med. Jürgen Ennker  
Herr Prof. Dr. med. Andreas Böning

Projektleitung:  
Herr Prof. Dr. med. Andreas Böning  
Lehrstuhl für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie  
Justus-Liebig-Universität Gießen

Biometrisch-statistische Leitung:  
Herr Dr. Jörn Pons-Kühnemann  
Institut für med. Statistik  
Justus-Liebig-Universität Gießen

Doktorand:  
Herr Markus Meilwes

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Aortenklappe .....	2
1.1.1	Pathologien an der Aortenklappe .....	2
1.1.2	Indikation zum Klappenersatz.....	7
1.2	Möglichkeiten der Therapie von Aortenklappenvitien .....	10
1.2.1	Konservative Therapie von Klappenvitien.....	10
1.2.2	Aortenklappenrekonstruktionen .....	11
1.2.3	Aortenklappenersatz.....	12
1.3	Ziel dieser Studie.....	18
2	Material und Methodik .....	19
2.1	Vorbereitung des Follow-UP .....	19
2.1.1	Genehmigung der Ethikkommission .....	19
2.1.2	Datenerfassung .....	19
2.2	Durchführung des Follow-Ups .....	20
2.2.1	Ermittlung der anzuschreibenden Patienten .....	20
2.2.2	Erstellung der Follow-Up Briefe.....	21
2.2.3	Auswertung der Rückschriften.....	22
2.2.4	Anschreiben der Einwohnermeldeämter .....	22
2.2.5	Auswertung der Einwohnermeldeämter.....	22
2.2.6	Telefonische Befragung .....	23
2.3	Statistische Methoden .....	23
2.3.1	Eigenschaften der ursprünglichen Daten.....	23
2.3.2	Problematik der Verarbeitung .....	27
2.3.3	Vernetzung der verschiedenen Datenformate .....	28
2.3.4	Analyse der Parameter.....	35
2.3.5	Test auf Normalverteilung.....	37

2.4	Ergebnisse .....	39
2.4.1	Allgemeine Parameter .....	39
2.4.2	Vergleich der präoperativen Daten.....	40
2.4.3	Vergleich der perioperativen Daten .....	47
2.4.4	Vergleich der früh postoperativen Daten .....	50
2.4.5	Vergleich der spät postoperativen Daten.....	52
3	Diskussionsteil .....	62
3.1	Letalität.....	62
3.1	Morbidität und Komplikationen.....	70
3.2	Subjektive/objektive Lebensqualität .....	75
3.3	Fazit.....	76
3.4	Studienbedingte Limitationen .....	77
3.5	Ausblick .....	79
4	Zusammenfassung.....	80
5	Summary .....	82
6	Verzeichnis .....	83
6.1	Verwendete Abkürzungen.....	83
6.2	Bilderverzeichnis.....	84
6.3	Tabellenverzeichnis.....	85
6.4	Anhang .....	87
6.4.1	Fragebogen .....	87
6.5	Erklärung zur Dissertation.....	99
6.6	Ehrenwörtliche Erklärung .....	99
6.7	Danksagung.....	100
7	References.....	101



## 1 Einleitung

Die aktuelle demographische Entwicklung erhöht den Bedarf an leistungsgerechter Therapie chronisch fortschreitender Erkrankungen. Herzklappenbedingte Erkrankungen sind ein Beispiel für die zunehmende Notwendigkeit langfristig suffizienter Therapieverfahren. Eine der Therapieoptionen bei Aortenklappenerkrankungen ist die Versorgung mit gerüstlosen (stentless) Bioklappen. Dieses Verfahren wurde in den „frühen 1990er Jahren“ [1] entwickelt und wird damit seit über 25 Jahren stetig weiterentwickelt und analysiert. Diese Arbeit bezieht sich auf ein großes Kollektiv von Patienten, welche als eine wichtige Gemeinsamkeit eine solche gerüstlose Aortenklappenprothese erhalten haben. Die vorliegende Studie zeigt die Ergebnisse der Untersuchung über einen Zeitraum von bis zu 17 Jahren nach der Implantation einer gerüstlosen biologischen Aortenklappe vom Typ Freestyle® (© Medtronic inc. Minneapolis) der Firma Medtronic. Die Langzeituntersuchung dieser Patienten schließt nur Daten aus einem einzigen Zentrum, der MediClin in Lahr/Baden ein.



Abbildung 1-1 Medtronic Freestyle ® - biologische Herzklappe ohne Metallgerüst (Stent) [2]

## 1.1 Aortenklappe

Die Aortenklappe ist eine der beiden Semilunarklappen des menschlichen Herzens. Sie verfügt über drei sogenannte Taschenklappen, deren Öffnungsprinzip auf Druckgradienten beruht. So öffnet sie sich am Ende der Systole, sobald der Druck innerhalb des linken Ventrikels größer wird, als jener, welcher im arteriellen Gefäßsystem vorherrscht. Der Schließmechanismus ist namensgebend für diese Art von Herzklappe, denn übersteigt der Druck innerhalb der Aorta wiederum jenen im linken Ventrikel, füllen sich die Taschen der drei Klappenanteile und drücken sie aneinander, auf dass ein dichter Verschluss entsteht. Dieses Prinzip findet sich entsprechend auch an der Pulmonalklappe [3].

### 1.1.1 Pathologien an der Aortenklappe

Aus dem auf Druck und Volumen bestehenden Prinzip der Klappenöffnung und des Klappenverschlusses resultiert ein hohes Maß an Belastung. Bei einer normalen, regelmäßigen Tätigkeit des Herzens, findet der oben beschriebene Zyklus ca. 60- bis 80-mal in der Minute statt. Somit öffnet und schließt sich die Klappe 86400 bis 115200-mal am Tag. Diese Hochrechnung kann beliebig erweitert werden, doch es wird schon ersichtlich, dass im Laufe eines Lebens enorme Leistungsansprüche an alle vier Herzklappen, welche ja den gleichen Aufwand haben, und an die Aortenklappe insbesondere gestellt werden. Den ausschlaggebenden Unterschied, vor allem im Vergleich zur gleichartigen Pulmonalklappe, machen die Druckverhältnisse aus: Exemplarisch sind in Ruhe normalerweise diastolische Drücke von 60–90mmHg und ein systolische Drücke von 100–140mmHg im linken Ventrikel zu erwarten [4].

Unterschieden werden können zwei wesentliche Vitien an der Aortenklappe: die Stenose und die Insuffizienz, darüber hinaus gibt es, neben seltenen Unterformen, noch die Kombination dieser beiden Vitien.

Zunächst wird die **Aortenklappenstenose** (AS) als pathologischer Zustand der Klappe erörtert. Sie ist in Mitteleuropa heute die häufigste primäre Klappenläsion beim Erwachsenen [5]. Zu den drei bedeutendsten Ursachen gehören die anlagebedingt bikuspidale Aortenklappe, d.h. statt der anatomisch physiologischen 3 Taschen sind nur 2 vorhanden, der eigentlich dreiteiligen Aortenklappe, welche mit einer beschleunigten Degeneration einhergeht, die, auf einer Aortenklappensklerose beruhende, degenerativ, kalzifizierende AS, sowie die nach einem rheumatischen Fieber entstandene postinflammatorische AS.

Während von der ersten Ursache vor Allem Patienten, welche jünger als 60 Jahre alt sind, betroffen sind und die postinflammatorische AS durch den großzügigen Einsatz von Antibiotika von eher abnehmender Bedeutung sind, dominieren bei der degenerativen AS Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus und Hyperlipidämie, welche auch allgemein einen großen Einfluss auf (atherosklerotische) Pathologien des Herz-Kreislauf-Systems haben.

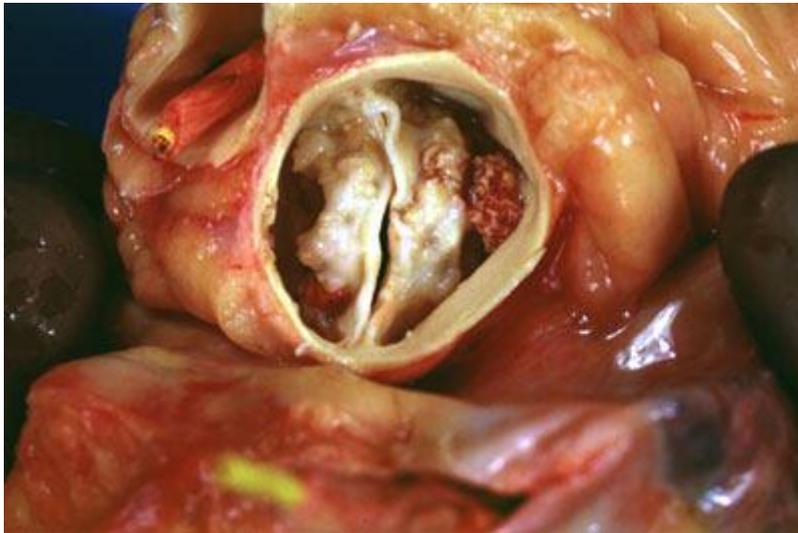


Abbildung 1-2 Bikuspidale, kalzifizierte Aortenklappe – nur 2 Taschen, hier mit deutlicher Verkalkung (weiße Strukturen neben der Öffnung) [6]

Die Öffnungsfläche der Aortenklappe beträgt normalerweise beim gesunden Erwachsenen mehr als 3 cm<sup>2</sup>. Nimmt diese deutlich ab (Aortenöffnungsfläche < 1,5cm<sup>2</sup>), kommt es zu hämodynamischen Auswirkungen: klassischerweise kommt es zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels, welcher gegen erhöhten Widerstand das Herzzeitvolumen aufrechterhält. Dekompensiert dieser Mechanismus kommt es akut zur Linksherzinsuffizienz mit Volumenrückstau in die Lunge (Lungenödem) und dadurch bedingte Symptome wie zum Beispiel Luftnot, beziehungsweise zur Minderversorgung im Körperkreislauf und resultierende/r Schwindel beziehungsweise auch Prä-/Synkopen als Zeichen einer zerebralen Minderperfusion oder pektanginöse Beschwerden bei Koronararterieninsuffizienz. Die Symptomatik kann allerdings sehr vielseitig sein, weshalb hier nur Beispiele genannt werden. Auch bei höhergradigen Stenosen ist vollständige Symptombefreiheit möglich [5, 7].

Neben Einteilungen nach Ätiologie, Epidemiologie oder Pathophysiologie gibt es eine Schweregradeinteilung. Hierbei werden drei Grade unterschieden, welche sich neben

dem Druckgradienten und der Flussgeschwindigkeit vor Allem über die Klappenöffnungsfläche (AÖF), den maximalen Druckgradienten ( $\Delta p$ ) sowie die maximale valvuläre Flussgeschwindigkeit ( $V_{max}$ ) definiert:

- |                      |                               |                        |                         |
|----------------------|-------------------------------|------------------------|-------------------------|
| 1. leichte AS:       | AÖF > 1,5 cm <sup>2</sup> ;   | $\Delta p < 20$ mmHg;  | $V_{max}$ : 2 - 2,9 m/s |
| 2. mittelschwere AS: | AÖF 1 - 1,5 cm <sup>2</sup> ; | $\Delta p$ 20-39 mmHg; | $V_{max}$ : 3 – 3,9 m/s |
| 3. schwere AS        | AÖF < 1 cm <sup>2</sup> ;     | $\Delta p > 40$ mmHg;  | $V_{max}$ : > 4 m/s.    |

Die Diagnose einer AS basiert neben dem charakteristischen Auskultationsbefund, einem spindelförmigen, rauen Systolikum mit einem Punktum Maximum im 2. Interkostalraum rechts parasternal mit Fortleitung in die Karotiden, vor Allem auf der echokardiographischen Untersuchung und der invasiven Linksherzkatheteruntersuchung. So sind im Echo quantitative Bestimmungen des Druckgradienten und der Klappenöffnungsfläche möglich, während die Linksherzkatheteruntersuchung zur Operationsvorbereitung dient, sofern in der Echokardiographie eine ausreichend sichere Diagnose gestellt werden kann [7]. Neben diesen spezifischen diagnostischen Möglichkeiten, kann noch eine Vielzahl an unspezifischen Befunden in der kardiologischen Stufendiagnostik auftreten:

- Röntgen-Thorax: Kalzifizierung der Aortenklappe, Linksverbreiterung der Herzsilhouette, kardiopulmonale Stauung.
- EKG: Zeichen der Linksherzvergrößerung: positiver Sokolow-Lyon-Index.
- Ergometrie: Belastungsinduzierte Symptome bei Patienten ohne klinische Beschwerden in Ruhe. Auftretende T-Negativierung/ST-Strecken-Senkungen als Zeichen einer belastungsabhängigen Koronararterieninsuffizienz.

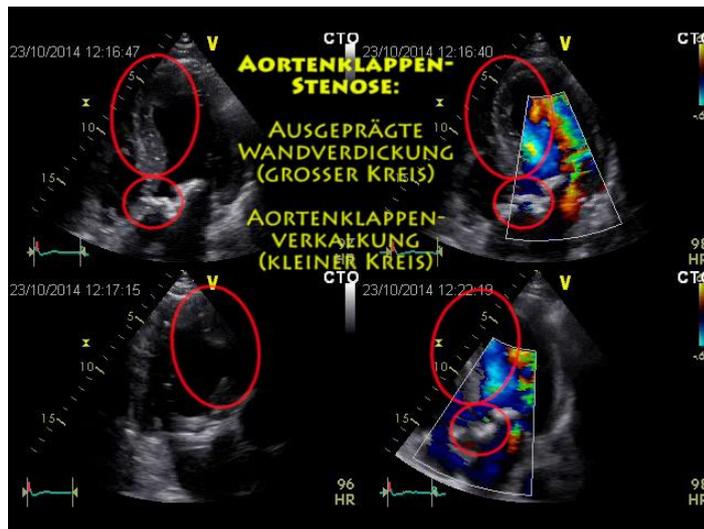


Abbildung 1-3 AS – Echokardiographie – im Vergleich zum physiologischen Bild sieht man eine Wandverdickung- hier v.A. septal – sowie eine vermehrte Echogenität, im Sinne einer vermehrten Kalkablagerung [8]

Die Therapieoptionen dieses Vitiums werden im folgenden Abschnitt beschrieben.

Die **Aortenklappeninsuffizienz** (AI) bezeichnet eine akut oder chronisch auftretende Schlussunfähigkeit der Semilunarklappe zwischen Aorta und linkem Ventrikel infolge Deformierung der Semilunarklappe, Dilatation der Aortenwurzel, Prolaps einer Aortenklappentasche oder Zerstörung der Klappe [7]. Ursächlich sind neben degenerativen, atherosklerotischen Veränderungen die Dissektion der Aorta ascendens, Endokarditiden und auch angeborene Erkrankungen wie zum Beispiel das Ehlers-Danlos-Syndrom. Im Gegensatz zur AS ist eine Volumenbelastung, keine Druckbelastung, pathophysiologisch bedeutsam. Klinische Befunde wie der sogenannte Wasserhammerpuls erlauben schon eine Verdachtsdiagnose. Auskultatorisch findet sich ein diastolisches Decrescendo-geräusch, typischerweise im 2. Interkostalraum rechts parasternal (vgl. AS). In der Röntgenaufnahme imponiert vor allem in späteren Stadien eine Vergrößerung der Herzsilhouette mit einer charakteristischen (Holz-) Schuhform. Auch bei der Insuffizienz stellt die Echokardiographie die wichtigste Diagnostik dar. In der Darstellung klappenständiger Vegetationen (Endokarditis) sowie intrakardialer Thromben (v.a. bei Vorhofflimmern) ist die transösophageale der transthorakalen Echokardiographie überlegen. Der Schweregrad der AI kann mittels Echokardiographie oder einer Linksherzkatheteruntersuchung dargestellt werden. Die Beurteilung des Schweregrades erfolgt durch die Auswertung verschiedener Parameter. Dargestellt werden können neben der Morpholo-

gie –jeweils des Herzens als auch im Speziellen der Herzklappen - auch das Regurgitationsvolumen (RV). Die Einteilung erfolgt entsprechend nach RV, Rückflussfraktion (RF) sowie Rückflussöffnung (ERO):

1. Leichte AI:                   RV: <30ml/HA;                   RF >30%;    ERO <0,1  
  cm<sup>2</sup>;
2. Mittelschwere AI:       RV: 30 – 59 ml/HA;               RF 30 – 49%; ERO 0,1 –  
  0,29;
3. Schwere AI:                RV: >59 ml/HA;                RF >49%;    ER >0,29 cm<sup>2</sup>.

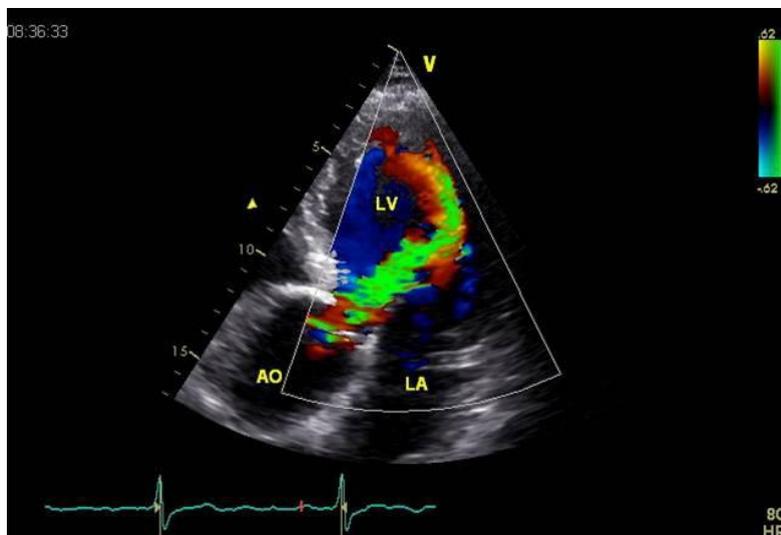


Abbildung 1-4 AI – Echokardiographie Deutliche Regurgitation (farbliches Flussprofil) auf Grund nicht vollständig geschlossener Taschen [9]

### 1.1.2 Indikation zum Klappenersatz

Da, wie bereits oben beschrieben, die Symptomatik nicht zwangsläufig mit dem Schweregrad korreliert, ist es schwierig, allgemeine Aussagen zur Operationsindikation zu treffen. In Anlehnung an die ESC/EACTS GUIDELINES zu Herzklappenerkrankung, in der deutschen Fassung herausgegeben von der Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., wird hier dennoch versucht einige Grundlegende Aussagen zur Indikation zu treffen. Die Indikation zur Operation hängt ab vom Schweregrad der Aortenklappenerkrankung, dem Grad der Herzleistungseinschränkung, quantifiziert zum Beispiel über die Ejektionsfraktion, der individuellen Operationseignung des Patienten, sowie auch der Qualität und Erfahrung des operierenden Teams. Weitere Faktoren sind andere kardiale und nicht-kardiale Grunderkrankungen, welche in die Operabilität eingehen.

Ein **AKE** bei symptomatischer AS (chirurgisch oder kathetergeführt):

- ✓ ist indiziert bei Patienten mit **schwerer AS** und einem hohen Gradienten (mittlerer Druckgradient  $\geq 40$  mmHg oder  $V_{max} \geq 4$  m/s).
- ✓ ist indiziert bei Patienten mit einer **schweren low-flow/low-gradient AS** ( $< 40$  mmHg), mit einer **reduzierten LVEF** und dem Nachweis einer Fluss-/kontraktilen Reserve, die pseudo-schwere AS muss ausgeschlossen werden.
- sollte in Betracht gezogen werden bei Patienten mit schwerer low-flow/low-gradient AS, einer **LV-Dysfunktion** ohne Fluss-/kontraktile-Reserve, speziell wenn das CT-Calcium-Scoring eine schwere AS bestätigt.
- sollte in Betracht gezogen werden bei Patienten mit einer schweren low-flow/low-gradient ( $< 40$  mmHg) AS und einer normalen LVEF, **nach gründlicher Bestätigung der schweren AS**.
- sollte nicht durchgeführt werden bei Patienten mit schweren Komorbiditäten bei denen unwahrscheinlich ist, dass sich durch den Eingriff die Lebensqualität oder das Überleben verbessert.

Ein chirurgischer AKE bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS:

- ✓ ist indiziert bei Patienten mit einer **LVEF<50%** für die es keinen anderen Grund gibt.
- ✓ ist indiziert bei Pat. mit einem **auffälligen Belastungstest**, bei denen AS-spezifische Symptome bei Belastung auftreten.
- sollte in Betracht gezogen werden bei Patienten deren Blutdruck im Belastungstest unter den Richtwert fällt.

Ein chirurgischer oder kathetergestützter AKE sollte bei asymptomatischen Patienten mit normaler EF, ohne auffällige Belastungstests und geringem Operationsrisiko in Erwägung gezogen werden, wenn einer der aufgeführten Punkte zutrifft:

- **sehr schwere AS**, definiert durch eine transvalvuläre Spitzengeschwindigkeit von  $>5,5\text{m/s}$ .
- **schwere Aortenklappenverkalkung** und ein Fortschreiten der transvalvulären Spitzengeschwindigkeit  $\geq 0,3\text{m/s}$  pro Jahr.
- deutlich **erhöhte BNP Werte** ( $>$  dreifach erhöhter alters- und geschlechtskorrigierter Normwert), die durch wiederholte Messungen bestätigt wurden und für die es keine andere Ursache gibt.
- schwerer **Lungenhochdruck** (systolischer Ruhe-PAP  $>60$  mmHg durch invasive Messung bestätigt) ohne andere Erklärung.

Begleitende Aortenklappenoperation bei kardiochirurgischen oder Aorta ascendens Eingriffen:

- ✓ Ein AKE ist indiziert bei Patienten mit schwerer AS, bei denen ein **CABG-**, andere **Klappeneingriffe** oder eine Operationen der Aorta ascendens vorgenommen werden soll.
- Ein AKE sollte bei Patienten mit moderater AS, bei denen ein CABG-, andere Klappeneingriffe oder eine Operation der Aorta ascendens vorgenommen werden soll, nach Konsultation des **Herz Teams** in Erwägung gezogen werden.

(Einteilung nach [10])

Ein AKE bei Patienten mit schwerer AI ist:

- ✓ indiziert beim **symptomatischen** Patienten.
- ✓ indiziert beim asymptomatischen Patient mit einer ruhenden **LVEF ≤50%**.
- ✓ indiziert wenn aus einem anderen Grund ein **herzchirurgischen Eingriff** durchgeführt wird.
- bei ausgewählten Patienten im Herzteam zu diskutieren, wenn die Aortenklappenrekonstruktion eine mögliche Alternative wäre.
- in Erwägung zu ziehen bei asymptomatischen Patienten mit einer ruhenden LVEF >50% und einem **stark dilatierten linken Ventrikel** (enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser >70mm oder endsystolischer linksventrikulärer Durchmesser >50 mm).

Bei Patienten mit einer Aortenwurzelerkrankung oder einem Aneurysma der Aorta ascendens (unabhängig von der Schwere der AI) ist:

- ✓ im jungen Alter bei Aortenwurzeldilatation oder trikuspiden Aortenklappen eine Aortenklappenrekonstruktion vom erfahrenen Operateur empfohlen.
- ✓ ein AKE indiziert, wenn diese am **Marfan Syndrom** und einer Aortenwurzelerkrankung mit einem max. Durchmesser der Aorta ascendens > 50 mm leiden.
- bei primär nötigem AKE, der Ersatz der Aortenwurzel oder der Aorta ascendens bei einem Durchmesser  $\geq 45$  mm zu erwägen, speziell bei bikuspiden Aortenklappen.

Ein AKE sollte bei Patienten mit Aortenwurzelerkrankung in Erwägung gezogen werden, wenn der **max. Durchmesser** der Aorta ascendens die folgenden Werte erreicht:

- **$\geq 45$ mm** bei Marfan Syndrom und zusätzlichen Risikofaktoren oder TGFBR1- oder TGFBR2-Genmutation (Loeys-Dietz Syndrom eingeschlossen).
- **$\geq 50$  mm** bei bikuspiden Aortenklappen mit zusätzlichen Risikofaktoren\* oder Aortenisthmusstenose.
- **$\geq 55$  mm** bei allen anderen Patienten.

(Einteilung nach [10]).

Ein abwartendes Verhalten mit halbjährlichen bis jährlichen Verlaufskontrollen wird bei Patienten mit geringer bis moderater AI, normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion und einem linksventrikulären endsystolischen Durchmesser  $<50\text{mm}$  empfohlen. Eine medikamentöse Therapie mit Vasodilatoren und Inotropika wird z.B. bei akuter AI zur Verbesserung der schweren Herzinsuffizienz bis zur Klappenoperation oder bei nicht-operablen Patienten empfohlen [10].

## 1.2 Möglichkeiten der Therapie von Aortenklappenvitien

Es gibt mehrere Möglichkeiten, einem Aortenklappenvitium therapeutisch zu begegnen. Dabei hängt die Therapie nicht nur vom Schweregrad und der Symptomatik, sondern auch vom individuellen Operationsrisiko des Patienten ab. Es ist also schwierig, die Eignung eines Therapieverfahrens allgemein zu bestimmen. Daher werden im Folgenden neben den oben genannten Indikationen die Verfahren an sich beschrieben.

### 1.2.1 Konservative Therapie von Klappenvitien

Es wird wieder nacheinander die konservative Therapie der AS und der AI dargestellt.

Eine medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz infolge AS ist nicht möglich. Die Ausflussstenose muss beseitigt werden [5].

Bis zur definitiven operativen Versorgung der akuten AI ist als Überbrückung eine medikamentöse Therapie mit Vasodilatoren (Nitroprussidnatrium), positiv inotropen Substanzen (Dopamin, Dobutamin) und Diuretika indiziert [5]. Bei der chronischen AI zielt die medikamentöse Therapie auf das Prinzip der Nachlastsenkung ab. Das bedeutet, dass Medikamente zum Einsatz kommen, welche im Körperkreislauf Volumen und Druck günstig beeinflussen können, um die erhöhte Nachlast so gering wie möglich zu halten. Medikamente, welche hierzu eingesetzt werden sind **ACE-Hemmer** und **Kalziumantagonisten**. Betarezeptorantagonisten sollten auf Grund ihrer negativ inotropen Wirkung und ihrer Verlängerung der Diastolendauer vermieden werden. Wie bei der akuten AI, wo die medikamentöse Therapie als Überbrückung dient, dient die Therapie auch zum Verhindern einer Progredienz. Indiziert ist sie natürlich auch dann, wenn ein Patient zu

definitiven operativen Versorgung nicht geeignet ist, s.o. [5]. Asymptomatische Patienten, welche eine hämodynamisch wirksame AI haben sollte sich körperlich normal belasten, aber schwere Überbeanspruchung meiden [7].

Weitere konservative Therapiemaßnahmen dienen der Behandlung von Begleiterkrankungen. So dienen kompensatorische Maßnahmen wie die Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren und sportliche Aktivität dem Erhalt der Leistungsfähigkeit. Diese Maßnahmen sind natürlich nur indiziert, solange die Herzinsuffizienz kompensiert ist. Bei der medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz werden vor Allem prognoseverbessernde Medikamente eingesetzt. Hierzu gehören **ACE-Hemmer**, **AT1-Rezeptorantagonisten**, **Betarezeptorantagonisten** und **Aldosteronantagonisten**. Abhängig vom Schweregrad der Herzinsuffizienz sind einige dieser Substanzen besser oder weniger gut geeignet [7].

### 1.2.2 Aortenklappenrekonstruktionen

Als Alternative zum Klappenersatz hat inzwischen auch die Rekonstruktion der Aortenklappe, analog zu Rekonstruktionen der Atrioventrikularklappen an Bedeutung zugenommen. Allerdings hängt insgesamt stark von der Pathologie ab, ob und wie diese Rekonstruktion möglich ist. Bei Klappenrekonstruktionen ist eine intraoperative transösophageale Echokardiographie obligat. Aortenklappenstenosen eignen sich kaum für eine Rekonstruktion [11]. Allerdings können bei AI elongierte oder prolabierte Klappensegel an den Kommissuren plikiert werden, zum Beispiel mittels Trusler-Plastik. Klappensegel können aber auch genäht, teilreseziert oder erweitert werden [11]. Sollte die Problematik in einer Erweiterung des Anulus liegen, kann dieser durch Raffung verkleinert werden. Bei einer Erweiterung der aufsteigenden Aorta beziehungsweise bei einem Aortenaneurysma, kann man den Teil mittels Rohrprothese überbrücken. Dabei werden die Koronarostien zunächst ausgeschnitten und anschließend in die Prothese wiedereingesetzt. Dieses Vorgehen beschreibt die Methode nach David oder Yacoub [5, 11].

### 1.2.3 Aortenklappenersatz

#### 1.2.3.1 Implantationstechnik

An dieser Stelle wird lediglich ein mögliches Vorgehen beim Implantieren von Aortenklappenprothesen beschrieben. Abhängig von speziellen interindividuellen Faktoren von Patienten und Operateur sowie der genauen Pathologie sind Abweichungen bis hin zu Alternativmethoden notwendig, welche hier, mit Ausnahme der Implantation von gerüstlosen Klappenprothesen, nicht weiter beleuchtet werden.

Zugangsweg ist üblicherweise die mediane Sternotomie. Es folgt die Kanülierung von Aorta und rechtem Vorhof, bevor über den Koronarsinus retrograd die Kardioplegielösung appliziert wird. In der Regel wird, über die rechte obere Lungenvene, ein linksventrikulärer Vent eingebracht. Dieser sorgt während des Eingriffs dafür, dass der linke Ventrikel blutleer bleibt. Die Aortenwurzel wird im Bereich des sinotubulären Übergangs eröffnet. Die Größe der Prothese hängt von der Größe des Aortenklappenannulus ab, der intraoperativ gemessen wird. Außerdem beachtet man die Körperoberfläche des Patienten, damit es nicht zu einem Patienten-Prothesen-Mismatch kommt.

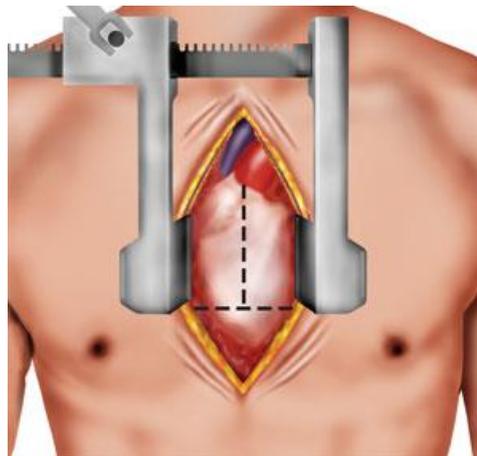


Abbildung 1-5 Mediane Sternotomie – Das Brustbein ist medial geteilt, hier mit bereits einliegenden Spreitzern [12]

Abweichend wird vorgegangen, wenn die zu implantierende Prothese gerüstlos – stentless – implantiert werden soll. Die Aorta wird etwa 2 cm oberhalb des rechten Koronarostiums über 2/3 der Zirkumferenz quer eröffnet. Nach Exzision der Aortenklappe und Debridement des Anulus erfolgt das Ausmessen der Klappengröße. Ist der Durchmesser um mehr als 15% größer als im Anulus kann eine Verkleinerung des akoronaren Sinus über eine Plikatur vorteilhaft sein [n].

Die Aorta wird entweder einreihig fortlaufend oder, bei Aneurysma raffend zweireihig verschlossen.

Bei gerüstfreien Klappen gibt es verschiedene Implantationstechniken. Beim sogenannten **subkoronaren** Vorgehen werden zunächst die Klappentaschen exzidiert. Danach wird die Klappe durch fortlaufende Einzelnähte zirkulär auf Höhe des Unterrands des Aortenklappenannulus fixiert. Damit der muskuläre Anteil nicht im linksventrikulären Ausflusstrakt zum Liegen kommt, kann die Klappe dabei auch um 120° gedreht werden. Abschließend werden Oberrand oder Kommissuren mit der nativen Aorta vernäht.

Die **Miniroot**-Technik beschreibt ein Vorgehen, bei welchem die Prothese in die vorhandene Aortenwurzel eingesetzt wird. Im Bereich der Klappensinus werden zum Implantieren der Koronarostien korrespondierende Öffnungen geschaffen.

Beim Ersatz der Aortenwurzel (**Full-Root-Technik**) wird - wie der Name schon sagt - auch die ascendierende Aorta reseziert. Hierbei werden die Koronarostien mit einem schmalen Saum der nativen Aortenwand isoliert. Die Implantation erfolgt dann am Aortenannulus, wobei die isolierten Koronarostien in die Prothese reinsertiert werden [1, 11, 13, 14].



Abbildung 1-6 Implantationstechnik Full-root / Subcoronar [15]

### 1.2.3.2 Kombinationseingriffe

Üblicherweise wird bei Patienten, bei welchen die Indikation zum Klappenersatz geprüft wurde, bei unklarem Koronararterienstatus eine behandlungsbedürftige koronare Herzerkrankung ausgeschlossen oder nachgewiesen. Dies geschieht mithilfe der Koronarangiographie, welche darüber hinaus darstellt, welche Koronararterien(-äste) behandelt werden müssen. Im Falle einer signifikanten Stenose wird diese während der gleichen Operation behandelt. Ähnlich verhält es sich mit begleitenden Vitien. So werden auch bei begleitenden Stenosen oder Insuffizienzen an Pulmonal-(sehr selten), Mitral- und Trikuspidalklappe, Kombinationseingriffe vorgenommen. Der Nachweis/Ausschluss gelingt meistens schon während der Voruntersuchungen zur Aortenklappenerkrankung (Echokardiographie) und Bedarf daher oft keines nennenswerten Mehraufwands.

### 1.2.3.3 Homografts

Eine Möglichkeit des AKEs ist die Implantation von sogenannten Homografts. Hierbei handelt es sich um humane Herzklappen von beispielsweise verstorbenen Patienten, die in Aorten- oder Pulmonalisposition implantiert werden können [16]. Dieses Verfahren findet Anwendung vor allem bei jüngeren Patienten. Die Implantation erfolgt üblicherweise ohne Haltegerüst, wobei ein Teil der Aortenwurzel des Spenders erhalten bleibt und die Koronararterien reimplantiert werden [5]. Im Vergleich zu anderen Implantationstechniken liegt der Vorteil bei der Verwendung von Homografts im geringeren Ausmaß sklerotischer Umbauprozesse als bei porcinen Klappen sowie in der geringeren Notwendigkeit einer dauerhaften antikoagulativen Behandlung. Nachteilhaft sind die geringe Verfügbarkeit, sowie die Implantationstechnik selbst, welche mit einem hohen Aufwand verbunden ist. Eine Sonderform der Homograftimplantation stellt die sogenannte Ross-Operation dar. Hierbei wird die patienteneigene Pulmonalklappe in Aortenposition reimplantiert, da die Pulmonalklappe dem Aufbau der Aortenklappe sehr nahe kommt. Anstelle der nun fehlenden Pulmonalklappe erfolgt ein entsprechender Ersatz durch zum Beispiel einen Homograft. Da die Druckverhältnisse im Pulmonalkreislauf wesentlich geringer sind, kann von einer längeren Lebensdauer der ersetzten Klappe ausgegangen werden. Über 20 Jahre sind Ereignisse wie Degeneration, Endokarditis und Ähnliche sehr selten [5, 16, 17].

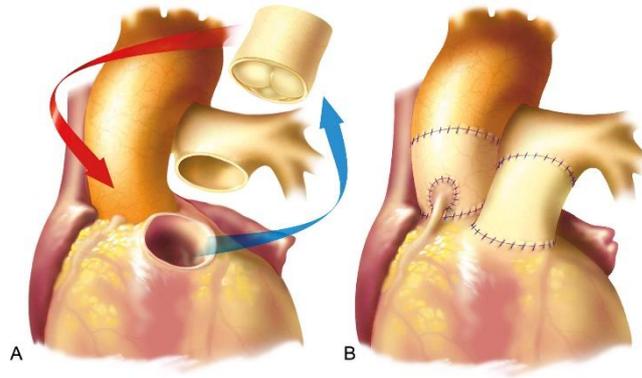


Abbildung 1-7 Ross-Operation: Implantation der patienteneigenen Pulmonalklappe in Aortenposition  
[18]

#### 1.2.3.4 Biologische Klappen

Hierzu gehören Herzklappenprothesen, welche aus biologischen Materialien hergestellt werden. Die breiteste Verwendung finden glutaraldehydfixierte porcine Aortenklappen. Der Vorteil dieser Klappen besteht in ihrer physiologischen Oberfläche und der fehlenden Notwendigkeit zur dauerhaften Antikoagulation. Daher bietet sich der Einsatz insbesondere bei Patienten mit einer Kontraindikation gegen eine dauerhafte Antikoagulation an. Allerdings begrenzen sklerotische Umbauprozesse die Haltbarkeit erheblich. Insbesondere bei jungen Menschen tritt eine besonders frühe verkalkende Degeneration der Prothesen auf. Daher beschränkt sich der Einsatz dieser Klappen vorwiegend auf Patienten höheren Lebensalters oder auf Patienten mit einer Kontraindikation für eine dauerhafte Antikoagulation [14].

#### 1.2.3.4.1 Gestentete biologische Klappen

Gestentete Bioklappen sind native Klappen, die auf einem Grundgerüst aus Metall oder Kunststoff aufgenäht werden. Die Implantation der Prothese erfolgt auf Höhe des anulus aortae. Wie bei allen biologischen Klappen entfällt die dauerhafte Notwendigkeit einer Antikoagulation. Allerdings ist die Haltbarkeit auf Grund der hämodynamischen Eigenschaften begrenzt, was bei Implantationen bei jüngeren Patienten später eventuell eine Reoperation notwendig macht. Insbesondere bei kleinem Aortendurchmesser kann außerdem eine eingeschränkte Hämodynamik (Patienten-Prothese-Mismatch) vorliegen. [10, 14, 19, 20].



Abbildung 1-8 Medtronic Mosaik ultra ® [21].

#### 1.2.3.4.2 Ungestentete biologische Klappen

Gerüstlose oder Stentless-Klappen sind für die bessere Implantation am unteren Ende mit einem Nahtring versorgt, porcine Aortenklappen. Sie enthalten kein Metallgerüst zur Stabilisierung. Die in dieser Arbeit betrachtete Klappe ist die Medtronic Freestyle. Auch hier benötigt der Patient keine dauerhafte Antikoagulation. Die Untersuchung der Langzeitergebnisse vor Allem in Bezug auf die Hämodynamik ist Teil dieser Studie und wird im Ergebnis und Diskussionsteil weiter beleuchtet. [19, 20, 22, 23].

#### Stentless bioprosthetic valves

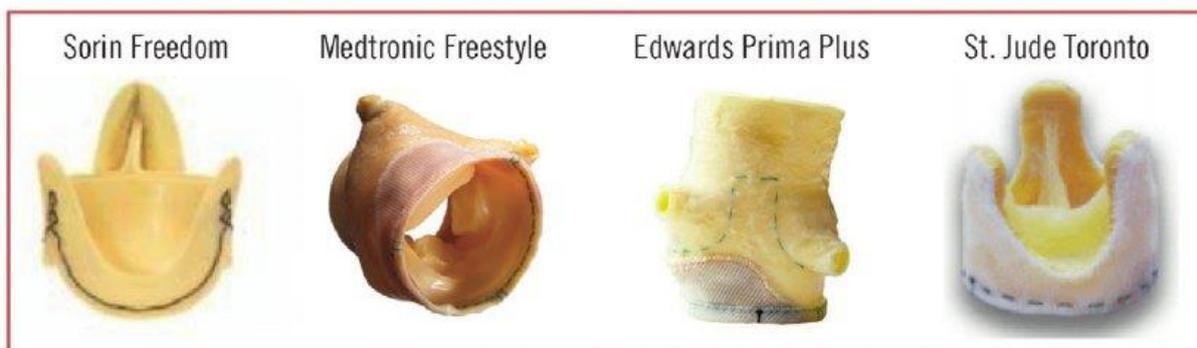


Abbildung 1-9 gerüstlose Bioklappen – aktuell findet nur die Metronic Freestyle ® Anwendung, die üblichen Klappen haben sich nicht durchgesetzt und sind, stand jetzt, nicht mehr auf dem Markt [24].

### 1.2.3.5 Mechanische Klappen

Orientierend an der Lebenserwartung sind mechanische Aortenklappenendoprothesen bei Patienten bis zu einem Alter von ungefähr 60 Jahren Therapiemethode der Wahl. Im Vergleich zum biologischen AKE ist das Risiko der Notwendigkeit einer Reoperation geringer. Aber auch bei älteren Patienten, welche bereits auf Grund einer anderen Vorerkrankung mit der Notwendigkeit einer permanenten Antikoagulation Marcumar® oder ähnliche Substanzen nehmen müssen werden, mechanische Prothesen implantiert [11].



Abbildung 1-10 Kippscheibenprothese [25]



Abbildung 1-11 Doppelflügelprothese [26]

Verwendete Materialien sind Graphit, Pyrolit, Keramik oder Teflon, aber auch Metalle mit nicht-ferromagnetischen Eigenschaften (Wolfram, Titan) [10, 14].

Der bei Schluss der mechanischen Herzklappe hörbare Prothesenklick wird von Patienten teilweise als belastend wahrgenommen. Die momentan implantierten mechanischen Klappen sind: Doppelflügelklappen oder Monokippscheibenprothesen, siehe Abbildung. [23, 27].

### 1.3 Ziel dieser Studie

Ziel dieser Studie ist es, Langzeitergebnisse von Patienten, welche eine Aortenklappenprothese vom Typ Medtronic-Freestyle® implantiert bekommen haben, darzustellen und bezüglich einiger Kriterien zu untersuchen. Hauptkriterien sind dabei das Überleben der Patienten, die Bestimmung der Häufigkeit des Auftretens klappenbedingter Funktionsstörungen, sowie operationsbedingter Komplikationen und die Beurteilung der Lebensqualität nach Implantation der oben genannten Prothese.

Die herangezogenen statistischen Methoden dienen der detaillierten Darstellung dieser Parameter. So soll eine Kaplan-Meier-Analyse die Überlebenszeiten aufzeigen, sowie deskriptive Methoden bezüglich der Häufigkeit von Ereignissen angewendet werden. Die Angabe folgt auch in der Einheit **Event pro 100 Patientenjahre**.

Die Bestimmung der Nottingham Health Profiles zur Erfassung der aktuellen Lebensqualität mittels eines möglichst objektivierbaren Score-Systems – Scores: Für jede Sektion (Energieverlust – 3 Items, Schmerz – 8 Items, emotionale Reaktion – 7 Items, Schlafprobleme – 5 Items, soziale Isolation – 5 Items, Mobilitätsverlust – 8 Items) wird die Anzahl der JA-Antworten durch die Anzahl der Items pro Sektion geteilt und mit 100 multipliziert. Hohe Werte bedeuten geringere Lebensqualität [14].

## 2 Material und Methodik

Dieser Arbeit ging eine Datenerfassung von Doktoranden der Justus-Liebig-Universität Gießen aus dem Jahr 2008 voraus. Der zu untersuchende Zeitraum war von Januar 1996 bis einschließlich Dezember 2006. Auf dem Boden der vorrangegangenen Arbeit war es nun möglich, das damalige Patientenkollektiv erneut mit einzubeziehen, zu erweitern und mit ähnlicher Methodik für einen längeren Zeitraum zu untersuchen.

### 2.1 Vorbereitung des Follow-UP

#### 2.1.1 Genehmigung der Ethikkommission

Die Durchführung dieser Studie wurde von der Ethikkommission des Landes Baden-Württemberg sowie der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen begutachtet und genehmigt. Die Nutzung der Daten erfolgt ausschließlich in pseudonymisierter Form durch Doktoranden der Universität Gießen unter Beibehaltung der Geburtsdaten.

#### 2.1.2 Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte als Gemeinschaftsarbeit und diente, außer Dieser, noch drei weiteren Dissertationen als Grundlage. Sie begann im März und endete im Dezember des Jahres 2013. Ort der Datenerfassung war das MediClin Herzzentrum in Lahr/Baden. Die Datenerhebung wurde uns auf Grund der Zusammenarbeit des Uniklinikums Gießen und des Herzzentrums in Lahr von den zuständigen ärztlichen Leitern Herrn Prof. Dr. med. A. Böning (Gießen) und Herrn Prof. Dr. med. J. Ennker (Lahr) ermöglicht.

##### 2.1.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien:

Im ersten Schritt wurden aus der Datenbank in Lahr alle für diese Studie in Frage kommenden Patienten selektiert. Haupteinschlusskriterium war dabei, eine durchgeführte Aortenklappenoperation mit der ungestenteten Medtronic Freestyle® Klappe im Zeitraum von Januar 1996 bis einschließlich Dezember 2012.

##### 2.1.2.2 Erfassung der bereits vorhandenen Daten aus dem System:

Neben den zu erhebenden Follow-UP-Daten waren die operativen Daten ein wesentlicher Bestandteil dieser Arbeit. Im nächsten Schritt wurden für die oben genannten Patienten

aus der Datenbank des Herzzentrums in Lahr die operativen Daten in eine neu angelegte Excel-Tabelle übernommen. Diese teilten sich auf in prä-, peri-, und postoperative Parameter. Dabei galt es zu beachten, dass im Zeitraum von 1996 bis 2012 die Dokumentationsprogramme in Lahr zweimal geändert wurden. 1996 – 2006 gab es das Datamark-System. 2006-2008 erschien als Übergangssystem das Meierhofer-System. Seit dem Jahr 2008 ist das Shiva-System eingerichtet und verfügt über alle digitalen patienten-bezogenen Informationen. Für die Komplettierung unseres 16-Jahres-Follow-Ups griffen wir auf die bereits für den Zeitraum 1996-2006 erhobenen prä-, peri-, und postoperativen Parameter der Vordoktoranden. Zusätzlich entnahmen wir für die restlichen 6 Jahre Daten aus dem Meierhofer- und ShivaSystem.

## 2.2 Durchführung des Follow-Ups

### 2.2.1 Ermittlung der anzuschreibenden Patienten

Für die Durchführung des Follow-Ups galt es das zu untersuchende Patientenkollektiv noch weiter einzugrenzen. Neben dem Haupteinschlusskriterium mussten die Patienten weitere Voraussetzungen erfüllen, um an dieser Studie teilnehmen zu können. Diese zusätzlichen Kriterien waren wie folgt:

- Es wurden keine bereits verstorbenen Patienten angeschrieben
- Im Ausland lebende Patienten wurden nicht berücksichtigt
- Patienten, die bekannterweise eine Ablehnung gegenüber schriftlicher Kontaktaufnahme geäußert hatten, wurden im Rahmen der Studie nicht berücksichtigt

## 2.2.2 Erstellung der Follow-Up Briefe

Im März des Jahres 2013 begann die Zusammenstellung der Follow-Up Briefe. Diese enthielten ein personalisiertes Anschreiben mit einer zu unterschreibenden Einverständniserklärung zur Teilnahme an dieser Studie. Außerdem beinhalteten sie einen vierseitigen Fragenbogen auf doppelseitig bedrucktem Papier und zusätzlich einen bereits frankierten Rückumschlag.

Zur Pseudonymisierung der Fragebögen wurde jeder Patient vorab in einer Excel Tabelle anstatt der persönlichen Daten mit einer fortlaufenden Nummer versehen. Bei der Zusammenstellung der Briefe wurde die zu einem Patienten gehörige Nummer der Tabelle entnommen und auf einem der Fragebögen handschriftlich notiert. Das Schema dieses Verfahrens orientierte sich dabei an die Kodierung der Vordoktoranden. Diese benutzten für den Zeitraum 1996 bis 2006 ‚dg1-dgX‘ als Abkürzung für ‚Doktoranden Gießen‘. Jeder Patient erhielt seine eigene ‚dg-Nummer‘, sodass jeder verschickte Fragebogen nur einem Patienten und somit einer dgNummer zugeordnet werden konnte. Nach dem gleichen Prinzip gestalteten auch wir unsere Herangehensweise. Wir benutzten dabei die Abkürzung ‚ng1-ngX‘ als Abkürzung für ‚Neu-Doktoranden Gießen‘ für den Zeitraum 2006 bis 2012. So bestand die neue, durch die Rückschriften entstandene, Datenbank nun aus ‚dg‘ - und ‚ng‘Nummern.

Zur Evaluation der Patientenangaben wurde im Herzzentrum Lahr ein spezieller Fragebogen entwickelt. Dieser erfasst als Hauptbestandteil der Follow-Up-Briefe die wichtigsten Verlaufsparemeter nach einem herzchirurgischen Eingriff. Auf den ersten beiden Seiten setzt er 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.

Das Nottingham Health Profile (NHP) komplettiert den vierseitigen Fragebogen. Es ist ein Fragebogen zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und gehört zu den am häufigsten verwendeten Instrumenten zur Messung dieser. [28] Es besteht aus 38 Einzelfragen aufgeteilt in 6 Themenbereichen. Diese sind Energie (3 Fragen), Schmerz (8 Fragen), emotionale Reaktion (7 Fragen), Schlaf (5 Fragen), soziale Isolation (5 Fragen) und physische Mobilität (8 Fragen). Die Beantwortung dieser Fragen erfolgt nach

einem dichotomen Schema (trifft zu oder trifft nicht zu). Eine Bejahung aller Fragen ergibt eine Gesamtscore von 100 möglichen Punkten. Bei der Auswertung des NHPs sprechen dabei hohe errechnete Werte für eine geringere Lebensqualität [21].

### 2.2.3 Auswertung der Rückschriften

Im August 2013 begann die Auswertung der eingetroffenen Rücksendungen. Ein besonderes Augenmerk wurde dabei darauf gerichtet, ob die Rücksendungen die unterzeichnete Einverständniserklärung enthielten. Die Antworten aus den Fragebögen wurden in eine dafür angelegte Microsoft-Excel-Tabelle übertragen. Die Zuordnung geschah über die oben beschriebene fortlaufende Nummer. Nach Erfassung wurden die Fragebögen und die Einverständniserklärungen nach Alphabet bzw. nach dg/ng-Nummer sortiert und archiviert.

### 2.2.4 Anschreiben der Einwohnermeldeämter

Um das nach den Fragebögen 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 für die Patientengruppen, die eines dieser Kriterien erfüllten:

- Patienten mit unbekanntem Vitalstatus
- Verstorbene Patienten mit unbekanntem Todesdatum
- Auf dem Postweg nicht erreichbare bzw. verzogene Patienten

### 2.2.5 Auswertung der Einwohnermeldeämter

Die Daten der Rücksendungen der Einwohnermeldeämter wurden im nächsten Schritt in unsere Excel-Tabelle übernommen. Bei verzogenen Patienten erfolgte die Verfassung eines neuen Anschreibens und erneute Versendung des Follow-Up-Briefes an die neue Anschrift. Fehlende Antworten seitens der Einwohnermeldeämter wurden durch telefonische Kontaktierung dieser ermittelt.

### 2.2.6 Telefonische Befragung

Zur Vervollständigung des Follow-Up galt es nun diejenigen Patienten telefonisch zu befragen die keine Rücksendung getätigt hatten und von denen man durch die Einwohnermeldeämter keine adäquate Information erhalten hatte. Die dazu verwendeten Telefonnummern befanden sich in der Datenbank des Herzzentrums in Lahr. Zusätzlich wurden öffentlich zugängliche Telefonbücher wie [www.dasoertliche.de](http://www.dasoertliche.de) oder [www.gelbeseiten.de](http://www.gelbeseiten.de) als Alternative zur Beschaffung der Telefonnummern benutzt. Die Kontaktierung der Patienten begann im Winter des Jahres 2013.

Auf Grund des Aufwandes und der zeitlichen Limitierung eines Gespräches wurden telefonisch ausschließlich folgende Parameter des Fragebogens erfragt:

Vitalstatus, Follow-Up-Datum (bei lebenden Patienten Tag des Anrufes, bei verstorbenen Todesdatum), Reoperation, Endokarditis, antikoagulationsassoziierte Blutungen, Schlaganfall seit OP, Marcumar - Einnahme, Herzrhythmusstörungen sowie das jeweilige Datum, falls ein Ereignis eingetreten sein sollte. Zusätzlich ergänzt wurden relevant erscheinende Kommentare (Todesursache, Todesort, sonstige relevant erscheinende Informationen).

## 2.3 Statistische Methoden

Diese Arbeit beschreibt schwerpunktmäßig auch die durchgeführte statistische Methodik, nach welcher die Daten bearbeitet wurden. Der Großteil dieser Arbeitsschritte wurde mit SPSS durchgeführt. Daher wird hier dem Beschreiben dieser Arbeitsschritte ein höheres Maß an Aufmerksamkeit gewidmet, als dies bei vergleichbaren Arbeiten üblich wäre.

### 2.3.1 Eigenschaften der ursprünglichen Daten

Im Vergleich zu der bereits 2006 durchgeführten Studie zu diesem Thema, lagen hier die Daten der prä-/peri- und postoperativen Parameter nicht einheitlich in einem Format vor (s.o.). Vielmehr mussten aus drei verschiedenen Datenverarbeitungssystemen die Daten exportiert werden.

### 2.3.1.1 Endversion der vorherigen Studie

<b>hAortKlappe</b>	<b>hMitrKlappe</b>	<b>hTrikKlappe</b>	<b>hPulmoKlappe</b>
1	0		
1	0	0	0
1	0		
1	1	1	0

Tabelle 2-1 Data-Mart Beispieltabelle –kryptische Darstellung des Parameternamens, ordinal skalierte Daten.

Wie bereits eingangs erwähnt, fand eine ähnliche Datenanalyse bereits 2006 statt. Diese unterscheidet sich im Wesentlichen durch die insgesamt geringere Follow-Up-Zeit. Außerdem sind neben der für diese Arbeit relevante Medtronic Freestyle Klappe auch andere Klappen analysiert worden. Dazu gehörte neben ungestenteten Bioklappen anderer Hersteller auch gestentete Bioklappen und mechanische Klappen. Die in dieser Studie betrachteten Parameter der prä-/peri- und postoperativen Daten waren vorhanden und zwar in der Form, wie sie nachher auch hier analysiert wurden. Damit dient diese Datenbank, welche als Excel-Tabelle vorlag, als Leitstruktur, an welcher sich im Folgenden orientiert werden konnte. Die damals verwendeten Methoden sind mit den Methoden, dieser Studie vergleichbar. So wurde der gleiche Fragebogen verwendet, welcher auch hier zum Einsatz kam [14]. Auch bei dieser Studie wurde das Nottingham Health Profile verwendet. Auch die Einwohnermeldeämter wurden bei den oben beschriebenen Problemen konsultiert. Die Patientendaten für die Zeit prä-, peri- und postoperativ wurden aus der im Herz-zentrum Lahr vorhandenen Datamart-Datenbank in eine eigens erstellte Microsoft-Access Datenbank übernommen [14]. Dieser Datenbank lag eine standardisierte Legende bei, aus welcher ersichtlich war, welcher Parameter, welche alle abgekürzt vorlagen, welche Bedeutung zukommt. Dies sei an einem Bildbeispiel kurz demonstriert:

<b>hPulmoKlappe</b>	pulmonary valve disease	any pulmonary valve disease including those with no operative indication	0; 1
<b>hTrikKlappe</b>	tricuspid valve disease	any tricuspid valve including those with no operative indication	0; 1

Abbildung 2-1 Legende der vorliegenden Primärdaten der Erhebung von 2006; Beispiel Klappenerkrankung [29]

Im vorliegenden Format hatte man also eine sehr detaillierte Beschreibung der Parameter. Leider lässt in diesem Format die Darstellung der Daten zu wünschen übrig, da jedes Mal die Legende zu Rate gezogen werden muss. Stellt man diese Daten also jemandem zur Verfügung muss die Legende stets mitgeliefert werden.

#### 2.3.1.2 Export der Daten aus dem Meierhofersystem

Nach 2006 fand im Herzzentrum Lahr ein Systemwechsel statt. Dies führte zu einer anderen Dokumentationsweise. Die Funktionsweise des Meierhofersystems lässt sich wie folgt zusammenfassen: es handelt sich um ein Klinikinformationssystem, welches die dokumentationsarbeiten vereinfachen soll. Das Krankenhausinformationssystem M-KIS Akut von Meierhofer begleitet den Patienten auf seinem gesamten Behandlungsweg durchs Krankenhaus von der Aufnahme über die Behandlung bis hin zur Entlassung. M-KIS Akut hilft, interne Abläufe zu steuern, den Dokumentationsaufwand zu minimieren, Ressourcen effizient zu nutzen, Personal just in time einzuplanen und Informationen übersichtlich darzustellen. Sein modularer Aufbau garantiert ein hohes Maß an individueller Anpassung an die Bedürfnisse von Akut-, Misch- oder auch Psychiatrischen Kliniken. Darüber hinaus ist M-KIS Akut skalier- und flexibel einsetzbar sowohl für MVZs oder Kreiskrankenhäuser bis hin zu Klinikgruppen und Universitätskliniken. Tief integriert, prozessoptimierend und patientenbezogen finden Mediziner, Pflegende, Administration und Management hier ihre Informationen, wann und wo sie sie brauchen [30].

Damit war davon auszugehen, dass die vorher verwendeten Parameter auch hier dokumentiert worden waren. Allerdings lagen diese zunächst in einem gänzlich anderen Format vor. Auch die Bezeichnungen der Parameter unterschieden sich erheblich von jenen der DataMart-Datenbank von 2006. Demzufolge wurde eine andere Legende benötigt. Diese lag vor in Form eines Fragebogens mit einer entsprechenden Legende. Dieser Erhebungsbogen für Qualitätssicherheit wurde zur Verfügung gestellt von 3M Health Information Systems und trägt den spezifischen Namen 3M QS-MED professional 2013.1. Da für diese Arbeit lediglich Herzchirurgisch relevante Punkte der Qualitätssicherung von Bedeutung waren, wird nur dieser Erhebungsbogen erläutert: nach den typischen Patientenbasisdaten, wie Geburtsdatum und Geschlecht folgt ein allgemeiner Anamnese- und Befundteil. Dieser enthält überwiegend kardiale Parameter, welche präoperativ erho-

ben wurden. Ergänzend finden sich noch ein Teil mit kardialen Befunden, wie der linksventrikulären Ejektionsfraktion, Voroperationen, sowie Koronarangiographiebefunde, sowie ein Abschnitt mit weiteren Erkrankungen. Schließlich wird noch der frühe postoperative Verlauf dokumentiert. Relevante Parameter hier sind zum Beispiel, ob es zu Ereignissen wie Apoplex und/oder Myokardinfarkten gekommen ist, ob eine Rethorakotomie durchgeführt werden musste und wie die Nierenfunktion war. Der zweite große Abschnitt behandelt perioperative Parameter wie die Art des Eingriffes, Schnitt-Naht-Zeit und spezifische Befunde zu Koronarchirurgie oder Aorten Chirurgie. Die Nachbeobachtung behandelt lediglich die Mortalität am 30. Postoperativen Tag und, sofern der Tod als Endpunkt eingetreten war, das Datum des Versterbens.

#### 2.3.1.3 Export der Daten aus dem Shiva-System

Der dritte zur Verfügung stehende Datensatz stammt aus dem Lahr-internen Shiva-Krankenhausinformationssystem (KIS). SHIVA-KIS steht für state-of-the-art Technologie: generische Architektur, objekt-orientierte Entwicklung, SQLDatenbank, Business-Objekte kapseln die Geschäftslogik, Integration der Standard-Büro-Programme. SHIVA-KIS ist robust und leicht wartbar[31]. Hier wurde uns von der vor Ort zuständigen Softwarefirma Cortex einen Export aller erhobenen Parameter zur Verfügung gestellt. Diese Daten lagen uns dann auch in Form diverser Excel-Tabellen zur Verfügung, wo hier jeweils eine Legende angefügt wurde. Neben den operationsrelevanten Informationen hatten wir Zugriff auf einen kompletten Patientenzentrierten Datensatz. In unterschiedlichen Tabellen fanden sich jeweils Daten zu prä-/peri/ und postoperativen Daten.

#### 2.3.1.4 Weitere Datensätze

Neben den oben genannten Datensätzen, welche grundsätzlich alle notwendigen Parameter enthalten sollten, gab es noch einen großen Datensatz verschiedener Tabellen, welche für bestimmte Fälle Parameter enthielten. Diese wurden zur Vervollständigung der vorhandenen Daten genutzt, sofern ein Abgleich anhand einer unzweifelhaften Schlüsselvariablen möglich war.

### 2.3.1.5 Datenverarbeitung mit SPSS

Zur Bearbeitung der verschiedenen Datensätze wurde die Statistik-Software SPSS eingesetzt. IBM® SPSS Statistics® ist eine herausragende Statistik-Software, die für die Lösung zahlreicher Probleme im Business- und Forschungsbereich verwendet wird [32].

Mithilfe dieser Software war es möglich die Datensätze, vorliegend als einzelne Excel-Tabellen, zu bearbeiten und zusammenzuführen um anschließend eine Analyse durchzuführen. Darüber hinaus bot es die Möglichkeit mithilfe einer Syntax-Funktion, die einzelnen Arbeitsschritte zu dokumentieren und nachvollziehbar zu überprüfen.

### 2.3.2 Problematik der Verarbeitung

Mit den manuell eingegebenen Fragebögen gab es **vier** verschiedene Datensätze, welche nach dem Export aus den verschiedenen Datenbanken in Form von Excel-Tabellen vorhanden waren. Leider gab es hier damit keine einheitliche Formatierung, wie sie im ursprünglichen Datensatz zur Verfügung stand. Ziel musste es also sein, die verschiedenen Parameter in Einklang zu bringen. Hierfür wurde eine Tabelle angelegt, welche eine Übersicht der zu vergleichenden Parameter darstellen sollte. Die Parameter wurden den verschiedenen Datensätzen entnommen und mittels der jeweiligen Legenden verglichen.

Der zweite Schritt war wesentlich komplexer. Die einzelnen Excel-Tabellen waren nicht mit der Zielsetzung erstellt worden später vernetzt zu werden. Dies bedeutete, dass die einzelnen Variablen neben unterschiedlichen Bezeichnungen auch unterschiedliche Formate aufwiesen. Während in der ursprünglichen Version der Daten, die meisten Parameter **numerisch** auftraten, war in den beiden anderen Informationssystemen oftmals das Variablenformat **String** verwendet worden. Nun bietet sich das zwar bei Eingaben, welche manuell zu erledigen sind an, einer anschließenden Datenanalyse sind String-Daten aber weitgehend nicht zugänglich. Vor Allem die Vernetzung von Numerischen Variablen mit String-Variablen führt oft zu Schwierigkeiten. Zum Beispiel kann es passieren, dass ein Variablentyp in die gemeinsame Datei mit nur fehlenden Werten eingeht. Um dieses Problem zu beheben war es notwendig, bevor die Daten zusammengeführt wurden, eine einheitliche Variablenstruktur herzustellen. Name, Typ und auch die jeweiligen Zeilenlängen durften nicht voneinander abweichen.

### 2.3.3 Vernetzung der verschiedenen Datenformate

Bevor es zur eigentlichen Datenanalyse gehen konnte, musste ein abschließender Datensatz hergestellt werden. Hierfür wurden zunächst die einzelnen Tabellen aus den verschiedenen exportierten Daten zusammengefügt. Im Folgenden werden die spezifischen Befehle erläutert, welche zur Erstellung dieses Datensatzes vonnöten waren.

Die drei Datensätze lagen nun zwar alle in Exceltabellen vor, allerdings nicht, wie erforderlich, in einer, sondern im Falle der Meierhofer-Daten in 6 und im Falle des Exports aus dem Shiva-Systems in 56 einzelnen Tabellen, lediglich der Enddatensatz aus dem Herzzentrum Lahr, erstellt durch die vorangegangene Datenanalyse (s.o.), bedurfte an dieser Stelle keiner weiteren Bearbeitung. Zum einen waren nämlich die Variablen nach thematischen Gesichtspunkten gruppiert und zum anderen gab es diese Tabellen für jedes Jahr einzeln. Schrittweise wurden diese Tabellen zusammengeführt. Zunächst mussten hierfür die Excel Tabellen in SPSS geöffnet werden. Verwendet wurde dazu der Befehl „**GET DATA**“. In Unterbefehlen konnte festgelegt werden, welche Trennzeichen innerhalb der Excel-Tabellen übernommen werden sollten, ob die erste Zeile die Variablennamen enthält und auch welche Formatierung die einzelnen Zeilen haben sollten. Dabei wurde auf den letzten Punkt wenig Rücksicht genommen, da dieser Weg relativ umständlich war und auch an späterer Stelle, mit einem alternativen Befehl umsetzbar war. Die Eigenschaften der einzelnen Parameter fanden dennoch Aufzählung und waren damit dokumentiert, spätere Umbenennungen waren nachvollziehbar. Gleichzeitig geöffnet wurden jeweils die Tabellen mit gleichen Variablen aus den verschiedenen Jahren. Die Benennung der Datensätze wurde mit „**DATASET NAME**“ durchgeführt. Nebeneinander geöffnet mussten die Tabellen nun in einen Datensatz überführt werden. Hierfür wurde der Befehl „**ADD FILES**“ verwendet. An dieser Stelle gab es keine Probleme, da die Exporte jeweils von dem gleichen Datenverarbeitungssystem, standardisiert ausgeführt worden waren. Die Variablennamen, ihre Länge und Formatierung war also bei diesem Schritt vollkommen deckungsgleich. Entsprechend der Vorarbeit bezüglich der Zuordnung der Variablen aus den drei Datensätzen, wurden bei einigen Tabellen nach der chronologischen Zuordnung Variablen entfernt, um eine bessere Übersicht zu gewährleisten und Probleme mit Doppelungen zu vermeiden. In mehreren der Untertabellen, welche nach Variablen kategorisiert waren kamen Variablen zum Teil doppelt vor. Grundsätzlich war nicht relevant, aus welchem der einzelnen Tabellen innerhalb eines Datensatzes die Variablen stammen, solange überprüft wurde, dass sie wirklich identisch waren und die

Vollständigkeit gleich war. Daher wurden mit dem Befehl „**DELETE VARIABLES**“ die überschüssigen Variablen gelöscht. Einzige in allen Einzeltabellen verbleibende Variable war die Auftragsnummer (AN), welche das Äquivalent zur Patientenidentifikationsnummer darstellte. Ungewöhnlicher Weise waren die in allen Datensätzen vorhandenen Patientenidentifikationsnummern nicht als Abgleichvariable geeignet, da beispielsweise im Shiva-System Patienten mit gleicher Identifikationsnummer wiederaufgenommen werden, dafür aber eine neuerliche Auftragsnummer erhalten, um eine Unterscheidung gewährleisten zu können. Nachdem die Tabellen für den jeweiligen Zeitraum nun in einer Tabelle vorlagen wurden die Parameter umbenannt. Mittels „**RENAME VARIABLES**“ wurden die Parameter der bereits vorliegenden Endversion angeglichen. So wurde auch die Auftragsnummer in eine Patientenidentifikationsnummer umformatiert, da dies der überwiegend vorliegenden Formatierung entsprach. Parameter, deren Werte sich zusätzlich von der Endversion unterschieden, wurden umcodiert. Innerhalb des Befehls „**RECODE**“ konnte eine Umbenennung erfolgen. Dies musste also nicht vorher ausgeführt werden. Teilweise wurden den Werten auch Benennungen zugeordnet. Mittels „**VARIABLE LABELS**“ konnten die kryptischen Variablen ohne Hinzuziehen einer externen Legende identifiziert werden. Vor dem Speichern der veränderten Tabelle wurden für eine einheitliche Form die Fälle anhand der Identifikationsnummern aufsteigend mittels „**SORT CASES**“ sortiert. „**SAVE OUTFILE**“ fand an dieser Stelle nur für SPSS-Tabellen Anwendung, da weitere Bearbeitungsschritte notwendig waren.

Eine Besonderheit ergab sich bei der Bearbeitung der Laborparameter. Bei diesen fanden sich die einzelnen Parameter in Form der Analysierten Laborwerte nicht in einer Zeile, sondern waren untereinander angeordnet. Die Patientenidentifikationsnummern waren mehrfach vergeben und der Einzige Unterschied innerhalb eines Falles war die Tatsache, dass die Analyten verschieden waren. Hier war also ein abweichendes Vorgehen notwendig um eine standardisierte Tabelle zu erhalten. Zunächst wurden, diesmal vorher, überzählige Parameter entfernt. Dann wurden die Vertikal angeordneten Laborparameter in Zeilen umgeschrieben. Folgend wurden mithilfe einer komplexen Befehlskette, welche hier nicht weiter erläutert wird, doppelte Fälle ermittelt und aus dem Datensatz entfernt. Mit dem Befehl „**CASESTOVAR**s“ wurden schließlich die Laborwerte aus den Zeilen als Parameter für die Spalten umgeschrieben. Einer Patientenidentifikationsnummer war nun zu jedem einzelnen Analyten ein Wert in einer Zeile zugeordnet. Nachfolgend wur-

den wieder die Parameter entsprechend der Endversion abgeglichen und umbenannt. Mithilfe des Befehls „**FORMATS**“ wurde hier auf die Identifikationsnummer die Formatierung der Endversion angewendet. Parameter, welche in der Endversion nicht vorhanden waren, wurden ebenfalls aus der Tabelle gelöscht, da sie einer Analyse ohnehin nur eingeschränkt zur Verfügung gestanden hätten und nur für eine gewisse Unübersichtlichkeit gesorgt haben.

Ein weiterhin abweichender Schritt vom oben geschilderten Vorgehen war notwendig, da die Daten aus dem Meierhofer-System nicht über eine einheitliche Identifikationsvariable verfügten. Um dennoch einen Zusammenschluss zu ermöglichen mussten Variablen identifiziert werden, welche in den jeweiligen Tabellen gleichermaßen vorhanden waren. Hierfür wurden die Namen der Patienten mit Vor- und Nachname, sowie deren Geburtsdatum verwendet. Durch diese drei Variablen konnte das doppelte Vorkommen eines Patienten weitestgehend ausgeschlossen werden. Dennoch wurde nach Doppelten Fällen gesucht, um manuell eine Kontrolle der Ergebnisse zu erhalten. Die Variablen wurden an dieser Stelle bereits mittels „**ALTER TYPE**“ in eine einheitliche Form gebracht, um keiner Daten verlustig zu werden.

Für die 4 Jahre aus dem Export der Shiva-Daten und die 2 Jahre aus dem Meierhofer-Export lagen nach diesem Schritt insgesamt 17 Tabellen vor, 18 mit der ursprünglichen Endversion.

Einige Bearbeitungsschritte, welche zunächst erst bei späterer Bearbeitung vorgesehen waren, musste aufgrund von Bearbeitungsproblematiken bereits vor dem Bestehen der gemeinsamen Endversion durchgeführt werden. Ein Beispiel ist das Herausfiltern des Klappentyps aus den Daten des Meierhofer-Systems. Da im Gegensatz zur Endversion keine Kennzeichnung der ungestenteten Bioprothesen vorlag, oder wie bei den Daten aus Shiva vorab keine Filterung vorgenommen werden konnte, mussten Variablen gefunden werden, anhand welcher die eindeutige Zuordnung zum Verwendeten Datensatz möglich war. Hierfür wurden Parameter verwendet, welche in den anderen Datensätzen so nicht vorhanden waren. Die Operations- und Prozedurenschlüssel (OPS) waren in insgesamt maximal 8 Variablen bei jedem Patienten angegeben, je nachdem welcher Eingriff vorgenommen worden war und welche Kombinationen es gab. Anhand der Codierung war eine einwandfreie Zuordnung möglich. Allerdings kam es vor, dass der verwendete OPS nicht innerhalb derselben der 8 Variablen kodiert war, sondern erst an zweiter oder dritter

Stelle stand. Um diesem Problem habhaft zu werden wurde ein Abgleich mit allen 8 Variablen hinsichtlich des Kriteriums „Einbau einer ungestenteten Bioprothese“ durchgeführt. Der Auswahl-Befehl „**SELECT IF**“ ermöglicht es Fälle anhand eines oder mehrerer bedingender Kriterien auszuwählen. Das verwendete Kriterium hier war das Vorkommen des spezifischen OPS-Codes für ungestentete biologische Aortenklappenprothesen in einer oder mehrerer der 8 oben genannten Variablen. Damit war es für die Bearbeitung nicht notwendig, dass der jeweilige Code in derselben Spalte stand.

Nun, da alle Fälle der jeweiligen Jahre in einer Tabelle vorlagen, welche bereits gefiltert nur den verwendeten Klappentyp enthielt, oder über eine Filtermöglichkeit verfügten, mussten die Tabellen noch hinsichtlich ihrer Variablen zusammengefügt werden. Hierfür war neben der Vorbereitung, während welcher mithilfe der einzelnen Legenden eine Zuordnung erfolgte, auch eine Anpassung hinsichtlich Formatierung, Benennung und Einheit notwendig.

Mit „**RENMAE VARIABLES**“ wurden nacheinander die Variablen der Daten von 2007 bis 2012 in die Variablen der vorher vorliegenden Endversion umbenannt. So wurden die Auftragsnummern in „fall\_id“ umbenannt, um eine Abgleichvariable zu erhalten. Die einzelnen notwendigen Parameter wurden entsprechend diesem Vorgehen umbenannt. Der zweite Schritt war das Umformatieren der Variablen. Im Wesentlichen gibt es zwei Grundtypen von Variablenformaten: zum einen numerische Variablen, welche alle Zahlen enthalten können, zum anderen String-Variablen, deren Werte jede Kombination von Buchstaben, Zahlen und Sonderzeichen annehmen können. Einheitlicher Weise wurden die numerischen Variablen, welche den größten Teil der zu verarbeitenden Variablen umfasste, mit dem Befehl „**FORMATS**“ umcodiert. Dabei wurde auch festgelegt, welche Werte mit wie vielen Dezimalstellen angegeben werden sollten. Im Falle der Variable „fall\_id“ also eine numerische Variable mit maximal 11 Zeichen, ohne Dezimalstellen: „**FORMATS fall\_id (F11.0)**“.

Um im Folgenden nicht immer wieder verschiedene Legenden zu Rate ziehen zu müssen wurden die Befehle „**VARIABLE LABEL**“, „**VARIABLE NAME**“ und „**VARIABLE LEVEL**“ eingesetzt, um den Variablen, welche teilweise abgekürzte oder kryptische

Namen hatten, den Namen nebst Erklärung und Bedeutung der vergebenen Ziffern zuzuordnen. Eine externe Legende war damit nicht weiter notwendig:

```

319 VARIABLE LABELS hEjektionsfraktion 'ejection fraction - in order to complete the information '+
320 'about EF for all patients, we had to use different sources all over the various protocolls '+
321 'including translations of text information'.
322 FORMATS hEjektionsfraktion(F1.0).
323 VALUE LABELS hEjektionsfraktion
324 3 'gut - >50%'
325 2 'mittelgradig reduziert - 30 - 50%'
326 1 'deutlich reduziert - <30%'.
327 EXECUTE.

```

Abbildung 2-2 Syntax 1 – Beispiel für den Befehl „Variable Lable“ für die Ejektionsfraktion

Da dieser Schritt für die Bearbeitung nicht zwangsläufig notwendig ist, wurde er nicht einheitlich in einer chronologischen Reihenfolge an derselben Stelle durchgeführt, sondern fand oftmals Anwendung, wenn ohnehin gerade Bearbeitungsschritte notwendig waren.

Einige Variablen lagen in unterschiedlichen Kategorisierungen vor. Ein gutes Beispiel hierfür bietet die Ejektionsfraktion. Während bei der vorliegenden Endversion, sowie bei den Daten aus dem Shiva-System drei verschiedene Werte vorlagen, nämlich gut, mittel und schlecht, definiert über die prozentuale Auswurfleistung (>50%, 30-50 und <30%), waren in den Tabellen des Meierhofer-Exports die Werte metrisch in Prozent angegeben. Hier musste auf dem niedrigsten gemeinsamen Wertenniveau eine Anpassung der Werte erfolgen. Dies geschah mittels des Befehls „**RECODE**“. Die Prozentualen Werte wurden dabei den 3 vorherrschenden Kategorien der Ejektionsfraktion angeglichen. Ein weiteres

```

183 KOROANGBEFUND (0=0) (1=1) (2=1) (3=1) INTO hKHerzerkrank.
184 RECODE
185 ENTLASSRRHYTHMUS (1=0) (8=0) (2=1) INTO rArrhythmie.
186 RECODE
187 DRINGLICHKEIT (1=1) (2=2) (3=4) (4=4) INTO adringlChir_v.
188 RECODE

```

Abbildung 2-3 Syntax 2 – Beispiel für den Befehl „RECODE“ hier für KHK, Arrhythmie und Operationsdringlichkeit.

den Legenden extra-

habe gezeigt, dass nicht einheitlich die gleiche Ziffer für männlich oder weiblich gestanden hat. Daher war auch hier eine Umkodierung notwendig. Der Befehl „**RECODE**“ beinhaltet je nach Bedarf auch den Befehle „**RENAME VARIABLE**“.

Je nach vorliegendem Datenformat und Wertenniveau wurden hier nacheinander die Variablen auf das gleiche Niveau gebracht. Zwar wäre es hier syntaktisch nicht zu Problemen

bei der Verarbeitung gekommen, doch der semantische Datenfehler wäre immens gewesen.

Nach vielen unterschiedlichen Schritten, welche zum Teil auch mehrfach nacheinander durchgeführt werden mussten, lagen die Variablen in den zur Verfügung stehenden Tabellen einheitlich vor, sodass die Zusammenführung der Variablen beginnen konnte. Zwei Befehle wurden maßgeblich verwendet um diesen Schritt zu bewerkstelligen: „**STAR JOIN**“ und „**MACH FILES**“. Grundsätzlich sind die Befehle sich sehr ähnlich. Sie verknüpfen zwei oder mehrere Datensätze anhand einer Abgleichvariable und fügen den Fällen Variablen zu, beziehungsweise Werte zu bestehenden Variablen ein. Ein wesentlicher Unterschied ist, dass bei „**MACH FILES**“ die Schlüsselvariable, nach welcher abgeglichen wird, in aufsteigender Reihenfolge angeordnet sein muss. Für die verschiedenen Datensätze können bei „**STAR JOIN**“ zudem verschiedene Schlüsselvariablen verwendet werden. Außerdem ist bei „**STAR JOIN**“ die Länge von String-Feldern nicht entscheidend um ein Zusammenfügen zu ermöglichen. Da aber in akribischer Vorarbeit die Fälle ohnehin aufsteigend angeordnet und die Formatierungen, Name und Benennung der Variablen vorab angeglichen worden waren, gab es in Bezug auf diese Arbeit keinen Unterschied, welcher einem der beiden Befehle einen Vorzug gegeben hätte. Neben einigen weiten Unterbefehlen, welche bei „**MACH FILES**“ verwendet werden können, sind auch bereits erwähnte wie „**RENAME**“ vorhanden. Außerdem ist in der Syntax nachvollziehbar, welche Variablen aus dem gemeinsamen Datensatz ausscheiden und welche hinzugefügt werden.

Die Variablen, welche nicht in allen Datensätzen vorhanden waren, führten zu einem teilweise erheblichen Datenverlust. Allerdings waren die Informationen, welche zum Erhalt des vollständigen Datensatz notwendig oft vorhanden. So konnte man aus den bestehenden Variablen errechnen, was in anderen Daten bereits vorlag. Aus der Information zum Beispiel, welche Möglichkeit bei einem Bypass verwendet wurde, konnte abgeleitet werden, welche Patienten insgesamt einen Bypass bekommen hatten. Der Euro-Score, welcher ohnehin auf Wertigkeiten einzelner Parameter beruht, konnte ebenfalls aus bestehenden Variablen errechnet werden. „**COMPUTE**“ ist der hierbei verwendete Befehl. Mit diesem Befehl können Werte innerhalb einer Variablen berechnet werden, aber auch neue Variablen erstellt werden, welche sich aus bestehenden rekrutieren. Der Befehl eig-

net sich, zahlreiche arithmetische Operationen durchzuführen, Berechnungen mit Datumsangaben durchzuführen und logische Prozeduren auszuführen, um nur einige der verwendeten Möglichkeiten zu nennen.

In einigen Fällen war es notwendig, neben dieser Berechnung auch Bedingungen zu verwenden. Um etwa herauszufinden, ob ein Kombinationseingriff stattgefunden hat, mussten die Variablen, welche Operationen an anderen Klappen als der Aortenklappe oder Bypass-Operationen kodierte herangezogen werden. Falls in einer dieser Variablen ein Eingriff stattgefunden hat, bedeutet dies, dass ein Kombinationseingriff vorlag. Mit den Befehlen „IF“ und „THEN“ kann man Bedingung und Folge festlegen, so zum Beispiel, dass die Variable, welche kodiert ob ein Kombinationseingriff vorlag, den Wert 1 für „ja“ bekommen sollte, falls bei der Variable, welche Mitralklappeneingriffe kodiert ebenfalls eine 1 für „ja“ steht.

Neben der Erhebung der prä-/peri- und postoperativen Parameter, ist die Auswertung der Fragebögen und Telefonate essentiell für die Erhebung der Langzeitnachsuntersuchung. Da diese Erhebung in parallelem Arbeiten erfolgte, müssen auch die Tabellen aus dieser Erhebung zusammengefügt werden um an die Endversion angefügt werden zu können. Dabei wurden größtenteils die gleichen Bearbeitungsschritte verwendet, welche schon beim Zusammenfügen der prä-/peri- und postoperativen Daten angewendet wurden. Da allerdings vorher eine einheitliche Benennung und Formatierung der Variablen gewählt wurde, entfielen einige Schritte aus diesem Bereich. Auch die hieraus hervorgehende Tabelle mit allen Daten zu den Fragebögen und Telefonaten wurde im Anschluss über die Fallidentifikationsnummer an die Endversion angefügt.

Wie bereits erwähnt, wurden einige zusätzliche Tabellen verwendet, um fehlende Werte in wichtigen Variablen zu vervollständigen. Die Serumkreatininwerte lagen zum Beispiel nicht bei allen Patienten vor, sodass diesbezüglich ein externer Datensatz mit Laborparametern hinzugezogen wurde. Nach oben beschriebenem Prinzip wurden diese Werte der Endversion angepasst und mittels Schlüsselvariablen abgeglichen. Auch einige Datumsangaben waren unvollständig. Neben den Parametern, welche in den verschiedenen Versionen der Daten den Todeszeitpunkt kodierte, gab es in Lahr noch eine zusätzliche Datenbank, welche Todeszeitpunkte dokumentiert. Ein Abgleich mithilfe der Fallidentifikationsnummer konnte einige fehlenden Daten hinzufügen.

#### 2.3.4 Analyse der Parameter

Nun lag also der Datensatz in einer SPSS-Datei vor. Mit dieser Endversion konnten nun die deskriptiven Analysen durchgeführt werden. Vorher waren aber auch an dieser Stelle noch einige Berechnungen notwendig. Es mussten die Zeiträume berechnet werden, welche für die Überlebenszeiten wichtig waren. Zusätzlich wurden für die Parameter der Langzeituntersuchung auch andere Einheiten berechnet. Üblicherweise wird das Auftreten eines gewissen Ereignisses als Ereignis pro 100 Patientenjahren angegeben. So musste zunächst durch Datumsarithmetik der Zeitraum bestimmt werden, in dem der einzelne Patient in der Studie war. Anschließend mussten die Zeiträume, jetzt angegeben als numerische formatierte Parameter in Jahren, zu einem Gesamtaufkommen an Patientenjahren addiert werden. Mithilfe von „**AGGREGATE**“, kann man metrische Daten in Zeilen addieren. Das Vorkommen der Ereignisse in absoluten Zahlen musste anschließend durch diese Summe an Zeiträumen dividiert werden.

Der Befehl „**FILTER**“ wurde verwendet, um aus dem nun vorhandene Datensatz einzelnen Patientengruppen hinsichtlich verschiedener Eigenschaften zu unterteilen. So wurde vorab eine Auswahl getroffen, was die durchgeführte Operation anging. Nacheinander wurde anhand des berechneten Parameters „combined\_intervention“ unterschieden, ob ein Kombinationseingriff stattgefunden hat, oder nicht. Da der Datensatz auch für weitere Arbeiten verwendet wurde, musste ebenfalls Filter bezüglich des Alters, der Ejektionsfraktion oder der Implantationstechnik gesetzt werden. Der Filter gilt solange, bis er durch den Befehl „**USE**“ außer Kraft gesetzt wird. Folgeschritte innerhalb der Syntax beziehen sich also immer auf einen gefilterten Datensatz.

Für die deskriptive Datenanalyse, bei welcher überwiegend Häufigkeiten gefragt waren, wurde der Befehl „**FREQUENCIES**“ verwendet. Je nach Bedarf konnte angegeben werden, welche Werte analysiert werden sollen, welche statistischen Parameter angegeben werden sollen und ob eine graphische Darstellung erfolgen soll. Des Weiteren wurde der Hauptteil der später erforderlichen Parameter in Tabellen angegeben. Dies geschah mithilfe des Befehle „**CTABLES**“. Abhängig vom Niveau der Variablen unterschieden sich die angegebenen Daten. Bei ordinalen oder nominalen Parametern wurden neben absoluten Werten auch relative Werte angegeben. Außerdem konnten bei nominalen Parametern Summationen der relativen Werte aufgezeigt werden. Bei metrischen Werten wurden Median, Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Auch das Konfidenzintervall wurde auf verschiedenen Stufen angegeben. Die Länge zum Eintreten eines bestimmten

Ereignisses ließ sich mit „**SURVIVAL**“ darstellen. Neben Überlebenstabelle wurden die Kaplan-Meier-Kurven mit „**KM**“ für die Ereignisse Reoperation und Tod aufgezeigt.

Im Anschluss an die Deskription folgte für die metrisch verteilten Daten der Test auf Normalverteilung. Hierfür wurde der Befehl „**NPAR**“ verwendet, welcher generell die nichtparametrische Testung von Variableneigenschaften ermöglicht. Für diese Arbeit wurden derer zwei verwendet: zum einen der Kolmogorov-Smirnov-Test für die Testung auf Normalverteilung, zum anderen der Mann-Whitney-U-Test um die Stichproben zu vergleichen. Der Befehl unterscheidet sich dabei durch die verwendeten Unterkategorien. Neben dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurden einige Parameter mithilfe von Q-Q-Diagrammen und Histogrammen auf Normalverteilung geprüft. Dafür war der Befehl „**EXAMINE**“ notwendig, welcher eine generelle explorative Datenanalyse ermöglicht. Für die Parameter, bei welchen die Normalverteilung vorlag wurden T-Tests durchgeführt. Hierfür war der gleichnamige Befehl „**T-TEST**“ notwendig. Zuletzt wurden die ordinal/nominal skalierten Daten mithilfe des Chi<sup>2</sup>-Tests verglichen. Dies geschah mit einem Unterbefehl innerhalb von „**CTABLES**“. Zwar ist der Test auch generell ohne Tabellendarstellung möglich, allerdings fand dies keine Anwendung und wird daher hier nicht weiter erläutert.

Um das Nottingham-Health-Profile auszuwerten wurde eine externe Syntax verwendet. Die dabei verwendeten Unterbefehle werden hier nicht weiter erläutert. Generell wurde mithilfe dieses Skripts eine Analyse der Lebensqualität ermöglicht. So wurden die einzelnen Items in sechs Kategorien aufgenommen und mit einem Faktor einer gewissen Gewichtung unterzogen. Anschließend ergaben Rechenoperationen einen Punktwert, welche die Lebensqualität wiedergab.

Die beschriebenen Bearbeitungsschritte stellen nur einen Auszug aus den Prozeduren dar, welche in dieser Arbeit verwendet wurden.

### 2.3.5 Test auf Normalverteilung

Für die Bestimmung der zu verwendenden Lage- und Streuungsparameter ist es unerlässlich zu wissen, ob im vorliegenden Datensatz Normalverteilung der Parameter herrscht. Daher wurden im nächsten Schritt alle verwendeten Variablen mit Tests auf Normalverteilung geprüft.

Die Analyse wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Exemplarisch ist hier das Ergebnis der Analyse für einige der Parameter aufgeführt.

		Lebensalter bei Operation	HCH: Dauer der Operation	Body-Mass-Index
N		4116	4008	3973
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	71,7081	208,4868	27,3656
	Standardabweichung	9,51654	69,12831	4,49999
Extremste Differenzen	Absolut	,103	,091	,051
	Positiv	,058	,091	,051
	Negativ	-,103	-,066	-,025
Kolmogorov-Smirnov-Z		6,607	5,750	3,188
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		0,000	0,000	0,000

Tabelle 2-2 Kolmogorov-Smirnov-Test – hier asymptotisch zweiseitige Signifikanz, falls auf einem Niveau von <0,025 signifikant muss die Nullhypothese verworfen werden.

Zusätzlich wurden bei allen Parametern Q-Q-Diagramme und Histogramme aufgestellt. Allerdings fanden diese nur bei einzelnen Parametern Eingang in die Entscheidungsfindung, ob Normalverteilung herrscht, oder nicht. Auch hier wird ein Beispiel gegeben:

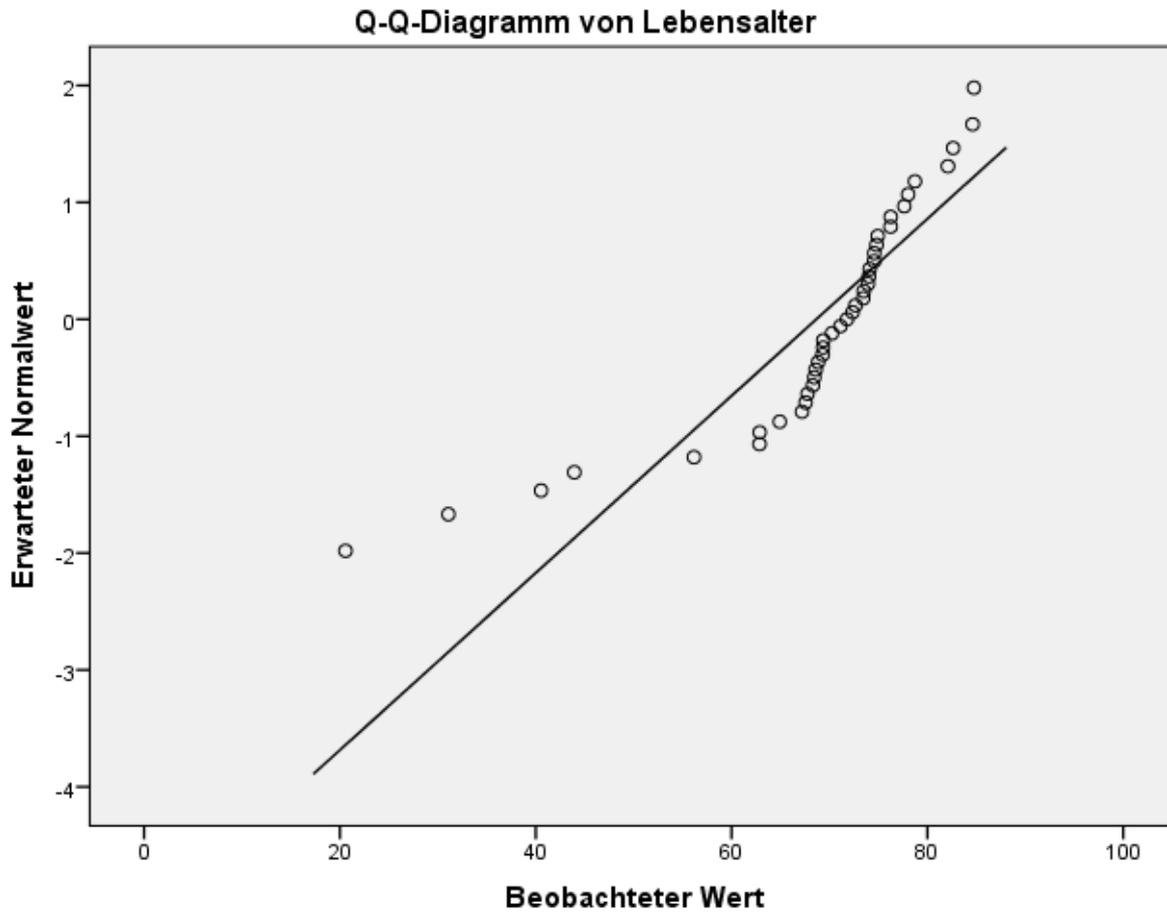


Abbildung 2-4 Q-Q-Diagramm – x: Lebensalter in Jahren, y: Median mit jeweils skaliertem Standardfehler.

Insgesamt war der Test bei der überwiegenden Anzahl der Parameter signifikant, das bedeutet, die Nullhypothese, eine Normalverteilung herrsche vor, musste verworfen werden.

## 2.4 Ergebnisse

Schlussendlich lag nach Abschluss der o.g. Methoden eine einzelne Datenbank mit den entsprechenden Parametern vor. Im Folgenden werden die nach oben beschriebenen Schema analysierten Daten dargestellt. Dabei werden die beiden Patientenkollektive bezüglich der Frage ob ein Kombinationseingriff vorlag oder nicht vergleichend dargestellt.

### 2.4.1 Allgemeine Parameter

Bei den angegebenen Zahlen der jeweils untersuchten Patienten (n) handelt es sich jeweils um für die entsprechende Gruppe maximale Anzahl an Patienten. Da nicht bei allen Parametern die gleiche Anzahl untersucht werden konnte (fehlende Werte, s. Diskussions- teil), beziehen sich die prozentualen Angaben nur auf die jeweils gültigen Werte, das heißt auf die für den jeweiligen Parameter tatsächlich vorliegenden Werte. Fehlende Werte für die einzelnen Parameter werden nicht berücksichtigt, daher variiert die Anzahl gültiger n erheblich.

Die Annahme der Normalverteilung musste bei der überwiegenden Anzahl der Werte abgelehnt werden (s. Diskussionsteil). Die erhobenen Daten, wo dies nicht der Fall war, wurden der abschließenden Analyse aus Gründen der fehlenden Notwendigkeit nicht zugeführt, weshalb an die Normalverteilung in allen hier dargestellten Ergebnissen abgelehnt wurde. Daher werden alle metrisch skalierten Parameter mithilfe des Median und des Interquartilenintervalls 5 – 95 angegeben, welches jeweils 90% der Werte beinhaltet. Die Rundungen der Werte beziehen sich jeweils auf die niedrigste Genauigkeit der einzelnen verarbeiteten Tabellen. In der überwiegenden Anzahl bedeutet dies eine Rundung auf ein Zehntel.

Von insgesamt 4314 Patienten, welche im Zeitraum zwischen 1996 und 2012 in der MediClin Lahr/Baden eine AKE mit einer Medtronic Freestyle Klappe bekommen haben, wurden 1763 kombiniert operiert. Die folgende Grafik zeigt die Verteilung der jeweiligen Kombinationen:

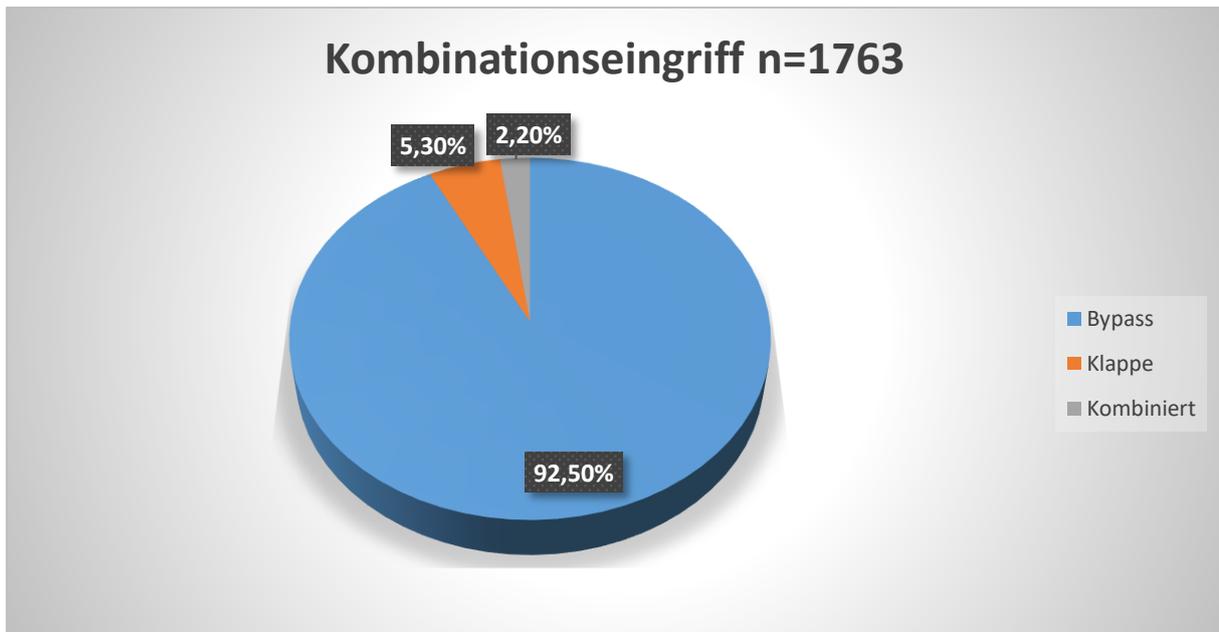


Abbildung 2-5 Kombinationseingriff: Unterform

Die Majorität der kombiniert operierten Patienten hatten zusätzlich zum AKE eine Bypassoperation.

Insgesamt erfasst die Studie damit 18755 Patientenjahre, welche sich entsprechend der Patienten mit 11546 den isoliert operierten und mit 7209 den kombiniert operierten zuordnen lassen. Im Mittel waren es 4 Patientenjahre bei einer Spanne von einem Tag – intraoperativ Verstorbene - bis zu einem Maximum von 17 Jahren.

#### 2.4.2 Vergleich der präoperativen Daten

Eine Übersicht über die verschiedenen präoperativ erhobenen Daten auch mit den entsprechenden demographischen Patientenmerkmalen finden sie in Tabelle 2-4 / Abbildung 2-6.

Betrachtet man zunächst die allgemeinen Eigenschaften sowie die Krankengeschichte der Patienten so zeigen sich vergleichbare Werte für die beiden Gruppen. Allerdings zeigen sich signifikant häufiger atherosklerotische Vorerkrankungen und Risikofaktoren bei kombiniert operierten Patienten.

Präoperative Patienteneigenschaften			
Parameter (Gültige n)	AKE isoliert n=2551	Kombinationseingriff n=1763	p
Geschlecht (2259/1763)			
männlich	1247 (55,2%)	1096 (62,2%)	
weiblich	1012 (44,8%)	667 (37,8%)	<0,001
Apoplex (2197/1713)	100 (4,6%)	112 (6,5%)	0,006
Arterielle Hypertonie (1956/1547)	1455 (74,4%)	1250 (80,8%)	<0,001
Chronische Dialyse (2271/1752)	20 (0,9%)	19 (1,1%)	0,513
COPD (1392/1161)	330 (23,7%)	283 (24,4%)	0,694
Diabetes Mellitus (2256/1759)	522 (21,1%)	558 (31,7%)	<0,001
Dyspnoe (475/428)	124 (26,1%)	133 (31,1%)	0,098
Embolie (1957/1547)	25 (1,3%)	15 (1,0%)	0,394
ZNS-Erkrankung (2260/1763)	109 (4,8%)	109 (6,2%)	0,059
Infektion (2260/1763)	162 (7,2%)	110 (6,2%)	0,244
Kardiale Dekompensation (2260/1763)	277 (12,3%)	269 (15,3%)	0,006
Lebererkrankung (1944/1529)	105 (5,4%)	104 (6,8%)	0,085
Niereninsuffizienz (2257/1761)			
kompensiert	565 (25,0%)	481 (27,3%)	
dekompensiert	27 (1,2%)	27 (1,5%)	0,154
pAVK (2003/1599)	101 (5,0%)	199 (12,4%)	<0,001
Vorhofflimmern (2257/1762)	299 (13,2%)	253 (14,4%)	0,31
Herzinfarkt (849/582)	52 (6,2%)	120 (20,6%)	<0,001
Voroperation (Herz) (2258/1762)	216 (9,6%)	164 (9,3%)	0,65

Tabelle 2-3 Präoperative Patientenparameter

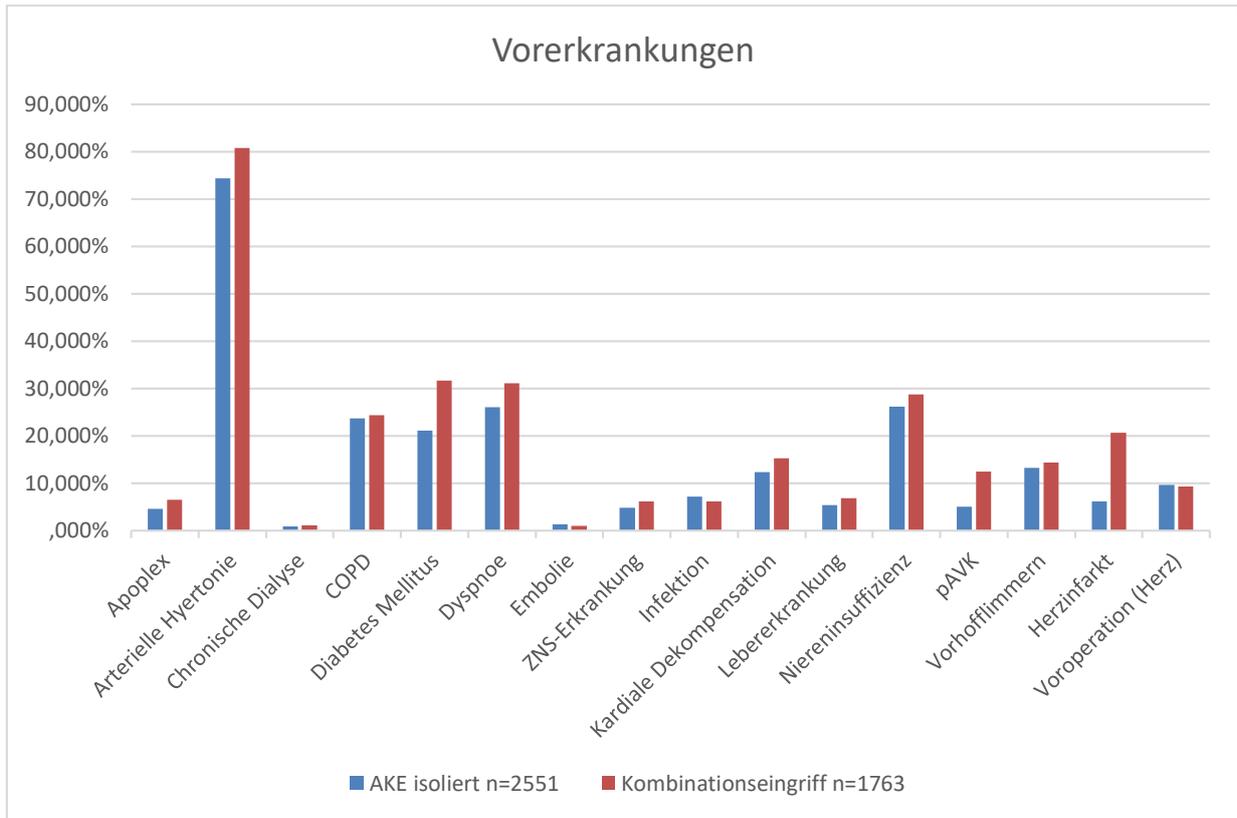


Abbildung 2-6 Vorerkrankungen – Tabellarische Darstellung

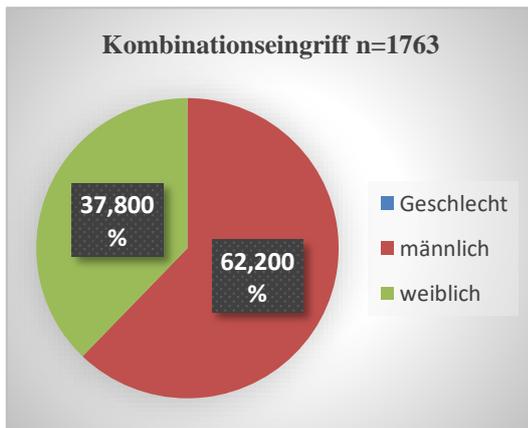


Abbildung 2-8 Geschlechtsverteilung Kombinationseingriff

Das Verhältnis der Geschlechter ist bei kombiniert operierten Patienten deutlich zugunsten des männlichen Geschlechts verschoben, auch wenn insgesamt überwiegend Männer mit einer Aortenklappenprothese versorgt wurden.

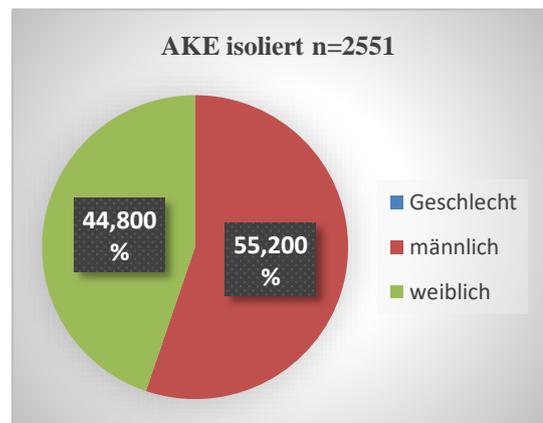


Abbildung 2-7 Geschlechterverteilung Isoliert

EKG-Befunde			
Parameter (Gültige n)	AKE isoliert n=2551	Kombinationseingriff n=1763	p
AV-Block I-III (1067/925)	39 (3,7%)	37 (4,0%)	0,689
Myokardinfarkt (739/660)	14 (1,9%)	29 (4,4%)	0,007
Schrittmacher (2257/1762)	101 (4,5%)	75 (4,3%)	0,737

Tabelle 2-4 EKG-Befunde präoperativ

Schaut man sich die präoperativ erfassten elektrokardiographischen Befunde an, lässt sich kein wesentlicher Unterschied bezogen auf erfasste Herzrhythmusstörungen – hier insbesondere Blockbilder oder das Vorhandensein eines Herzschrittmachers - feststellen. Lediglich bei den im Rahmen dieser Untersuchungen feststellbaren Hinweisen auf einen vorausgegangenen Herzinfarkt sind bei kombiniert operierten Patienten signifikant höhere Werte vorhanden.

Hinsichtlich der präoperativ eingenommenen Medikation zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei der Herzinsuffizienzmedikation.

Hier sind kombiniert operierte Patienten durchschnittlich häufiger mit einer entsprechenden Dauermedikation versorgt. Die einzige Ausnahme von dieser Konstellation bildet die medikamentöse Therapie mit Kalziumantagonisten. Hier sind zwar ebenfalls vermehrt kombiniert operierte Patienten betroffen, der Unterschied ist in diesem Fall allerdings statistisch nicht signifikant. Dieser Unterschied stellt sich beim Grad der Herzinsuffizienz ähnlich dar: während in der Gruppe der isoliert operierten Patienten 37,15 % in Stadium I oder II nach NYHA waren, traf dies bei den kombiniert operierten Patienten nur bei 27,43% zu (eine genauere Analyse dieses Parameters weiter unten).

Einnahme von Medikamenten bis zum Zeitpunkt der Operation			
Parameter (Gültige n)	AKE isoliert n=2551	Kombinationseingriff n=1763	p
ACE-Hemmer (1944/1529)	663 (34,1%)	586 (38,3%)	0,01
Beta-Blocker (1944/1529)	725 (37,3%)	722 (47,2%)	<0,001
Kalziumantagonisten (1944/1529)	261 (13,4%)	244 (16,0%)	0,36
Diuretika (1615/1261)	694 (43,0%)	618 (49,0%)	0,001
Digitalis (1944/1529)	178 (9,2%)	183 (12,0%)	0,007
Nitrate (2244/1744)	208 (9,3%)	341 (19,6%)	<0,001
Antiarrhythmika (1092/946)	42 (3,8%)	38 (4,0%)	0,843
Antikoagulantien (1092/946)	124 (11,4%)	134 (14,2%)	0,057
Aspirin (1092/946)	62 (5,7%)	78 (8,2%)	0,022
Bronchodilatoren (763/678)	54 (7,1%)	48 (7,1%)	0,999
Katecholamine (2550/1763)	5 (0,2%)	2 (0,1%)	0,507
Kortikoide (763/678)	35 (4,6%)	17 (2,5%)	0,035

Tabelle 2-5 Medikamenteneinnahme präoperativ.

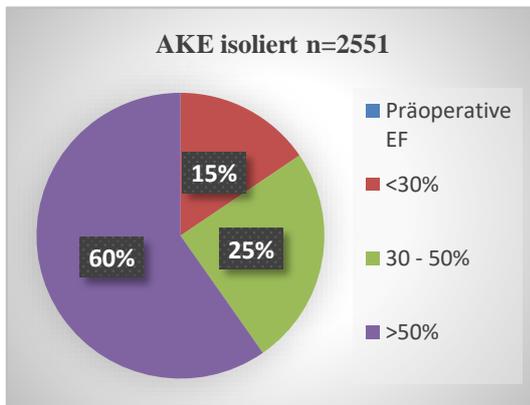


Abbildung 2-9 Ejektionsfraktion bei isoliert operierten Patienten vor OP

Abgesehen von den im Rahmen der Herzinsuffizienz eingesetzten Betablockern, lässt sich zwischen den beiden Gruppen analog zu den Daten aus den o.g. elektrokardiographischen Untersuchungen kein Unterschied in der medikamentösen Therapie von Herzrhythmusstörungen feststellen.

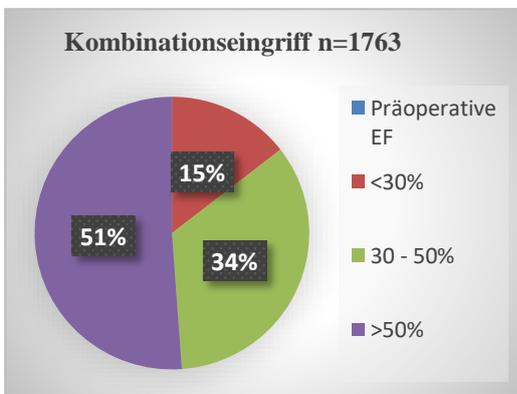


Abbildung 2-10 Ejektionsfraktion bei kombiniert operierten Patienten vor OP

Laborwerte präoperativ			
	AKE isoliert n=2551	Kombinationseingriff n=1763	p
Antithrombin III (%)	93,0 (65,0 - 116,0)	90,0 (65,0 - 115,0)	0,004
Kreatinkinase (U/l)	40,0 (12,0 - 160,0)	40,0 (11,0 - 199,0)	0,089
CKMB (U/l)	10,0 (2,0 - 35,0)	9,0 (2,0 - 125,0)	0,009
Hämoglobin (g/l)	13,3 (9,6 - 15,7)	13,1 (9,7 - 15,6)	0,292
Kreatinin (mg/dl)	1,0 (0,7 - 1,9)	1,1 (0,7 - 2,02)	<0,001
Clearance	61,68 (27,0 - 110,4)	54,84 (25,94 - 98,48)	<0,001
Laktatdehydrogenase (U/l)	186,0 (135,0 - 312,0)	189,0 (137,0 - 341,0)	0,009
Leu kozyten (1000/l)	7,0 (4,5 - 11,8)	7,2 (4,7 - 11,8)	0,186
Partielle Thromboplastinzeit (s)	35,0 (29,0 - 60,0)	36,0 (28,0 - 77,0)	0,001
INR	1,1 (0,9 - 1,4)	1,1 (0,9 - 1,5)	0,047
CRP (mg/l)	3,8 (0,4 - 54,5)	5,3 (0,5 - 52,2)	0,602
Glukose (mg/dl)	112,0 (83,0 - 210,0)	122,0 (83,0 - 242,0)	<0,001
Amylase (U/l)	74,0 (34,0 - 147,0)	74,0 (34,0 - 146,0)	0,456
Bilirubin (mg/dl)	0,5 (0,3 - 1,3)	0,6 (0,3 - 1,4)	0,52
Cholinesterase (U/l)	5653,5 (2284,0 - 9463,0)	5373,0 (2685,0 - 8897,0)	0,339
Gamma-GT (U/l)	24,0 (7,0 - 98,0)	26,0 (8,0 - 142,0)	0,123
GOT (U/l)	17,0 (6,0 - 42,0)	17,0 (6,0 - 46,0)	0,056
GPT (U/l)	14,0 (4,0 - 48,0)	15,0 (5,0 - 46,0)	0,283
Harnstoff (mg/dl)	41,0 (24,0 - 100,0)	44,0 (25,0 - 99,0)	0,001
Harnsäure (mg/dl)	6,5 (3,8 - 10,7)	7,0 (4,0 - 11,2)	0,079
Kalium (mmol/l)	4,1 (3,5 - 4,9)	4,1 (3,4 - 5,0)	0,442
Kalzium (mmol/l)	2,35 (2,11 - 2,56)	2,34 (2,13 - 2,55)	0,526
Natrium (mmol/l)	140,0 (134,0 - 145,0)	140,0 (134,0 - 145,0)	0,409
Serumprotein (g/dl)	7,5 (6,1 - 8,5)	7,6 (6,3 - 8,5)	0,228
Tropotonin I (µg/l)	0,02 (0,00 - 1,91)	0,04 (0,00 - 26,18)	0,055
Troponin T (µg/l)	0,06 (0,02 - 2,39)	0,14 (0,01 - 5,27)	0,072

Tabelle 2-6 Laborwerte Präoperativ

An den erhobenen laborchemischen Analysen präoperativ lassen sich neben unspezifischen Vergleichen einigen wesentliche Unterschiede der beiden Patientengruppen feststellen: bei isoliert operierten Patienten zeigen sich bessere Nierenretentionsparameter und niedrigere Blutglukosekonzentrationen.

Euroscore			
Parameter (Gültige n)	AKE isoliert n=2551	Kombinationseingriff n=1763	p
Akute Endokarditis	338 (13,2%)	230 (13,0%)	0,846
Alter bei Operation			
<65	721 (28,3%)	251 (14,2%)	
65-69	165 (6,5%)	100 (5,7%)	
70-74	313 (12,3%)	209 (11,9%)	
75-79	527 (20,7%)	232 (13,2%)	
80-84	491 (19,2%)	478 (27,1%)	
85-89	272 (10,7%)	283 (16,1%)	
90-94	55 (2,2%)	54 (3,1%)	
95-99	6 (0,2%)	6 (0,3%)	
>100	1 (0,0%)	0 (0,0%)	<0,001
COPD	330 (12,9%)	256 (16,1%)	0,004
EF 30-50%	560 (22,0%)	605 (34,3%)	<0,001
EF <30%	350 (13,7%)	256 (14,5%)	0,457
Extrakardiale Arterienerkrankung	101 (4,0%)	199 (11,3%)	<0,001
Frischer Myokardinfarkt	24 (0,9%)	52 (2,9%)	<0,001
Geschlecht weiblich	1012 (39,7%)	667 (37,8)	0,224
Instabile Angina Pectoris	32 (1,3%)	61 (3,5%)	<0,001
Kombinationseingriff	0 (0,0%)	1763 (100%)	<0,001
Neurologische Erkrankung	109 (4,3%)	109 (6,2%)	0,005
Notfallindikation	82 (3,2%)	74 (4,2%)	0,089
Postinfarkt-VSD	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Präoperativ Intensivpatient	611 (24,0%)	531 (30,1%)	<0,001
pulmonale Hypertonie	280 (11,0%)	227 (12,9%)	0,057
präop Krea >200µmol/l	60 (2,4%)	61 (3,5%)	0,03
Thorakaler Aorteneingriff	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Tabelle 2-7 Euro-Score I

Betrachtet man zusammenfassend die präoperativen Patienteneigenschaften, über den erhobenen Euroscore I, sieht man, dass in der Gruppe der kombiniert operierten Patienten ein signifikant höheres Durchschnittsalter vorherrscht. Insgesamt sind natürlich bezüglich der kardiovaskulären Erkrankungen die isoliert operierten Patienten deutlich weniger risikant einzustufen. Dies zeigt sich entsprechend auch im Euro-Score-Punktwert. An dieser Stelle sei erwähnt, dass es sich bei dem erhobenen Euroscore um die Version I handelt. Aktuell finden eher der Euroscore II bzw. der STS-Score Anwendung.

Patientenparameter			
Parameter (Gültige n, sofern abweichend)	AKE isoliert n=2551	Kombinationseingriff n=1763	p
Lebensalter (Jahre)	72,25 (49,17 - 83,17)	74,83 (59,5 - 84,0)	<0,001
BMI	26,87 (20,55 - 30,11)	26,93 (20,93 - 29,73)	0,76
Euroscore I (Punktwert)	5 (0 - 8)	9 (3 - 11)	<0,001

Tabelle 2-8 Präoperative Patienteneigenschaften

Diese Darstellung zeigt sich in den metrischen Patienteneigenschaften bestätigt.

### 2.4.3 Vergleich der perioperativen Daten

Intraoperative Parameter			
Parameter (Gültige n)	AKE isoliert n=2551	Kombinationseingriff n=1763	p
Ascendensersatz (674/381)	153 (22,7%)	41 (10,8%)	<0,001
Full-Root (1258/757)	228 (18,1%)	99 (13,1%)	0,003
Endokarditis (2260/1763)	338 (15,0%)	230 (13,0%)	0,084
Hämofiltration (1938/1548)	40 (2,1%)	43 (2,8%)	0,17
Mitralklappenerkrankung (1092/942)	179 (16,4%)	205 (21,8%)	0,002
Trikuspidalklappenerkrankung (764/681)	57 (7,5%)	44 (6,5%)	0,457
Pulmonalklappenerkrankung (764/681)	4 (0,5%)	2 (0,3%)	0,498
Thorax-/Aortenchirurgie	75 (6,8%)	33 (3,4%)	
kein Einsatz der HLM (1109/1233)	3 (0,3%)	21 (1,7%)	0,001
Ballonpumpe (2550/1763)	19 (0,7%)	35 (2,0%)	<0,001
Dringlichkeit (Anästhesie)			
elektiv	1000 (91,6%)	859 (90,8%)	
dringlich	74 (6,8%)	73 (7,7%)	
notfallmäßig	18 (1,6%)	14 (1,5%)	0,689
Dringlichkeit (Operateur)			
elektiv	1541 (68,9%)	1215 (68,9%)	
dringlich	607 (27,2%)	469 (26,6%)	
notfallmäßig	82 (3,7%)	74 (4,2%)	0,811

Tabelle 2-9 Intraoperative Patientendaten.

Die intraoperativ erhobenen Daten (Tabelle 2-10) sind zu mannigfaltig um sie im Einzelnen zu erläutern. Insbesondere die Gefäßparameter – hier insbesondere die speziellen Fragen zur Bypassversorgung - sind bei kombiniert operierten Patienten logischerweise signifikant höher vertreten als in der isolierten Gruppe. Auffällig ist, dass trotz der vermehrten Morbidität in der Gruppe der kombiniert operierten Patienten weder aus anästhesiologischer noch aus herzchirurgischer Sicht ein Unterschied in der Dringlichkeit der Operation bestand.

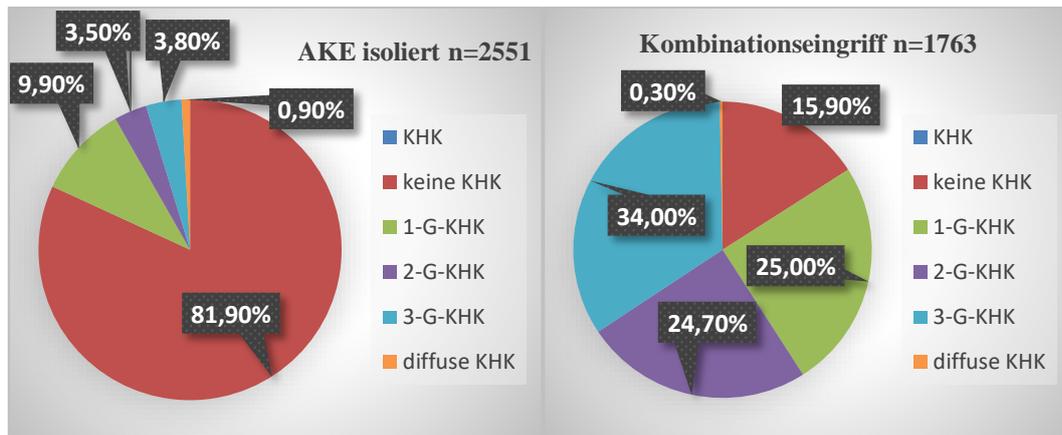


Abbildung 2-11 Präoperativ diagnostizierte KHK – Ausprägungsgrad nach betroffenen Gefäßen

Intraoperative Parameter			
	AKE isoliert n=2551	Kombinationseingriff n=1763	p
Aortenklammzeit (min)	66,0 (39,0 - 111,0)	90,0 (57,0 - 132,0)	<0,001
Bypasszeit (min)	95,0 (56,0 - 159,0)	125,0 (77,0 - 197,0)	<0,001
Dauer der Operation (min)	175,0 (115,0 - 274,0)	230,0 (160,0 - 360,0)	<0,001
Reperfusionzeit (min)	31,5 (12,0 - 71,0)	38,0 (21,0 - 70,0)	<0,001
Ersatzklappengröße (mm)	23,0 (21,0 - 27,0)	23,0 (19,0 - 27,0)	<0,001
Aortenöffnungsfläche (mm)			
präop	0,60 (0,40 - 1,00)	0,70 (0,40 - 1,10)	0,559
postop	1,4 (0,88 - 3,10)	1,50 (0,90 - 3,00)	0,524
Druckgradient (mmHg)			
präop mean	48,0 (23,0 - 77,0)	45,0 (23,0 - 72,0)	<0,001
präop max	77,0 (37,0 - 120,0)	73,0 (38,0 - 116,0)	0,016
postop mean	11,0 (6,0 - 30,0)	10,0 (4,0 - 23,0)	0,458
postop max	21,0 (11,0 - 59,0)	19,0 (9,0 - 48,0)	0,421
Gradient (mmHg)			
präop mean	51,0 (24,0 - 79,0)	43,0 (18,0 - 76,0)	<0,001
präop max	84,0 (42,0 - 130,0)	72,0 (31,0 - 121,0)	<0,001
postop mean	15,0 (6,5 - 30,0)	14,5 (6,0 - 28,0)	0,486
postop max	27,0 (12,0 - 53,0)	27,0 (12,0 - 51,0)	0,989

Tabelle 2-10 Intraoperative Parameter – metrisch (Zum Vergleich sind hier auch die prä-/ und postoperativen Parameter bzgl. AÖF und Gradienten angegeben.)

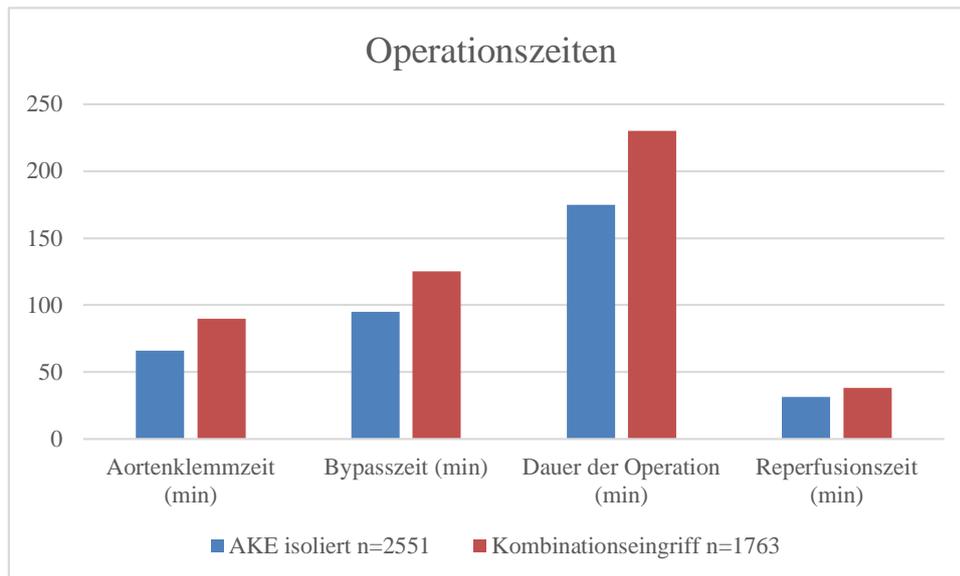


Abbildung 2-12 Operationszeiten – Betrachtete intraoperative Operationszeiten der betrachteten Untergruppen.

Betrachtet man die metrisch skalierten Parameter zeigt sich eine signifikant längere operationsbedingte Dauer bezüglich der intraoperativen Aortenklammzeit, der Bypasszeit (Zeit an der Herz-Lungen-Maschine)– sowie der Operationszeit selbst. An dieser Stelle sei bereits angemerkt, dass die erhöhten Operationszeiten eine logische Konsequenz des erhöhten Aufwandes durch die zusätzliche Operation sind. Bezüglich der präoperativen Druckgradienten sahen wir bei den isolierten Operationen einen höheren mittleren und maximalen Druckgradienten. Bei der AÖF zeigt sich dieser Unterschied nicht. Postoperativ zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven.

## 2.4.4 Vergleich der früh postoperativen Daten

Betrachten wir zunächst die Laborwerte direkt und 6 Stunden nach der Operation.

Laborwerte direkt postoperativ			
	AKE isoliert n=2551	Kombinationseingriff n=1763	p
Antithrombin III (%)	69,0 (42,0 - 91,0)	67,0 (42,0 - 100,0)	0,732
Kreatinkinase (U/l)	175,0 (63,0 - 484,0)	228,0 (82,0 - 820,0)	<0,001
CKMB (U/l)	28,0 (10,0 - 70,5)	37,0 (13,0 - 116,0)	<0,001
Hämoglobin (g/l)	10,3 (8,4 - 12,4)	10,2 (8,5 - 12,3)	0,115
Kreatinin (mg/dl)	0,9 (0,6 - 1,8)	1,0 (0,6 - 2,1)	<0,001
Clearance	71,6 (31,35 - 126,39)	62,86 (28,41 - 108,91)	<0,001
Laktatdehydrogenase (U/l)	298,0 (198,0 - 484,0)	348,0 (220,0 - 622,0)	<0,001
Leukozyten (1000/l)	9,35 (4,7 - 19,3)	10,2 (4,9 - 22,2)	<0,001
Partielle Thromboplastinzeit (s)	57,0 (38,0 - 123,0)	58,0 (39,1 - 107,0)	0,438

Tabelle 2-11 Laborwerte direkt postoperativ

Ein signifikanter Unterschied direkt postoperativ findet sich bei den Herzenzymen und bei den Nierenretentionsparametern.

Laborwerte 6 Stunde postoperativ			
	AKE isoliert n=2551	Kombinationseingriff n=1763	p
Antithrombin III (%)	71,0 (44,0 - 97,0)	71,0 (39,0 - 102,0)	0,865
Kreatinkinase (U/l)	239,0 (84,0 - 803,0)	306,5 (103,0 - 1186,0)	<0,001
CKMB (U/l)	27,0 (9,0 - 73,0)	33,0 (10,0 - 116,0)	<0,001
Hämoglobin (g/l)	11,4	11	0,013
Kreatinin (mg/dl)	1	1,2	0,675
Clearance	67,9 (29,16 - 126,07)	57,31 (25,52 - 105,21)	<0,001
Laktatdehydrogenase (U/l)	309,0 (205,0 - 548,0)	363,0 (226,0 - 690,0)	<0,001
Leukozyten (1000/l)	12,4	12,5	<0,001
Partielle Thromboplastinzeit (s)	45,0 (35,0 - 77,0)	48,0 (37,0 - 84,0)	<0,001

Tabelle 2-12 Laborwerte 6 Stunden postoperativ

Nach 6 Stunden zeigt sich ein ähnliches Bild. Lediglich beim ungenaueren Serumkreatininwert zeigt sich kein Unterschied mehr. Da allerdings die Clearance weiterhin bei Patienten nach Kombinationseingriff schlechter ist, sollte nicht von einer im Verhältnis verbesserten Nierenfunktion gesprochen werden.

Postoperative Parameter			
	AKE isoliert n=2551	Kombinationseingriff n=1763	p
Intubationsdauer (d)	0,0 (0,0 - 6,0)	0,0 (0,0 - 18,0)	<0,001
Krankenhausaufenthalt (d)	7,0 (0,0 - 21,0)	8,0 (0,0 - 24,0)	0,001
Intensivstation (d)	3,0 (1,0 - 17,0)	5,0 (1,0 - 23,0)	<0,001
Transfusion Erythrozyten	0,0 (0,0 - 8,0)	2,0 (0,0 - 12,0)	<0,001
Transfusion FFP	0,0 (0,0 - 4,0)	0,0 (0,0 - 8,0)	<0,001

Tabelle 2-13 Parameter postoperativ, metrisch

Weiterhin zeigt sich, dass kombiniert operierte Patienten länger endotracheal intubiert, intensivpflichtig (überwachungspflichtig) und krankenhauspflchtig waren. Auch der Blutverlust ist höher, weshalb häufiger eine Transfusion notwendig ist.

Postoperative Parameter			
Parameter (Gültige n)	AKE isoliert n=2551	Kombinationseingriff n=1763	p
Hämofiltration (2175/1665)			
Akut	84 (3,9%)	118 (7,1%)	
Chronisch	11 (0,5%)	24 (1,4%)	<0,001
Arrhythmie (2219/1741)	856 (39,0%)	916 (52,6%)	<0,001
Mobilisierung (1941/1538)			
normal	1698 (87,5%)	1247 (81,1%)	
verzögert	137 (7,1%)	176 (11,4%)	
nicht beurteilbar	83 (4,3%)	103 (6,7%)	
nicht	23 (1,2%)	12 (0,8%)	<0,001
Myokardinfarkt (2243/1753)	16 (0,7%)	45 (2,6%)	<0,001
Niedrige EF (2246/1753)	353 (15,7%)	366 (20,9%)	<0,001
Reanimation (2243/1753)	69 (3,0%)	82 (4,6%)	0,016
Reintubation (2013/1599)	94 (4,7%)	127 (7,9%)	<0,001
Rethorakotomie (2244/1754)	136 (6,1%)	121 (6,9%)	0,284
Sternuminstabilität (2260/1763)	6 (0,3%)	14 (0,8%)	0,018
Stroke (1960/1548)	27 (1,4%)	20 (1,3%)	0,827

Tabelle 2-14 Parameter früh postoperativ

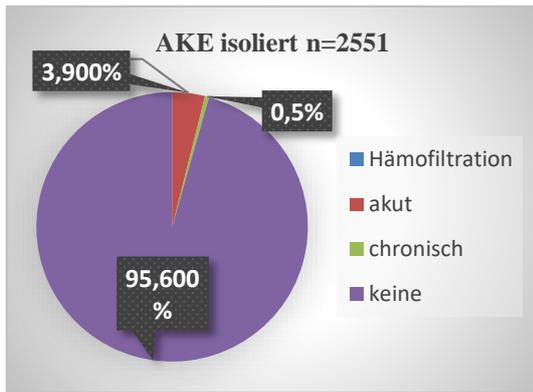


Abbildung 2-14 Hämofiltration Postoperativ AKE isoliert

Dass die Nierenfunktion bei kombiniert operierten Patienten weiterhin schlechter ist zeigt die akute und auch chronische Notwendigkeit einer Hämofiltration. Passend zum kürzeren Krankenhausaufenthalt ist auch die Mobilisierung bei den isoliert operierten Patienten seltener verzögert.

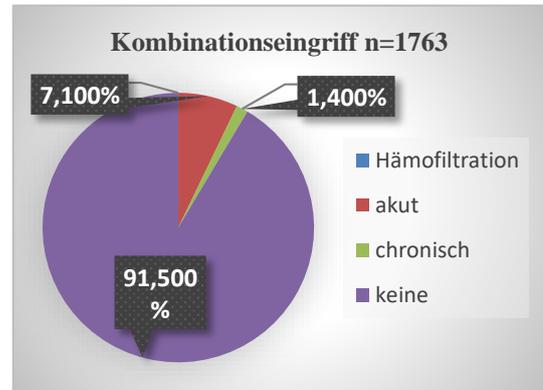


Abbildung 2-13 Hämofiltration Postoperativ bei Kombinationseingriffen

#### 2.4.5 Vergleich der spät postoperativen Daten

Wie bereits eingangs erwähnt, wurde nur ein deutlich geringerer Teil der Fragebögen beantwortet. Zum einen, da ein Großteil der Patienten (30,8 %) zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits verstorben war, zum anderen aus mangelndem Interesse der Patienten an der Studie.

Follow-Up: Fragebogen			
Parameter (Gültige n)	AKE isoliert n=2551	Kombinationseingriff n=1763	p
Geschlecht (2536/1761)			
männlich	1411 (55,6%)	1094 (62,1%)	<0,001
weiblich	1125 (44,4%)	667 (37,9%)	
Diäten			
Keine (726/405)	587 (63,8%)	333 (82,2%)	0,66
<10 (714/392)	121 (16,9%)	52 (13,3%)	0,113
>10(712/392)	21 (2,9%)	17 (4,3%)	0,226
Diäten haben geholfen (191/103)	39 (20,4%)	22 (21,4%)	0,85
Nichtraucher (1043/572)	834 (80,0%)	420 (73,4%)	0,003
Ehemaliger Raucher (1035/568)	179 (17,3%)	139 (24,5%)	0,001
Raucher (1030/570)	37 (3,6%)	16 (2,8%)	0,401
Post-OP Klinik (1211/681)	194 (32,6%)	98 (30,6%)	0,431
Post-OP Reha (1049/574)	1014 (96,7%)	547 (95,3%)	0,25
Krankenhaus seit OP	478 (39,5%)	278 (40,8%)	0,443
Nachuntersuchung regelmäßig (1211/674)	1109 (91,6%)	597 (95,3%)	0,033
Angina Pectoris (1164/650)	66 (5,7%)	43 (6,6%)	0,417
Herzinfarkt (1166/655)	9 (0,8%)	13 (2,0%)	0,023
Herzkatheteruntersuchung (1173/657)	68 (5,8%)	49 (7,5%)	0,164
PCI (1168/653)	20 (1,7%)	29 (4,4%)	0,001
Apoplex (1212/661)	45 (3,7%)	33 (5,0%)	0,185
Lähmungserscheinungen	15 (1,3%)	18 (2,8%)	0,02
Taubheitsgefühl			
Arme (1022/556)	26 (2,5%)	17 (3,1%)	0,549
Beine (1032/567)	80 (7,8%)	67 (11,8%)	0,007
Blutung (1207/655)	35 (2,9%)	19 (2,9%)	0,965
Marcumarisierung (1218/678)	221 (18,1%)	132 (19,5%)	0,478
Thromboembolie (1143/625)	8 (0,7%)	10 (1,6%)	0,071
Endokarditis (1204/664)	28 (2,3%)	4 (0,6%)	0,006
Bewusstlosigkeitsereignis (1175/643)	43 (3,7%)	26 (4,0%)	0,682
Schwindelgefühle (1179/643)	330 (28,0%)	185 (28,8%)	0,723
Rhythmusstörungen (1211/663)	247 (20,6%)	128 (19,3%)	0,499
Grad der Herzinsuffizienz (1423/819)			
keine Symptome der HI	860 (60,4%)	487 (59,5%)	0,947
NYHA I	54 (3,8%)	32 (3,9%)	
NYHA II	255 (17,9%)	146 (17,8)	
NYHA III	209 (14,7%)	123 (15,0%)	
NYHA IV	45 (3,2%)	31 (3,8%)	
Dyspnoe (1205/664)	372 (30,9%)	194 (29,2%)	0,456
Wundheilungsstörungen			
Arm (1020/557)	5 (0,5%)	3 (0,5%)	0,897
Beine (1032/566)	29 (2,8%)	29 (5,1%)	0,018
Brust (1032/566)	33 (3,2%)	16 (2,8%)	0,681

Tabelle 2-15 Fragebogenergebnisse

Betrachtete man die im Fragebogen erhobenen Parameter, zeigt sich ein insgesamt ein vergleichbares Ergebnis. Signifikante Unterschiede finden sich hier bei der Frage nach einem Taubheitsgefühl in den Beinen – hier ist die Gruppe der kombiniert operierten Patienten häufiger betroffen – sowie bei der Frage nach Endokarditis, welche häufiger bei isoliert operierten Patienten auftrat.

Parameter (Gültige n)	AKE isoliert n=2551	Kombinationseingriff n=1763	p
Zigarettenkonsum/Tag (32/15)	12,5 (3,0 - 30,0)	15,0 (1,0 - 114,0)	0,45
Gewicht (Kg) (721/402)			
Geringstes (582/323)	68,0 (50,0 - 89,0)	70,0 (50,0 - 90,0)	0,233
Höchstes (639/354)	86,0 (64,0 - 118,0)	85,5 (67,0 - 117,0)	0,592
Klinikaufenthalt (d) (124/63)	14,0 (3,0 - 21,0)	14,0 (7,0 - 28,0)	0,349
Dauer der ReHa (d) (957/516)	21,0 (20,0 - 28,0)	21,0 (21,0 - 28,0)	0,598

Tabelle 2-16 Fragebogenergebnisse - Metrisch

Im Bereich der metrischen Daten, hier insbesondere bezogen auf das Nikotinkonsumverhalten und das Gewicht zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

Eine spezielle Analyse zeigt die Veränderung der Herzinsuffizienz auf.

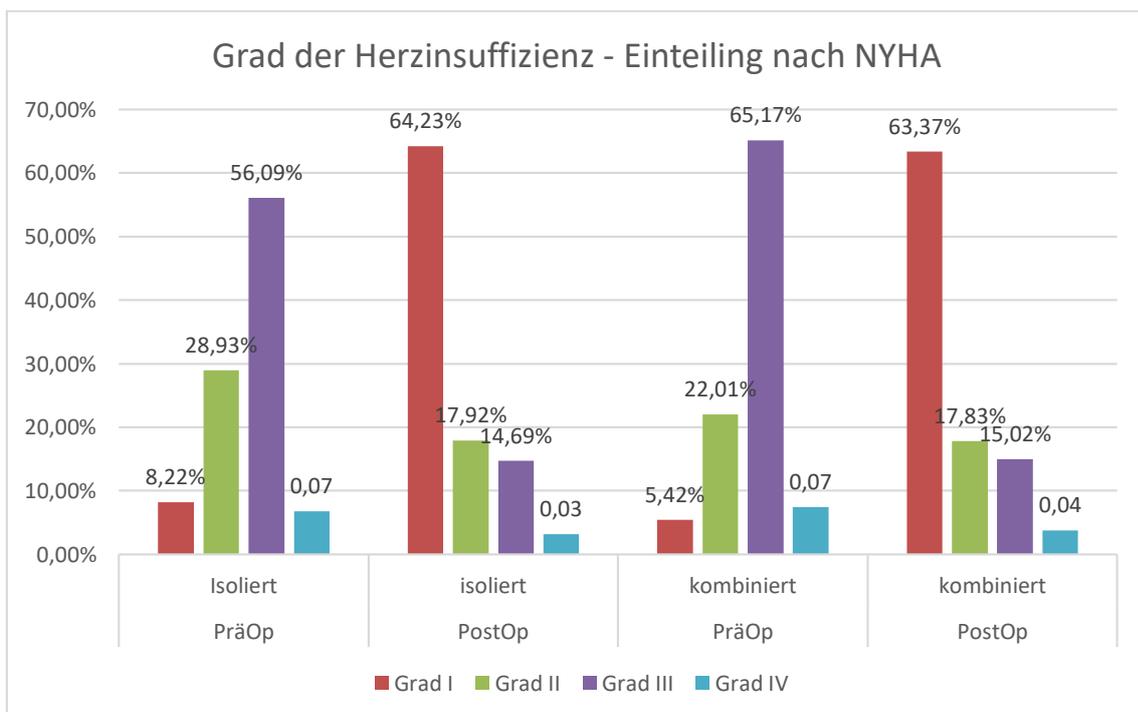


Abbildung 2-15 Grad der Herzinsuffizienz – die postoperativen Werte beziehen sich auf die Erhebung nach bis zu 17 Jahren

Insbesondere der Vergleich der prä- und postoperativen Daten zeigt in beiden Gruppen eine deutliche Verbesserung:

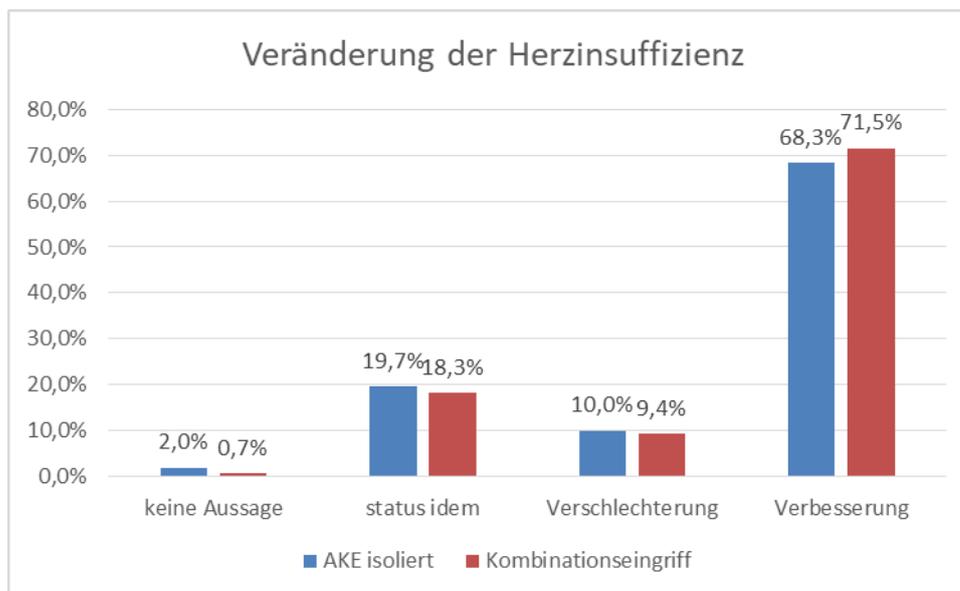


Abbildung 2-16 Veränderung der Herzinsuffizienz

Grad der Herzinsuffizienz - Einteilung nach NYHA							
	PräOp Isoliert	PostOp isoliert			PräOp kombiniert	PostOp kombiniert	
n=	2250		1423		1754		819
Grad I	185	8,22%	914	64,23%	95	5,42%	519
Grad II	651	28,93%	255	17,92%	386	22,01%	146
Grad III	1262	56,09%	209	14,69%	1143	65,17%	123
Grad IV	152	6,76%	45	3,16%	130	7,41%	31

Tabelle 2-17 Grad der Herzinsuffizienz nach NYHA

Ein weiteres Kriterium zur Beurteilung der Langzeitqualität ist die Bewertung der Lebensqualität durch das Nottingham Health Profile.

Ein signifikanter Unterschied zwischen der Lebensqualität der isoliert und kombiniert operierten Patienten zeigt sich lediglich beim Vergleich der physikalischen Beweglichkeit. Beim Item „Schmerz“ ist ein schlechteres Ergebnis in der Gruppe der kombiniert operierten Patienten zu vermuten.

### Nottingham-Health-Profil

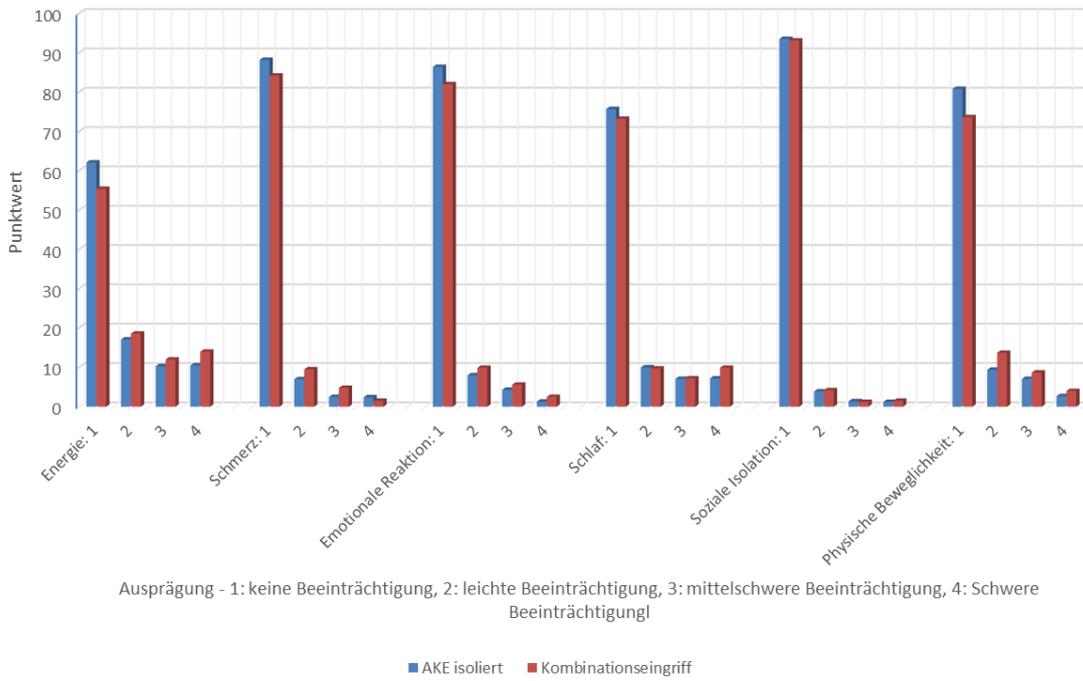


Abbildung 2-17 Nottingham Health Profile – Darstellung der einzelnen Itempunktwerte im Vergleich der beiden Untergruppen.

Langzeitergebnisse - linearisiert (Ereignis %/Patientenjahr)			
Parameter (Gültige n)	AKE isoliert n=2551	Kombinationseingriff n=1763	p
CABG (2551/1763)	0,00	23,08	<0,001
Klappeninsuffizienz (2551/1763)	0,16	0,14	0,578
Paravalvuläres Leck (2551/1763)	0,09	0,06	0,349
Reoperation (2550/1763)	0,38	0,40	0,84
Diabetes (1204/688)	7,21	12,91	<0,001
OAK (1218/678)	1,91	1,83	0,478
Blutung (1207/655)	0,30	0,26	0,965
TE (1143/625)	0,06	0,14	0,071
Herzinfarkt (1166/655)	0,08	0,18	0,023
Endokarditis (1204/664)	0,24	0,06	0,006
Stroke (121/661)	0,39	0,46	0,185
Neurologische Dysfunktion (1032/567)	0,13	0,25	0,020

Tabelle 2-18 Langzeitergebnisse - Dargestellt in %/Patientenjahr

Weitestgehend unabhängig von fehlenden Werten ist die linearisierte Darstellung, da hier nur bei eingehenden Patientenjahren ein Event verrechnet wird. Dies bietet sich insbesondere im Vergleich zu anderen Studien an, wo eine solche Darstellung Verwendung findet. Dennoch wurden die Werte hier der Vollständigkeit halber angegeben.

Die linearisierte Darstellung der Langzeitauswertung zeigt bezogen auf jeweils 100 Patientenjahre die Anzahl der Ereignisse an. Hier erfolgt keine getrennte Darstellung bezogen auf Inzidenzen/Prävalenzen. Ein bereits präoperativ chronisch – an z.B. Diabetes Mellitus – erkrankter Patient wird ebenso wie ein erst im Verlauf Erkrankter aufgenommen.

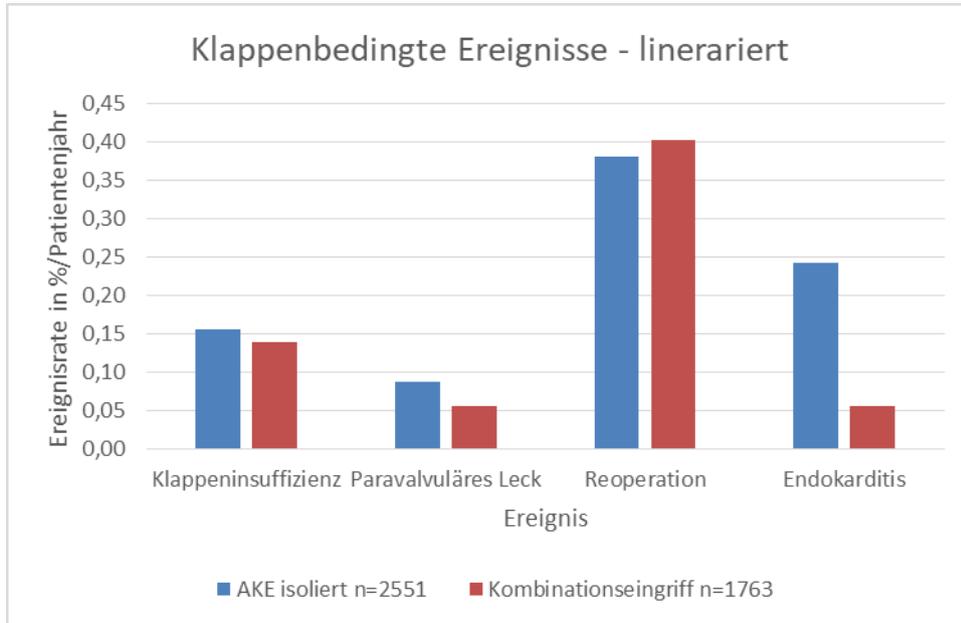


Abbildung 2-18 Klappenbedingte Komplikationen – linearisiert: Darstellung in Ereignis pro 100 Patientenjahre.

#### 2.4.5.1 Langzeitüberleben

Die Langzeitüberlebensrate sowie auch die Freiheit von Reoperationen als „harte“ Endpunkte der Studie werden in den Kaplan-Meier-Kurven auf Grund der höheren Genauigkeit in Monaten aufgeführt.

	Follow-Up Überleben	
	AKE isoliert n=2551	Kombinationseingriff n=1763
5-Jahres-Überleben	73,2+/-1,0%	65,0+/-1,3%
10-Jahrs-Überleben	41,8+/-1,6%	33,4+/-1,8%
15-Jahres-Überleben	21,3+/-2,4%	11,4+/-2,1%
17-Jahres-Überleben	12,1+/-3,9%	6,0+/-2,4%

Tabelle 2-19 Langzeitüberleben

Reoperation		
	AKE isoliert	Kombinationseingriff
Freiheit von Reoperation: 5 Jahre	96,1+/-0,9%	96,0+/-0,9%
Freiheit von Reoperation: 10 Jahre	87,8+/-2,6%	92,4+/-2,3%
Freiheit von Reoperation: 15 Jahre	87,8+/-2,6%	89,8+/-3,4%
Freiheit von Reoperation: 17 Jahre	87,8+/-2,6%	89,8+/-3,4%

Tabelle 2-20 Freiheit von ReOP

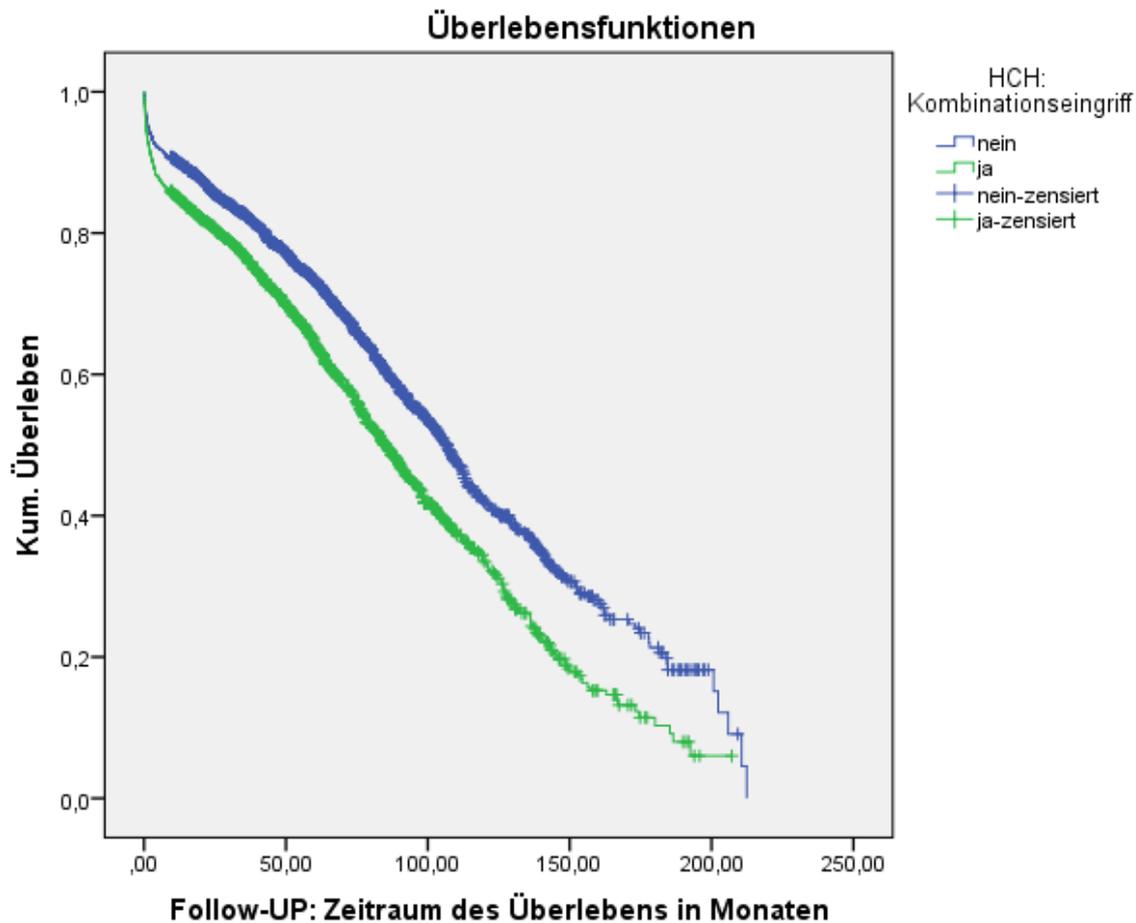


Abbildung 2-19 Kaplan-Meier- Kurve Überleben – blau: isoliert operierte Patienten; grün: kombiniert operierte Patienten.

Zur Darstellung des Überlebens nach Implantation wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Diese stellen hier noch einmal anschaulich dar, dass Patienten, welche isoliert operiert worden sind eine, im Median, höhere Überlebensrate zeigen. Vorab sei hier erneut erwähnt, dass bei den kombiniert operierten Patienten insgesamt ein niedrigeres Risikoprofil vorlag. Auch die insgesamt aufwändigere Operation mit der erhöhten Wahrscheinlichkeit für Komplikationen führen zu dieser logischen Konsequenz.

HCH: Kombinationseingriff	Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
nein	106,713	2,381	102,046	111,379
ja	85,324	2,586	80,255	90,393

Tabelle 2-21 Medianes Überleben in Monaten – Schätzer: durchschnittlicher Wert mit Standardfehler und 95% KI.

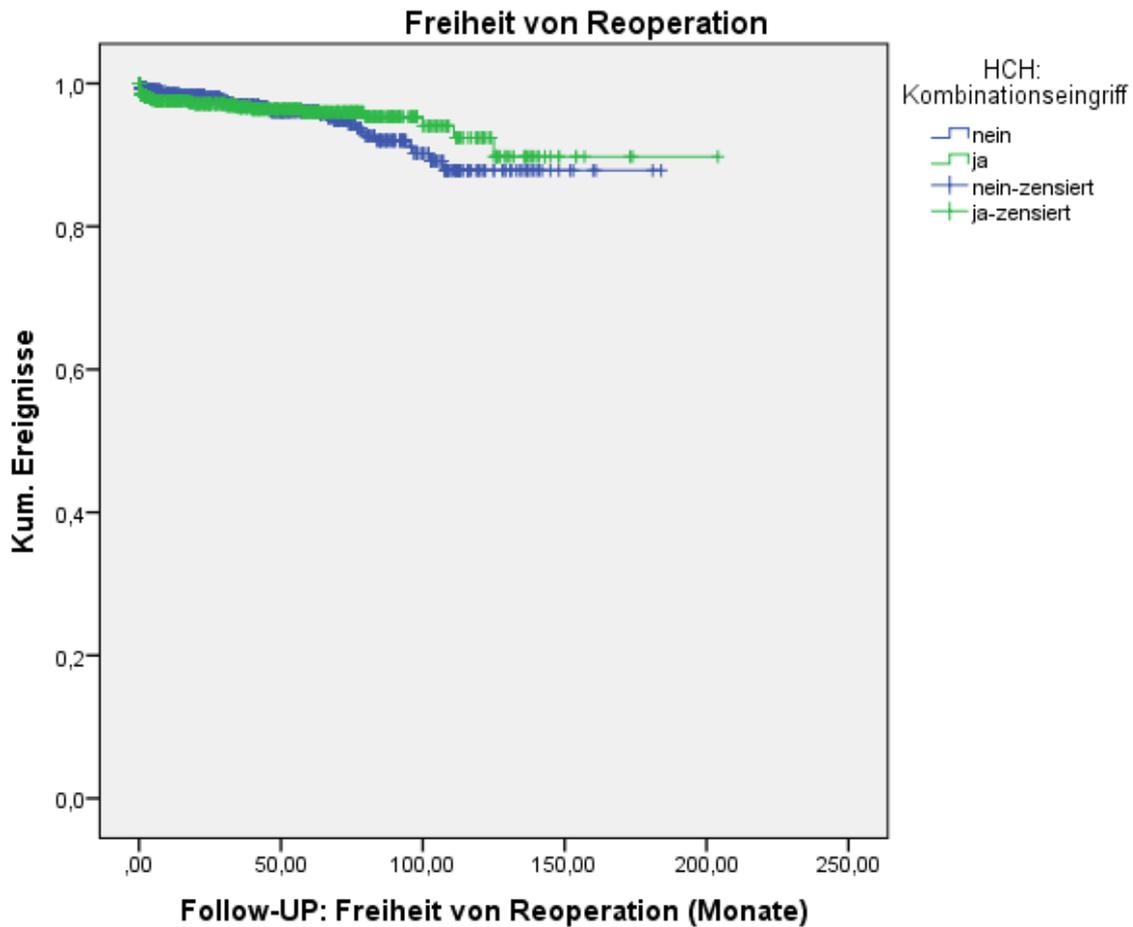


Abbildung 2-20 Kaplan-Meier-Kurve - Freiheit von ReOP – blau: isoliert operierte Patienten; grün: kombiniert operierte Patienten.

Ein Unterschied bezogen auf die Notwendigkeit einer Reoperation zwischen der Gruppe der isoliert operierten Patienten und der Gruppe der kombiniert operierten Patienten zeigt sich hingegen nicht. Zwar zeigt sich graphisch eine geringere Anzahl an Ereignissen in der Gruppe der kombiniert operierten Patienten, allerdings ist der Unterschied nicht signifikant.

HCH: Kombinationseingriff	Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
nein	169,823	2,619	164,690	174,957
ja	190,668	3,322	184,157	197,179

Tabelle 2-22 Mediane Freiheit von ReOP in Monaten – Schätzer: durchschnittlicher Wert mit Standardfehler und 95% KI.

	AKE isoliert	Kombinationseingriff	
Medianes Überleben	106,71+/-2,38	85,32+/-2,59	<0,001
5-Jahres-Überleben	73,2+/-1,0%	65,0+/-1,3%	<0,001
10-Jahrs-Überleben	41,8+/-1,6%	33,4+/-1,8%	<0,001
15-Jahres-Überleben	21,3+/-2,4%	11,4+/-2,1%	<0,001
17-Jahres-Überleben	12,1+/-3,9%	6,0+/-2,4%	<0,001

Tabelle 2-23 Langzeitüberleben

### 3 Diskussionsteil

In dieser Studie ist die bislang größte Patientenpopulation, welche eine gerüstlose Bioprothese vom Typ Medtronic Freestyle bekommen haben, analysiert worden. Insgesamt wurde, zwischen 1996 und 2012, 4314 Patienten besagte Klappe implantiert.

#### 3.1 Letalität

Betrachtet man zunächst die **30-Tages-Letalität** (30dM) der beiden beschriebenen Patientengruppen, zeigt sich ein signifikanter Unterschied (4% bei isoliert operierten Patienten vs. 6% bei kombiniert operierten Patienten;  $p < 0,001$ ).

Dies ist insgesamt vergleichbar mit anderen Studien, in welchen ein solcher Vergleich angestellt wurde, auch wenn in der vorliegenden Betrachtung trotz des großen Majoritätsanteils an begleitenden Bypassoperationen(CABG) keine Unterscheidung zwischen den Untergruppen der kombiniert operierten Patienten durchgeführt wurde. Bei der Betrachtung spezifischer Altersgruppen (nicht Teil dieser Arbeit) sieht man allerdings Unterschiede in der 30dM zwischen der Gruppe der isoliert operierten Patienten und der Gruppe der kombiniert operierten Patienten. Insbesondere bezogen auf Patienten über 80 Jahre zeigt sich eine erhöhte 30dM [33, 33, 34].

Konkret beschreiben Rubino et al bei einer intrahospitalen Mortalität von 3,4% einen signifikanten Unterschied zwischen isoliert operierten Patienten (1,4%) und kombiniert operierten Patienten(7,4%) [34]. Bei der Implantation einer mechanischen Doppelflügelprothese zeigen Vicchio et al einen signifikanten Unterschied ( $p= 0,019$ ) bei der intraklinischen Letalität (hier definiert als 30dM) über 70-Jähriger Patienten, welche entweder einen isolierten operiert (Gruppe A;  $n=406$ ) oder kombiniert - hier nur mit CABG - operiert wurden (Gruppe B;  $n=114$ ) erhielten. So verstarben 29 (7,8%) der Patienten aus Gruppe A, sowie 17 (15,2%) der Patienten aus Gruppe B [35].

Auch bei der getesteten Hancock II Bioprothese beschreiben David et al eine erhöhte 30dM bei kombiniert operierten Patienten, welche neben dem AKE einen Mitralklappenersatz erhalten haben (4 vs.9%) [36].

Die naheliegende Annahme, dass Patienten mit einem höheren präoperativen Risiko eine erhöhte intra- und früh-postoperative Mortalität aufweisen ist in einigen Fällen bereits beschrieben. So beschreibt Bach erhöhte Mortalitätsraten bei Patienten, welche über 70

Jahre alt waren, bei welchen ein Myokardinfarkt vorlag oder welche eine verlängerte intraoperative Dauer - hier vor Allem bezogen auf die Aortenklammzeit – hatten. Ein erhöhtes Risiko generell bezogen auf Kombinationseingriffe wird hier vermutet [37].

Unabhängig von der Beschaffenheit der implantierten Klappe, zeigen verschiedene Analysen unabhängige Risikofaktoren, welche eine erhöhte 30dM verursachen. Negative Auswirkungen haben demnach:

- Eine präoperativ schlechte EF [37–39]
- Eine vorbestehende KHK/Myokardinfarkt [37–39]
- Eine präoperative Hyperlipidämie [37]
- Präoperativ eine Herzinsuffizienz NYHA III/IV [37–40]
- Eine zum Operationszeitpunkt bestehende Endokarditis [37–39]
- Eine bei Implantation verwendete Klappengröße von 19 oder 21mm [37]

Eine generell erhöhte perioperative Mortalität bezogen auf die implantierte Prothese zeigt sich dagegen nicht [41, 42]. Insbesondere bei isoliert operierten Patienten zeigen sich in vergleichbaren Studien ähnliche Ergebnisse bezogen auf andere Klappen. Zum Beispiel beschreiben David et al eine 30dM von 5% (32 von 670 Patienten) nach isoliertem AKE mit der gestenteten Hancock II Bioprothese [36, 39, 43]. Yankah et al beschreiben hingegen eine insgesamt geringere 30dM von 2,5% [40]. Aupart et al beschreiben eine geringere 30dM von 2,8% (32/1133 Patienten) bei der gestenteten Perimount Bioprothese [44].

Bei der ebenfalls gestenteten SJM Biocor Bioprothese beschreiben Eichinger et al eine 30dM von 5,3% (24/455 Patienten) [45]. Myken et al schreiben von 77 Todesfällen bei 1195 untersuchten Patienten, was 6,44% entspricht [42].

Bezogen auf den gerüstlosen Aortenklappenersatz beschreiben LeMaire et al eine 30dM von 6,1% [46], während bei Kon et al und Akar et al 4,2% der Patienten intrahospital versterben [13, 38]. Bei vergleichbaren Studien bezogen auf die, auch in dieser Studie verwendete Medtronic Freestyle® zeigen sich ein 30dM-Raten zwischen 3,1 und 4,8% [47–49],

Ein signifikanter Unterschied bezogen auf Implantationstechnik (subcoronar/full-root; s. Einleitung) - auch wenn in einer Voranalyse der Patienten, welche auch in dieser Studie analysiert wurden, eine, mit 2,7%, geringere 30dM bei subkoronarer Implantation im

Vergleich zur Full-Root-Technik (4,7%) – zeigt sich nicht. [13, 50]. Eine hierauf bezogene Unterteilung hat in unserer Studie nicht stattgefunden.

### **Langzeitletalität:**

Im Folgenden werden die jeweiligen Überlebenszahlen nach Implantation verschiedener Klappenprothesen diskutiert. Für eine bessere Übersicht werden nacheinander die Daten für Zeitpunkte 5/10/15/und mehr als 17 Jahre nach Implantation dargestellt.

In der vorliegenden Studie zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (isolierter operierte Patienten/kombiniert operierte Patienten), bezogen auf das mediane Überleben. Dabei ist das durchschnittliche Überleben nach **5 Jahren** isoliert operierter Patienten durchaus vergleichbar mit den Überlebensraten gestenteter Bioprothesen [39, 43, 45]. David et al z.B. beschreiben eine Überlebensrate von 79+/-2% bei der Medtronic Hancock II Bioprothese [39, 43], Eichinger beschrieb einen geringeren Prozentsatz bei der gestenteten SJM Biocor Bioprothese: 74,7+/-2% [45].

Nach Implantation einer mechanischen Doppelflügelprothese bei Patienten >70 Jahre zeigen sich mit 81,9+/-0,02% bessere Überlebensraten nach 5 Jahren als in unserer Analyse. Ein negativer Einfluss durch die Kombination mit einer Bypassversorgung zeigt sich dabei nicht. Bezogen auf das von Vicchio et al untersuchte Patientenkollektiv sind die präoperativen Daten (Diabetes/Niereninsuffizienz/COPD) durchaus vergleichbar mit unserem Kollektiv. Allerdings zeigen sich bei der präoperativen Erhebung des Grads der Herzinsuffizienz in unserer Studie häufiger Patienten mit einer höhergradigen Herzinsuffizienz (NYHA III/IV), weshalb, insbesondere bezogen auf das kardiale Risikoprofil, von einer erhöhten Belastung der Patienten in unserer Studie vor dem Eingriff ausgegangen werden muss [35].

LeMaire et al beschreiben bezogen auf gerüstlose Aortenklappen eine ähnliche Überlebensrate von 74,1+/-6,4% bei der Medtronic Freestyle ®. In dieser Analyse zeigt die SJM Toronto stentless Bioprothese mit 81,8+/-5% leicht verbesserte Überlebensraten, auch wenn der Unterschied zur Medtronic Freestyle ® nicht signifikant ist. Ein erhöhtes präoperatives Risiko in der Vergleichsgruppe wird hier ursächlich gesehen [46]. Im Unterschied zur vergleichbaren 30dM beschreiben Akar et al eine deutlich bessere 5-Jahres-Überlebensrate von 88 +/-2%. Der Majoritätsanteil der untersuchten gerüstlosen Klappen

bezieht sich auf die Medtronic Freestyle ®. Allerdings sind die untersuchten Patienten im Durchschnitt 2 Jahre jünger und deutlich seltener (60%) präoperativ in NYHA Grad III/IV als in unserer Analyse [38].

Betrachtet man das Gesamtüberleben nach 5 Jahren in vergleichbaren Studien, welche sich, ebenfalls auf die Medtronic Freestyle ® Bioprothese beziehen, variieren die Werte zwischen 71,8+/-3,3 und 83+/-6,2% der Patienten [37, 47, 48, 50–52]. Auffällig ist der in den meisten Studien höhere Standardfehler. Hier kann man schließen, dass die Werte der vorliegenden Studie zumindest repräsentativer sind, da trotz eines deutlich größeren Datenpools ein geringerer Standardfehler vorherrscht.

Nach **10 Jahren** ist das zu erwartende durchschnittliche Überleben einer Gesamtpopulation ohne spezifische Betrachtung der Todesursache mit über 80 Jahren bereits überschritten. In unserer Studie ist damit zu diesem Zeitpunkt, also 10 Jahre nach Implantation, ein Lebensalter von im Median 82,25 (CI: 59,17 – 93,17) bzw. 84,83 (CI 69,5 – 94,0) Jahren, in den beiden Gruppen (isoliert/kombiniert operierte Patienten), zu erwarten.

Vor Allem im Vergleich zu Studien, die sich auf gestentete Bioprothesen beziehen sind die Überlebensraten in unserer Studie schlechter. So beschreiben David et al bezogen wieder auf die Hancock II Bioprothese eine 10-Jahres-Überlebensrate von 61+/-2% [39, 43]. Bezogen auf die gestenteten SJM Biocor Bioprothese bzw. die Sorin Mitroflow Bioprothese zeigen sich die Raten mit 44,9+/-2,4% bzw. 31,9+/-1,8% eher vergleichbar [40, 45]. Während bei Yankah bzw. Eichinger et al das durchschnittliche Lebensalter bei Implantation ähnlich dem unserer Studienteilnehmer ist, wurden bei David et al (Hancock II) jüngere Patienten (Durchschnittsalter bei Implantation 65+/-12 Jahre) untersucht. Eine naheliegende Erklärung liegt im bei Implantation vorherrschenden hohen medianen Lebensalter der Patienten in unserer Studie (s.o.).

Bei der gestenteten Carpentier-Edwards Perimount Bioprothese beschreiben Cohen et al ein Überleben nach 12! Jahren von 35+/-7%, was wiederum vergleichbar mit den vorliegenden Studiendaten ist (32,9+/-1,9%). Die gerüstlose SJM Toronto zeigt mit 52+/-7% Überlebenden wiederum bessere Ergebnisse [41].

Verglichen auch mit der mechanischen Doppelflügelprothese sind die Überlebensraten bei Vicchio et al mit 76,6+/-0,032 deutlich besser. Bezogen auf den Vergleich zwischen

isoliertem operierten Patienten und kombiniert operierten ist das Langzeitüberleben mit  $77\pm 0,036$  bzw.  $77,8\pm 0,045$ , nicht signifikant unterschiedlich [35].

Bach et al beschrieben eine 10-Jahres Überlebensrate von  $46\pm 2,3\%$ , bezogen auf des untersuchte Gesamtkollektiv. Bezogen auf die Implantationstechnik Subkoronar/Full-Root/Root-Inclusion werden Überlebensraten von  $44,1\pm 4,3\%$ ;  $47,3\pm 8,1\%$ ;  $45,4\pm 13,7\%$  [51, 52].

Bezogen auf das **15-Jahres**-Überleben zeigen sich erneut, im Vergleich zu unserer Studie deutlich bessere Ergebnisse bei der gestentete Hancock II Bioprothese:  $47\pm 3\%$  [39, 43]. Mögliche Ursachen wurden bereits genannt (s.o.). Allerdings zeigte sich für Patienten, welche zum Zeitpunkt der Implantation  $> 70$  Jahre alt waren, ein vergleichbare Überlebensrate von  $21,8\pm 2,4\%$ , was die oben getroffene Annahme, dass das Alter bei Implantation ursächlich für die besseren Ergebnisse ist, bestätigt. Signifikant unterschiedlich stellen sich die im Vergleich die Überlebensraten der Patienten über oder unter 65 Jahre, sowie die präoperative NYHA-Klassifikation dar, wobei Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA Grad IV weniger lang überleben. Auch das Vorhandensein einer KHK hat einen negativen Einfluss auf das 15-Jahres-Überleben [39, 43]. Bezogen auf die ebenfalls gestentete SJM Biocor Prothese beschreiben Eichinger et al ein Überleben von  $20,9\pm 2,5\%$  der Patienten [45]. Yankah et al beschreiben bei der gestenteten Sorin Mitroflow Bioprothese  $12,7\pm 1,4\%$ . Bei über 50% wurde ein Kombinationseingriff vorgenommen und das Geschlechterverhältnis ist deutlich zugunsten des weiblichen Geschlechts verschoben [40].

Bach et al beschreiben bezogen auf die Medtronic Freestyle ® Bioprothese, bei ähnlichem Implantationsalter, ein Überlebensrate von  $26\pm 3\%$ . Deutlich besser ist die Überlebensrate ( $62,2\pm 10,2\%$ ) bei Patienten unter 60 Jahren. Bei Patienten über 60 Jahre ist die Rate mit  $22,1\%$  ähnlich der, der vorliegenden Studie [52].

Die vorliegende Studie hat ein maximales Follow-Up von **17 Jahren**. Wenige Studien beziehen sich auf genau diese Zahl als Endpunkt. Vergleiche mit anderen Studien sind daher eher ungenau, was eine definitive Aussage erschwert. Trotzdem wird im Folgenden versucht, eine Aussage zu den Langzeitüberlebensraten nach 17 Jahren zu treffen.

Myken et al beschreiben ein 17-Jahres-Überleben bei der SJM Biocor Bioprothese (Stented) von 28,2%. Mit 69 Jahren war das Durchschnittsalter bei Implantation hier allerdings geringer [53].

In einem FU nach 18 Jahren bezogen auf die Perimount Perikardbioprothese leben 22+/-4% der Patienten zum Endpunkt der Studie [44],

Eichinger et al beschreiben nach 20 Jahren FU bezogen auf die gestentete SJM Biocor Bioprothese 9,4+/-2,8% [45], bei Myken et al sind es 17,7+/-3,3% [42], bei Yankah et al sind es 6,1+/-1,5% bei der Sorin Mitroflow Bioprothese. Für das schlechte Überleben werden hier vor Allem interindividuelle Ursachen, weniger klappenbedingte Komplikationen beschrieben [40].

Aus den verschiedenen Studien, lassen sich folgende Aussagen festhalten:

- Besseres Überleben bei Patienten < 65 Jahre als bei Patienten >65 Jahren bei Implantation. [45].
- Geringere Überlebensraten bei Patienten nach Kombinationseingriff (hier nur AKE + CABG), als bei isoliert operierten Patienten: Iso: 22,3+/-4,1% vs. Kombi: 4,6+/-3,8% [42].

Speziell bezogen auf die hier untersuchte Medtronic Freestyle ®:

- Negativer Einfluss auf Überleben bei Pat. >70 Jahre, Hyperlipidämie, MI, Klappengröße 19/21mm, verglichen mit Pat. < 70 Jahre, dem Nichtvorliegen der vorbeschriebenen Grunderkrankung sowie Klappengrößen von 23mm oder größer.
- Kein negativer Einfluss bezogen auf die Implantationstechnik (SC/FR) [37].

Insgesamt zeigen sich durchaus abweichende Überlebenszeiten bezogen vor Allem auf Analysen mit gestenteten Bioprothesen. Allerdings zeigen sich eher patientenspezifische Faktoren, wie Begleiterkrankungen und Lebensalter, für die abweichenden Überlebenszeiten ursächlich, während sich keine klappenspezifischen Ursachen genauer herauskristallisieren.

## Reoperation

Ein wichtiger analysierter Endpunkt der Studie war die Notwendigkeit einer Reoperation.

Die Raten in der vorliegenden Studie sind insgesamt gering:

Freiheit von ReOP		
	AKE isoliert	Kombinationseingriff
5 Jahre	96,1+/-0,9%	96,0+/-0,9%
10 Jahre	87,8+/-2,6%	92,4+/-2,3%
15 Jahre	87,8+/-2,6%	89,8+/-3,4%
17 Jahre	87,8+/-2,6%	89,8+/-3,4%

*Tabelle 3-1 Freiheit von ReOP*

Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigt sich nicht. Im Gegensatz aber zu den Überlebensraten sind hier auf Grund des bei Studienbeginn vorherrschenden hohen Lebensalters deutlich weniger Patienten dem Risiko einer Reoperation ausgesetzt. Die linearisierte Eventrate liegt bei 0,38/0,40%/Py ( $p=0,84$ ) und ist verglichen mit der gestenteten Sorin Mitroflow deutlich geringer (1,4%/Py), verglichen mit einer Voranalyse der Medtronic Freestyle ® (0,9%/Py) nur etwas geringer [39, 49].

Bei gestenteten Prothesen stellt sich die Freiheit von ReOP wie folgt dar:

- 5 Jahre: 95,9+/-1% (SJM Biocor) [45], 98+/-1% (Hancock II) [39],
- 8 Jahre: 91,4%, signifikant schlechter bei Kombinationseingriff mit MKE (71+/-16%) [36].
- 10 Jahre: 91,9+/-1,6% (SJM Biocor) [45], 94+/-1% (Hancock II) [39].
- 15 Jahre: 90,6+/-2,1 (SJM Biocor) [45], 77+/-5 – 80,7+/-5,0% (Hancock II) [39, 43, 52].
- 17-Jahre: 73,9% (SJM Biocor) [53].
- 18-Jahre: 62+/-11(CE Perimount) [44].
- 20-Jahre: 86,5+/-4,5% (SJM Biocor) [45].

Bei vergleichbaren Analysen der Medtronic Freestyle® oder anderer gerüstfreier Bioprothesen:

- 5 Jahre: 92,0+/-4,8% - 100%, abhängig von der Implantationstechnik (nicht signifikant) [37, 38, 48, 51]. 96+/-1% (mehrere) [38].
- 10 Jahre: 91,7+/-3,5 – 92,3+/-6,0% [51, 52].
- 15/17 Jahre: kein signifikanter Unterschied zwischen isoliertem AKE und Kombinationseingriff. 87,8+/-2,6 – 89,8+/-3,4% (aktuelle Studie).

Bei den ReOP-Raten zeigen sich in verschiedenen Studien folgende Risikofaktoren:

- häufiger bei jüngeren Patienten [39, 43, 45],
- häufiger bei präoperativ schlechter EF [39],
- unabhängig von Klappengröße [43],

Analog zu den Ergebnissen bei der 30dM zeigt sich bei der Medtronic Freestyle® kein Unterschied bzgl. der Implantationstechnik Subkoronar/Full-Root bei den Reoperationsraten [37, 52]. Im Vergleich zu den Analysen gestenteter Bioprothesen zeigen sich die ReOP-Raten nach 5 Jahren konstant gut. Eine zunehmende Klappendegeneration zeigt sich damit zumindest indirekt nicht.

Auf Grund einer in Deutschland schlechten Dokumentation der Todesursache und bezogen auf ein so großes Patientenkollektiv wie in der vorliegenden Studie wurde kein Rückschluss auf die Todesart als klappenbedingt durchgeführt. Die in Voranalysen z.B. durch Bach et al durchgeführten Analysen lassen sich daher nicht mit der vorliegenden Studie verifizieren. Bezogen auf das Auftreten klappenbedingter Komplikationen (s.u.), zeigen sich die guten Ergebnisse klappenbedingter Komplikationen allerdings bestätigt.

Verschiedene Analysen zeigen die Freiheit von klappenbedingtem Tod über bis zu 20 Jahre: je nach implantierter Klappe (SJM Biocor, Hancock II, Sorin Mitroflow) variieren die Werte zwischen 82,9+/-4,0% und 92+/-2%. Bei David et al war das Versterben bei 4% der Verstorbenen klappenbedingt. Dabei zeigen sich schlechte Ergebnisse bei präoperativ schlechter EF oder Vorhofflimmern. Signifikant sind die Unterschiede nicht [39, 40, 42]

Demgegenüber sind nach bis zu 15 Jahren 92,7+/-1,5% der Patienten frei von einem Klappenbedingtem Versterben. Bezogen auf die Implantationstechnik zeigen sich keine signifikanten Unterschiede [37, 51, 52].

Bei mechanischem Klappenersatz beschreiben Vicchio et al nach 5 beziehungsweise 10 Jahren eine Freiheit von klappenbedingten Komplikationen von 95,5+/-0,013% beziehungsweise 94,7+/-0,015%. Im Vergleich zwischen isoliertem AKE und Kombinations-eingriff zeigte sich dabei kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen [35].

Insgesamt sind die Langzeitergebnisse vergleichbar mit denen von Patienten, welche eine gestentete Bioprothese implantiert bekommen haben. Die Überlebenszeit ist eher von interindividuellen Patienteneigenschaften abhängig, als von klappenbedingten Unterschieden. Insbesondere das Alter bei Implantation, die Vorerkrankungen des Patienten und das damit einhergehende perioperative Risiko haben einen größeren Einfluss auf die früh- und spätpostoperative Mortalität.

Bach et al beschreiben keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kurz-/Langzeitergebnissen bezogen auf die unterschiedlichen Implantationstechniken Subkoronar, Full-Root und Root-Inklusion [51].

### 3.1 Morbidität und Komplikationen

Die präoperativen Eigenschaften, wie die Prävalenz von Vorerkrankungen (Diabetes Mellitus, KHK, COPD etc.), die Ejektionsfraktion, sowie das Lebensalter der Patienten unterscheiden sich erheblich. Insbesondere, wenn man die beiden Untergruppen kombiniert operierte Patienten und isoliert operierte Patienten betrachtet, zeigt sich, dass die Patienten, welche isoliert operiert wurden, mit einer deutlich geringeren Inzidenz potentiell lebenszeitlimitierender Vorerkrankungen (hier v.A. KHK) auffallen.

Das Auftreten **thrombembolischer** Ereignisse (TE) stellt, insbesondere in der Gegenüberstellung zum Auftreten von größeren Blutungen, einen wichtigen Analyseparameter dar. Die Abfrage dieses Parameters wurde über die Fragen nach Schlaganfall, Lähmungen und, bei exakter Ausfüllung, Krankenhausaufenthalt, Warum? durchgeführt. Allerdings ist der Anteil vorliegender, valider Daten trotz durchgeführter Telefonaktion (s.o.) gering. Insbesondere auch die Tatsache, dass nicht exakt nach thrombembolischem Ereignis gefragt wurde, mindert die Aussagekraft. Diese oben genannte Abfrage wurde allerdings

gewählt, um bei den Patienten ein möglichst geringes Maß an Fachwissen und –vokabular voraussetzen zu können.

In der vorliegenden Studie trat bei 0,7% der Patienten ein solches Ereignis bei isoliert operierten Patienten auf. Bei kombiniert operierten Patienten war die Rate mit 1,6% nicht-signifikant ( $p=0,071$ ) häufiger. Das entspricht 0,06 bzw. 0,14 Ereignissen pro 100 Patientenjahre und ist damit sehr selten. Allerdings wird an dieser Stelle bereits darauf hingewiesen, dass bei den Langzeitergebnissen die Vollständigkeit der Werte deutlich geringer ist, als beispielsweise bei den präoperativ erhobenen Parametern (s. Studienbedingte Limitationen, Ergebnisse).

Bei gestenteten Bioprothesen ereignete sich eine TE bei 9% der Patienten im Zeitraum von 15 Jahren postoperativ (Hancock II) [39, 43]. Die Freiheit von TE-Ereignissen wird von David et al mit 83+/-3% nach 15 Jahren angegeben. Als Risikofaktoren können das Vorbestehen von VHF, sowie ein erhöhtes Lebensalter bei Implantation benannt werden [39]. Aupart et al beschreiben nach 18 Jahren eine Freiheit von TE von 92+/-2% (CE Perimount) [44]. Die von Eichinger et al analysierte gestentete SJM Biocor Bioprothese zeigt Freiheit von TE nach 5,10,15,20 Jahren von 90,3+/-1,5%, 80,7+/-2,3%, 76,0+/-2,9%, 71,2+/-5,3% [45], Myken et al beschreiben, bezogen auf diese Prothese, eine linearisierte Rate von 17 Jahre: 1,25/100 Py [53]. Ebenfalls höher liegt die TE-Rate bei der Sorin Mitroflow Bioprothese: nach 20 Jahre FU trat bei 3,2% der Patienten eine TE auf, was 0,79/100 Py entspricht [40].

Bei gerüstlosen AKEs sind die bisher vorliegenden Zeiträume deutlich geringer. Nach 5 Jahren beschreiben Kon et al eine Freiheit von TE bei der Medtronic Freestyle: ® von 90,5% [48], bei Akar et al sind es 97+/-1% bei gerüstfreien Prothesen [38].

Generell zeigen sich häufiger TEs bei älteren Patienten [45, 53].

Inbesondere im Vergleich zu gestenteten Bioprothesen fällt eine deutlich geringere Inzidenz von TEs in unserer Studie auf. Dies kann an den günstigeren hämodynamischen Eigenschaften gerüstfreier Bioprothesen liegen. Die Behauptung kann allerdings ohne echokardiographische Befunde nicht weiter belegt werden.

Größere **Blutungen** ereigneten sich bei 2,9% der Patienten (unabhängig ob ein begleitender CABG vorlag). Dabei waren 18,1% der Patienten mit isoliertem AKE unter OAK – 19,5% bei begleitendem CABG – am häufigsten auf Grund begleitendem VHF. Bezogen

auf 100 Patientenjahre sind das 0,30 bzw. 0,26 Ereignisse. Die Frage nach Blutungen ist im Fragebogen über die Frage nach „Blutungen, die ärztlicher Hilfe bedurften“ abgebildet. Analog zur Frage nach Thrombembolien muss hier auch die Aussagekraft geringer bewertet werden, da diese Frage zwar vom Patienten einfacher zu verstehen sein sollte, allerdings eine genaue Unterscheidung seitens des Patienten angezweifelt werden muss.

Die Freiheit von Blutungen bei gestenteten Bioprothesen stellen sich wie folgt dar

- 10 Jahre: 93,0+/-1,6% (SJM Biocor) [45]
- 15 Jahre: 92,2+/-1,8% (SJM Biocor) [45]
- 18 Jahre: 95+/-2% (CE Perimount) [44]
- 20 Jahre: 76+/-14,1% (SJM Biocor) [45]

Yankah et al beschreiben 0,065 Ereignisse pro 100 Py [40]. Blutungen treten bei David et al häufiger bei kombiniert operierten Patienten auf [36].

Interessanterweise beschreiben Vicchio et al bei mechanischen Doppelflügel-Prothesen mit 98,4+/-0,008 bzw. 96,9+/-0,013% hohe Freiheitsraten nach 5 bzw. 10 Jahren [35].

Eine **Endokarditis** ereignete sich bei 2,3% der isoliert operierten Patienten, was signifikant häufiger ( $p < 0,001$ ) war als in der Gruppe von Kombinationseigriffen (0,6%). Allerdings gab es bereits präoperativ eine höhere Inzidenz von Endokarditiden in der Gruppe der isoliert operierten Patienten, auch wenn der Unterschied hier nicht signifikant war. Linearisiert sind das 0,24/0,06 Ereignisse pro 100 Py. Zur Erhebung wurde die Frage nach „länger anhaltendem Fieber unbekannter Herkunft (Endokarditis)“ verwendet.

Analysen über Zeiträume von 5 Jahren ergaben bei gerüstfreien Prothesen Freiheitsraten von 99 – 100% [38, 48].

Bei gestenteten Bioprothesen beschreiben David et al (Hancock II) nach 18 Jahren, dass 2,7% der Patienten eine Endokarditis hatten [39, 43]. Die Freiheit von Endokarditis nach 15 Jahre beträgt 96+/-1%, dabei konnte ein negativer Einfluss bei präoperativ bestehendem VHF beschrieben werden [39]. Ähnlich gute Freiheitsraten zeigen sich bei anderen gestenteten Bioprothesen: 93+/-1,1% (18 Jahre, CE Perimount), 95,0+/-1,2% (20 Jahre, SJM Biocor), 96,8+/-0,9% (20 Jahre, Sorin Mitroflow) [40, 42, 44, 45]. 1,1% der von Yankah et al untersuchten Patienten hatten eine Endokarditis im FU. Dies sind weniger

als in der vorliegenden Studie, betrachtet man die Gruppe isoliert operierter, allerdings ist die Eventrate pro 100 Py mit 0,28 vergleichbar [40]. Eichinger et al beschrieben ein signifikant höheres Risiko bei Patienten, welche zum Zeitpunkt der Operation unter 65 Jahre alt waren [45].

Das Auftreten von Endokarditiden ist von der Häufigkeit vergleichbar mit gestenteten Bioprothesen. Eine erhöhte Infektiösität zeigt sich nicht. Dass Kombinationseingriffe ein geringes Risiko darstellen lässt sich literarisch nicht belegen. Eher ist bei z.B. Kombination mit MKE nach 8 Jahren die Rate an Endokarditiden höher [36].

Die Ereignisrate **struktureller Klappenschäden** ist mit 0,09 bzw. 0,06 pro 100 Py für paravalvuläres Leck und 0,16 bzw. 0,14 pro 100 Py für Klappeninsuffizienz sehr gering. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen zeigt sich dabei nicht. Allerdings sind in dieser Studie die Zeitpunkte des Auftretens nicht erfasst, daher kann kein direkter Vergleich mit der oft dargestellten Freiheit von strukturellen Klappenschäden angestellt werden. Das linearisierte Auftreten ist im Vergleich zu gestenteten Bioprothesen deutlich besser: bei Yankah et al (Sorin Mitroflow) liegt die Eventrate bei 0,9%/Py. Bei Patienten, die jünger als 65 Jahre sind sogar bei 2,1%/Py [40].

Langzeitanalysen gestenteter Bioprothesen (Hancock II; CE Perimount; SJM Biocor; Sorin Mitroflow) zeigen Freiheitsraten von 81+/-5% bis 88,4+/-3,5% nach 15 Jahren, bzw. 62,3+/-5,02 bis 70,3+/-10,9% nach über 17 Jahren [39, 40, 43–45, 54].

Dabei zeigt sich eine Häufung bei jüngeren Patienten und bei Patienten mit präoperativ schlechter EF [39].

Bei der untersuchten Medtronic Freestyle beschreiben Bach et al eine Freiheitsrate von strukturellen Klappenschäden von 83+/-4,8% [52]. Auch hier zeigt sich eine Häufung bei jüngeren bzw. eine geringere Rate bei älteren Patienten [45, 54].

Indirekt zeigen sich bei gerüstlosen Klappen geringere Raten struktureller Klappenschäden. Analog zu den Reoperationsraten muss hier aber einschränkend das hohe Lebensalter in der vorliegenden Studie berücksichtigt werden. Zudem kann nur die geringe Rate, nicht aber die Zeit bis zum Auftreten verglichen werden (s.o.).

Abschließend soll noch ein Blick auf die unterschiedlichen **Operationszeiten** geworfen werden. Diese zeigen sich bei Kombinationseingriffen bezogen auf die untersuchten Parameter (Aortenklammzeit, Bypasszeit, Operationsdauer, Reperfusionzeit) signifikant

verlängert. Wie bereits im Ergebnisteil angesprochen ist dies eine logische Konsequenz des erhöhten Operationsaufwandes bei Kombinationseingriffen.

Bei vergleichbaren Analysen zu gerüstfreien Bioprothesen zeigt sich dieser Trend bestätigt, zudem zeigt sich ein erhöhtes Risiko für die 30dM bei verlängerter Aortenklemmzeit [13, 37, 48].

Bei den verschiedenen Implantationstechniken zeigen sich ebenfalls signifikant unterschiedliche Operationszeiten. Ein negativer Einfluss auf das Outcome bezogen auf Subkoronar, Full-Root und Root-Inklusion-Technik zeigt sich hingegen nicht [13, 50].

Bei der gestenteten Sorin Perceval Bioprothese zeigt sich eine verlängerte Aortenklemmzeit als negativer Einflussfaktor auf die intrahospitale Mortalität bei Kombinationseingriff mit CABG, nicht aber bei isoliertem AKE [34].

Wie zu erwarten war, sind die Operationszeiten bei Kombinationseingriffen signifikant länger. Damit einher geht ein erhöhtes Risiko für früh postoperative Komplikationen. Allerdings scheint sich dieser negative Einfluss auf die Kombination an sich und nicht auf die verlängerte Operationsdauer zu beziehen.

### 3.2 Subjektive/objektive Lebensqualität

Ein Vergleich der Lebensqualität mithilfe des NHP zu präoperativen Werten ist in dieser Studie nicht möglich, da präoperativ keine Erhebung stattgefunden hat. In unserer Analyse ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen isoliert operierten Patienten und kombiniert operierten Patienten bzgl. der Items Energie, Schmerz, Emotion, Schlaf und soziale Isolation. Einzig bei der physischen Beweglichkeit schneiden kombiniert operierte Patienten nach 17 Jahren schlechter ab. Insgesamt sind die Ergebnisse der Lebensqualität durchaus positiv, bezieht man das hohe Lebensalter bei Erhebung mit ein. Ein möglicher Bias liegt aber in der Tatsache, dass die Erhebung hier am wenigsten vollständig ist (keine telefonische Abfrage). Daher ist zu vermuten, dass die vorliegenden Daten eher von psychisch/physisch weniger beeinträchtigten Patienten stammen.

Der aktuelle Grad der Herzinsuffizienz hat sich bei der Majorität der Patienten verbessert. Einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen findet man dagegen nicht.

Vorbeschriebene Verbesserungsraten, zwischen prä- und postoperativ erhobenem Grad der Herzinsuffizienz, wie bei LeMaire et al und Akar et al (92% bzw. 85,9%) können allerdings nicht erreicht werden (68,3/71,5% bei isoliert/kombiniert operierten Patienten). Allerdings sind in beiden Studien deutlich kürzere FU-Zeiträume und jüngere Patienten untersucht worden. Dass, nach 17 Jahren, mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 89 Jahren, eine derart gut kontrollierte Herzinsuffizienz vorliegt, belegt den Benefit der Prozedur [38, 46].

Nach 15/20 Jahren bei gestenteten Bioprothesen zeigen sich ähnliche Grade der Herzinsuffizienz.

- Grad I Hancock II: 52% [39, 43], Stented SJM Biocor Bioprothese: 50% [42]
- Grad II Hancock II: 30% [39, 43], Stented SJM Biocor Bioprothese: 28% [42]
- Grad III Hancock II: 17,7% [39, 43], Stented SJM Biocor Bioprothese: 20% [42]
- Grad IV Hancock II: 0,8% [39, 43], Stented SJM Biocor Bioprothese: 2% [42]

Ein Einfluss bezüglich der Implantationstechnik zeigt sich, bezogen auf den postoperativen Grad der Herzinsuffizienz, nicht [50].

### 3.3 Fazit

Zusammenfassend zeigen sich gute Langzeitergebnisse nach Implantation einer gerüstfreien Bioprothese vom Typ Medtronic Freestyle ®. Im Vergleich mit gestenteten Bioprothesen zeigt sich insgesamt eine geringere Rate an strukturellen Klappenschäden und Komplikationen, bei unterschiedlichen Überlebensraten. Das hohe Lebensalter begrenzt die Aussagekraft hier in beide Richtungen, da zum einen bei erhöhtem Alter von einer erhöhten, nicht-klappenbedingten Letalität ausgegangen werden muss. Zum anderen aber auch die Notwendigkeit einer Reoperation auf Grund des erhöhten Lebensalters weniger häufig besteht. Dass gerüstfreie Bioprothesen damit eher eine Alternative zu mechanischem AKE darstellen ist naheliegend, kann aber im Grunde nur bei Analysen jüngerer Patienten sicher beantwortet werden.

Außer Frage steht hingegen der Benefit der Operation an sich, da sich langfristig bei geringem Aufkommen von Komplikationen und ReOP eine gute Lebensqualität zeigt.

Der Vergleich der Untergruppen bestätigt die naheliegende Annahme, dass kompliziertere Kombinationseingriffe mit einem erhöhten generellen Morbiditäts-/Mortalitätsrisiko einhergehen(s.o.). Bezogen auf den AKE sind die Komplikationsraten allerdings überwiegend vergleichbar, sodass im Grunde ein Vergleich zwischen nicht operierten und beispielsweise Bypassoperierten vermutlich zu ähnlichen Ergebnissen käme.

### 3.4 Studienbedingte Limitationen

Aufgrund der schlechten Dokumentation der vorliegenden **Todesursachen** in Deutschland ist nicht klar ersichtlich, woran die Verstorbenen nun letztendlich gestorben sind. Da das **Alter** bei der Implantation mit Durchschnittlich 72 Jahren sehr hoch war, ist bei einem mittleren Follow-Up von 58 Monaten bereits die durchschnittliche Lebenserwartung der Patienten überschritten. Dieser Umstand trägt mit dazu bei, dass die Langzeitüberlebensraten nur im Einzelfall nachvollziehbar mit strukturellen Klappenproblemen in Zusammenhang zu bringen sind. Wahrscheinlicher ist, dass interindividuelle Eigenschaften der Patienten den Unterschied ausmachen und nicht klappenspezifische Ereignisse.

Dies legt den Schluss nahe, dass die gerüstlosen Medtronic Freestyle Klappen selten einen negativen Einfluss auf das Überleben der Patienten haben. Vielmehr ist die Lebenserwartung der Studienteilnehmer durch Begleiterkrankungen begrenzt.

Ferner war die Dokumentation einzelner Parameter nicht vollständig. Die wichtigsten Gründe hier waren die Verwendung **unterschiedlicher Dokumentationssysteme**, der damit verbundene Datenverlust, da bei der Zusammenführung lediglich das niedrigste Datenniveau genutzt werden konnte und der ebenfalls damit verbundene Verzicht auf gewisse Informationen.

Insbesondere auf Grund der in Deutschland schlechten Dokumentation an Todesursachen kann keine genauere Aussage zu der Frage nach klappenbedingtem Versterben gemacht werden. Zwar liegt bei einzelnen Patienten eine Aussage hierzu vor, beim viel größeren Anteil kann aber nur eine mutmaßliche Aussage getroffen werden.

Wie bereits im Methodikteil angesprochen, war auch die Erhebung der späten postoperativen Daten lückenhaft. Die Größe des Patientenkollektivs bedingte einen **Settingwechsel** bezüglich jener Daten, welche für die harten Endpunkte keine unbedingte Relevanz hatten. Insbesondere bei der Beurteilung der allgemeinen Lebensqualität mit Hilfe des Nottingham Health Profiles erweist sich als wenig valide, da die Items bei der Nacherfragung mittels telefonischem Kontakt nicht weiter abgefragt wurden. Beispielsweise wurden auch aufgrund der Tatsache, dass die Fragebögen beidseitig bedruckt waren, oftmals diese zweiten Seiten übersehen und nicht ausgefüllt. Selbstverständlich fehlten diese Daten. Nun waren aber aufgrund der valideren Erhebung die Parameter nicht in den jeweiligen Kategorien Schmerz, Schlaf, emotionale Situation, physische Bewegung, soziale

Isolation und Energie direkt hintereinander angeordnet. Da aber für die Berechnung fehlende Werte einen direkten Ausschluss des Patienten von dieser Bewertung bedeuteten, waren hier viele Daten nicht zu verwenden. Dieses Problem führte sich auch fort, als es an die Berechnung des Punktwertes ging. Da nun schon viele Patienten aus der Einzelberechnung gestrichen werden mussten und dies leider nicht immer in allen Kategorien dieselben waren, mussten überproportional viele Patienten aus der Gesamtberechnung gestrichen werden.

Eine relative Schwäche bei der Testung auf Normalverteilung liegt darin, dass in den meisten anzuwendenden Testverfahren bei großen Datenmengen eine Normalverteilung beinahe immer verworfen werden muss. Auch beim **Kolmogorov-Smirnov-Test** ist dies der Fall. Trotzdem stellt er den Test mit der höchstmöglichen Power für die Analyse der erhobenen Parameter bei einem so großen Datensatz dar. Die teilweise verwendeten **Q-Q-Diagramme** lassen den Betrachter viel Interpretationsspielraum. Da kein Zahlenwert ausgegeben wird, mit welchem man eine standardisierte Aussage bezüglich der Frage nach Normalverteilung treffen könnte, bestimmt der Betrachter anhand der dargestellten Verteilung, ob Normalverteilung herrscht oder nicht. Entsprechend dieser Unschärfe, wurden die Diagramme zwar für alle metrisch verteilten Variablen aufgestellt, fanden aber nur dann Anwendung, wenn die durchgeführten nichtparametrischen Tests keine einheitliche Aussage zuließen. Auf die vorliegende Analyse hatte dies allerdings keinen Einfluss, da nur bei nicht berücksichtigten Parametern eine Normalverteilung fraglich war.

Auf Grund des **retrospektiven Studiendesigns** kann bei der subjektiv empfundenen Lebensqualität nicht, wie bei den NYHA-Werten, auf einen präoperativen Ausgangswert zurückgegriffen werden. Eine genaue Aussage zur Veränderung ist damit nicht möglich.

Das **Fehlen echokardiographischer Befunde** verbietet eine definitive Aussage bzgl. Der Veränderung der Kriterien der AS/AI (KÖF u.a.). Insbesondere nach einem so langen FU wären Werte in diesem Bereich hilfreich einen Vergleich mit gestenteten Prothesen zu objektivieren und unabhängig von Begleiterkrankungen zu machen.

### 3.5 Ausblick

Der länger werdende Zeitraum nach Implantation von gerüstlosen Bioprothesen wird weitere Langzeitergebnisse zeigen.

Da bereits in dieser Arbeit deutlich wird, dass Faktoren, wie z.B. das Lebensalter, einen großen Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen und Überlebensraten haben, erscheinen weitere Unterscheidungen der vorliegenden Studienpopulation sinnvoll. Aus dem vorliegenden Datenpool sind zum Zeitpunkt der Datenerhebung weitere Arbeiten, bezogen auf das FU von über 80-Jährigen Patienten und Patienten mit einer schlechten präoperativen EF erstellt worden. Zudem ist im Hinblick auf die zunehmende Implantation bei Patienten unter 60 Jahren eine Vergleichsarbeit mit den unter 60 Jährigen aus diesem Datenpool und einer Gruppe von unter 60-Jährigen mit einer gestenteten Bioprothese auf dem Weg.

Die Datenerfassung in der MediClin Lahr/Baden wird fortgeführt. Analog zu dieser Arbeit, welche auf eine vorangegangene Datenerfassung Zugriff hatte, können weitere Analysen mit erneuter Erhebung der Langzeitergebnisse nach beispielsweise 20 Jahren folgen.

## 4 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Bei Aortenklappenersatz mit gerüstlosen Bioprothesen zeigten sich niedrigere transvalvuläre Gradienten im Vergleich zu gestenteten Bioprothesen. Dies führt zu günstigeren Ventrikelmassenreduktionen und zu einem günstigeren Grad der Herzinsuffizienz. Ziel der Studie war es, Langzeitergebnisse nach Aortenklappenersatz zu bestimmen. Das Follow-Up beträgt 17 Jahre. Zudem wurde ein Vergleich zwischen isoliertem AKE und Kombinationseingriff durchgeführt.

**Material und Methoden:** Zwischen 1996 und 2012 erhielten 4314 Patienten einen AKE mit einer gerüstfreien Bioprothese vom Typ Medtronic Freestyle® in einer Einzelnen Klinik. 1763 dieser Patienten erhielten einen Begleiteingriff, wie z.B. eine Bypassoperation. Das durchschnittliche Lebensalter bei Intervention betrug 72±10 bzw. 74±10 Jahre, 55/62% der Patienten waren männlich, 37.1/27,4% hatten eine Herzinsuffizienz New York Heart Association Grad I und II, 9.6/9,3% waren voroperiert, 18.1/84,1% hatten eine koronare Herzerkrankung, und 21.1/31,7% hatten Diabetes. Die Kontaktaufnahme erfolgte über einen spezifischen Fragebogen, sowie über telefonische Abfrage; Das Follow-Up war zu 96.3% komplett, daraus ergab sich eine Zahl von 18,755 Patientenjahren.

**Ergebnisse:** Die Ereignisraten für die 30- Tages-Mortalität (4/6%), Nierenversagen (3.9/7,1%), Myokardinfarkt (0.7/2,6%), und Schlaganfall (1.4/1,3%) waren annehmbar, zeigten aber einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen: isolierter AKE und Kombinationseingriff. Während des Follow-Up über 1–17 Jahre, kamen Blutungen (2.9/2,9%) häufiger vor als Thrombembolien (0.7/1,6%), während 18.1/19,5% der Patienten unter oraler Antikoagulation standen. Neurologische Dysfunktionen (5,0/7,8%; 0.52 bzw. 0,75 %/Patientenjahr), Klappeninsuffizienz (0.7/0,6%; 0.16 bzw. 0,14%/Patientenjahr), paravalvuläres Leck (0.4/0,2%; 0.09 bzw. 0,06%/Patientenjahr) und Reoperationen auf Grund von Klappenschäden (1.7/1,6%; 0.38 bzw. 0,40 %/Patientenjahr) selten vor und waren vergleichbar häufig in den beiden Gruppen zu finden. Das Langzeitüberleben betrug 41.8%±1.6 nach 10 Jahren, 21.3%±2.3 nach 15 Jahren, und 12.1%±3.9 nach 17 Jahren bei isoliertem AKE bzw. 33,4±1,8% nach 10, 11,4±2,1 nach 15 und 6,0±2,4% nach 17 Jahren bei Kombinationseingriff.

**Fazit:** Die Langzeitergebnisse nach AKE mit gerüstfreien Bioprothesen sind vergleichbar mit jenen gestenteter Bioprothesen. Bezogen auf klappenbedingte Ereignisse zeigt sich kein Unterschied zwischen isoliertem AKE und Kombinationseingriff.

## 5 Summary

**Background:** Aortic valve replacement with stentless bioprostheses has been shown to produce lower aortic gradients than stented bioprostheses, thus facilitating left ventricular mass regression and preventing heart failure. We sought to determine the long-term results of stentless biological aortic valve replacement over a 17-year follow-up.

**Methods:** Between 1996 and 2012, 4314 patients underwent aortic valve replacement with a stentless prosthesis (Medtronic Freestyle) at a single center. 1763 underwent concomitant procedures like coronar-artery bypass graft. The mean patient age was 72 $\pm$ 10 resp. 74 $\pm$ 10 years, 55/62% were male, 37.1/27,4% were in New York Heart Association class I and II, 9.6/9,3% had undergone previous surgery, 18.1/84,1% had coronary artery disease, and 21.1/31,7% had diabetes. For the long-term follow-up, patients were contacted in writing and by telephone; follow-up was 96.3% complete, resulting in 18,755 patient-years.

**Results:** At 30 days, mortality (4/6%), renal failure (3.9/7,1%), myocardial infarction (0.7/2,6%), and stroke (1.4/1,3%) rates were acceptable but different between the 2 Groups: isolated AVR and combination intervened. During long-term follow-up of 1–17 years, the bleeding rate (2.9/2,9%) was higher than the thromboembolic event rate (0.7/1,6%) despite 18.1/19,5% of patients being on oral anticoagulants. Neurological disorders (5,0/7,8%; 0.52 resp. 0,75 events/100 patient-years), valve insufficiency (0.7/0,6%; 0.16 resp. 0,14 events/100 patient-years), paravalvular leakage (0.4/0,2%; 0.09 resp. 0,06 events/100 patient-years) and reoperation due to valvular complications (1.7/1,6%; 0.38 resp. 0,40 events/100 patient-years) were rare and comparable between the groups. Long-term survival was 41.8% $\pm$ 1.6 after 10 years, 21.3% $\pm$ 2.3 after 15 years, and 12.1% $\pm$ 3.9 after 17 years in isolated AVR resp. 33,4 $\pm$ 1,8% after 10, 11,4 $\pm$ 2,1 after 15 and 6,0 $\pm$ 2,4% after 17 years in combination intervened.

**Conclusion:** Long-term results after aortic valve replacement with stentless biological prostheses compare favorably with those obtained with stented bioprostheses. There are no differences shown due to valve related Events between isolated AKE and concomitant procedures in the long term follow up.

## 6 Verzeichnis

### 6.1 Verwendete Abkürzungen

AI	Aortenklappeninsuffizienz=Aorteninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
AH	Arterielle Hypertonie
ANV	Akutes Nierenversagen
AP	Angina Pectoris
AS	Aortenklappenstenose=Aortenstenose
AÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BMI	Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )
bzgl.	bezüglich
ca.	circa
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
DM	Diabetes mellitus
EF	Ejektionsfraktion, in dieser Arbeit gleichzusetzen mit LVEF
FB	Fragebogen
FU	Follow-up
ggf.	gegebenenfalls
ICR	Intercostalraum
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NHP	Nottingham Health Profile
NYHA	New York Heart Association
MI	Myokardinfarkt
OAK	Orale Antikoagulation
SJM	St. Jude Medical
vs.	versus
Z.n.	Zustand nach
zw.	zwischen

## 6.2 Bilderverzeichnis

Abbildung 1-1 Medtronic Freestyle ® - biologische Herzklappe ohne Metallgerüst (Stent) [2] .....	1
Abbildung 1-2 Bikuspidale, kalzifizierte Aortenklappe – nur 2 Taschen, hier mit deutlicher Verkalkung (weiße Strukturen neben der Öffnung) [6] .....	3
Abbildung 1-3 AS – Echokardiographie – im Vergleich zum physiologischen Bild sieht man eine Wandverdickung- hier v.A. septal – sowie eine vermehrte Echogenität, im Sinne einer vermehrten Kalkablagerung [8].....	5
Abbildung 1-4 AI – Echokardiographie Deutliche Regurgitation (farbliches Flussprofil) auf Grund nicht vollständig geschlossener Taschen [9].....	6
Abbildung 1-5 Mediane Sternotomie – Das Brustbein ist medial geteilt, hier mit bereits einliegenden Spreitzern [12] .....	12
Abbildung 1-6 Implantationstechnik Full-root / Subcoronar [15] .....	13
Abbildung 1-7 Ross-Operation: Implantation der patienteneigenen Pulmonalklappe in Aortenposition [18] .....	15
Abbildung 1-8 Medtronic Mosaik ultra ® [22].....	16
Abbildung 1-9 gerüstlose Bioklappen – aktuell findet nur die Medtronic Freestyle ® Anwendung, die üblichen Klappen haben sich nicht durchgesetzt und sind, stand jetzt, nicht mehr auf dem Markt [25]. .....	16
Abbildung 1-10 Kippscheibenprothese [26] .....	17
Abbildung 1-11 Doppelflügelprothese [27] .....	17
Abbildung 2-1 Legende der vorliegenden Primärdaten der Erhebung von 2006 [31]....	24
Abbildung 2-2 Syntax 1 – Beispiel für den Befehl „Variable Label“ für die Ejektionsfraktion .....	32
Abbildung 2-3 Syntax 2 – Beispiel für den Befehl „RECODE“ hier für KHK, Arrhythmie und Operationsdringlichkeit. ....	32
Abbildung 2-4 Q-Q-Diagramm – x: Lebensalter in Jahren, y: Median mit jeweils skaliertem Standardfehler. ....	38
Abbildung 2-5 Kombinationseingriff: Unterform.....	40
Abbildung 2-6 Vorerkrankungen – Tabellarische Darstellung .....	42
Abbildung 2-7 Geschlechterverteilung Isoliert .....	42
Abbildung 2-8 Geschlechtsverteilung Kombi.....	42
Abbildung 2-9 Ejektionsfraktion bei isoliert operierten Patienten vor OP .....	44

Abbildung 2-10 Ejektionsfraktion bei kombiniert operierten Patienten vor OP .....	44
Abbildung 2-11 Präoperativ diagnostizierte KHK – Ausprägungsgrad nach betroffenen Gefäßen .....	48
Abbildung 2-12 Operationszeiten – Betrachtete intraoperative Operationszeiten der betrachteten Untergruppen. ....	49
Abbildung 2-13 Hämofiltration Postoperativ bei Kombinationseingriffen .....	52
Abbildung 2-14 Hämofiltration Postoperativ AKE isoliert .....	52
Abbildung 2-15 Grad der Herzinsuffizienz – die postoperativen Werte beziehen sich auf die Erhebung nach bis zu 17 Jahren .....	54
Abbildung 2-16 Veränderung der Herzinsuffizienz.....	55
Abbildung 2-17 Nottingham Health Profile – Darstellung der einzelnen Itempunkte im Vergleich der beiden Untergruppen.....	56
Abbildung 2-18 Klappenbedingte Komplikationen – linearisiert: Darstellung in Ereignis pro 100 Patientenjahre.....	58
Abbildung 2-19 Kaplan-Meier- Kurve Überleben – blau: isoliert operierte Patienten; grün: kombiniert operierte Patienten.....	59
Abbildung 2-20 Kaplan-Meier-Kurve - Freiheit von ReOP – blau: isoliert operierte Patienten; grün: kombiniert operierte Patienten.....	60

### 6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1 Data-Mart Beispieltabelle –kryptische Darstellung des Parameternamens, ordinal skalierte Daten.....	24
Tabelle 2-2 Kolmogorov-Smirnov-Test – hier asymptotisch zweiseitige Signifikanz, falls auf einem Niveau von $<0,025$ signifikant muss die Nullhypothese verworfen werden. ....	37
Tabelle 2-3 Präoperative Patientenparameter.....	41
Tabelle 2-4 EKG-Befunde präoperativ .....	43
Tabelle 2-5 Medikamenteneinnahme präoperativ.....	44
Tabelle 2-6 Laborwerte Präoperativ.....	45
Tabelle 2-7 Euro-Score I.....	46
Tabelle 2-8 Präoperative Patienteneigenschaften.....	47
Tabelle 2-9 Intraoperative Patientendaten.....	47
Tabelle 2-10 Intraoperative Parameter – metrisch (Zum Vergleich sind hier auch die prä- / und postoperativen Parameter bzgl. AÖF und Gradienten angegeben. ....	48

Tabelle 2-11 Laborwerte direkt postoperativ .....	50
Tabelle 2-12 Laborwerte 6 Stunden postoperativ .....	50
Tabelle 2-13 Parameter postoperativ, metrisch .....	51
Tabelle 2-14 Parameter früh poastoperativ .....	51
Tabelle 2-15 Fragebogenergebnisse .....	53
Tabelle 2-16 Fragebogenergebnisse - Metrisch .....	54
Tabelle 2-17 Grad der Herzinsuffizienz nach NYHA.....	55
Tabelle 2-18 Langzeitergebnisse - Dargestellt in %/Patientenjahr .....	57
Tabelle 2-19 Langzeitüberleben.....	58
Tabelle 2-20 Freiheit von ReOP.....	59
Tabelle 2-21 Medianes Überleben in Monaten – Schätzer: durchschnittlicher Wert mit Standardfehler und 95% KI.....	60
Tabelle 2-22 Mediane Freiheit von ReOP in Monaten – Schätzer: durchschnittlicher Wert mit Standardfehler und 95% KI.....	61
Tabelle 2-23 Langzeitüberleben.....	61
Tabelle 3-1 Freiheit von ReOP.....	68

## 6.4 Anhang

### 6.4.1 Fragebogen

Freestyle Aortenklappen Follow-Up

## *Fragebogen Herzzentrum Lahr/Baden 2013*

### 1. Angaben zur Person

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

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	Wie lange?
In einer Rehaklinik _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Stationär in einer anderen Klinik _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
			JA
NEIN			
<b>Waren Sie seitdem in einem anderen Krankenhaus? .....</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Wa- rum? _____			
Wann? _____ (Monat / Jahr)			

**4. Echokardiographische Nachuntersuchung bei einem Kardiologen (Ultraschall)**

			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? .....

**Ihre Gesundheit**

**6. Sind seit der Operation im HZ Jahr Herzbeschwerden aufgetreten?**

JA

NEIN

Herzrhythmusstörungen (Herzstolpern/Herzrasen).....

Angina pectoris (Druck auf der Brust/Schmerz).....

Herzinfarkt.....

Herzkatheter-Untersuchung.....

Ballonkatheter, Stent-Implantation, Bypass-Operation.....

**7. Sind seit der Operation im HZ Lahr folgende Beschwerden aufgetreten?**

NEIN

JA

Kurzatmigkeit.....

Schwindelgefühl.....

Bewußtlosigkeit.....

Längeranhaltendes Fieber unbekannter Herkunft (Endokarditis)....

Blutungen, die ärztlicher Hilfe bedurften.....

Wundheilungsstörung am Brustkorb .....

an den Beinen .....

am Arm (falls Gefäßentnahme).....

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 \_\_\_\_\_

**8. Werden Sie *kurzatmig* oder bekommen Sie *Herzschmerzen*, wenn Sie ...**

		NEIN	JA
Ganz ruhig sitzen oder liegen?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In normalem Schritt ein Stockwerk hoch Treppen steigen?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bergauf oder auf ebener Strecke schnell gehen? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mehr als 1 Kilometer ohne anzuhalten zu Fuß gehen? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**9. Sind Sie**

Nichtraucher

Exraucher

Raucher

Falls Sie Raucher sind,

seit wann rauchen Sie? \_\_\_\_\_

Wieviele Zigaretten pro Tag? \_\_\_\_\_

**10. Wie ist Ihr aktuelles Gewicht? .....**

Gewicht zur Zeit (kg)

**Wie war Ihr**

höchstes  und geringstes  Gewicht (kg) seit dem 18. Lebensjahr?

**Wie viele Diäten haben Sie gemacht?**

**Keine    weniger wie 10    mehr als 10**

Seit dem 18. Lebensjahr

Sind Sie der Meinung, dass Ihnen die Diäten geholfen haben,

**JA**

**NEIN**

das Gewicht langfristig zu reduzieren? .....

**JA**

**NEIN**

**11. Haben Sie sich im letzten Monat oft niedergeschlagen,**

**traurig, bedrückt oder hoffnungslos gefühlt ? .....**

**Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Interesse**

**und Lust an Dingen die Sie sonst gerne tun ? .....**

Im folgenden finden Sie eine Liste von Problemen, die man im Alltagsleben haben kann.

Bitte gehen Sie die Liste sorgfältig durch und kreuzen Sie **bei jeder Aussage** an, ob dieser **zur Zeit** für Sie zutrifft (**JA**) oder nicht zutrifft (**NEIN**).

**Bitte beantworten Sie jede Frage.**

Wenn Sie nicht sicher sind, ob sie mit **Ja** oder **Nein** antworten sollen, kreuzen Sie die Antwort an, die **am ehesten** zutrifft.

	<b>JA</b>	<b>NEIN</b>
Ich bin andauernd müde.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe nachts Schmerzen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich fühle mich niedergeschlagen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>JA</b>	<b>NEIN</b>
Ich habe unerträgliche Schmerzen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich nehme Tabletten, um schlafen zu können.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe vergessen, wie es ist, Freude zu empfinden.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>JA</b>	<b>NEIN</b>

Ich fühle mich gereizt.....

Ich finde es schmerzhaft meine Körperposition zu ändern.....

Ich fühle mich einsam.....

**JA NEIN**

Ich kann mich nur innerhalb meines Hauses bewegen.....

Es fällt mir schwer, mich zu bücken.....

Alles strengt mich an.....

**JA NEIN**

Ich wache in den frühen Morgenstunden vorzeitig auf.....

Ich kann überhaupt nicht gehen.....

Es fällt mir schwer, zu anderen Menschen Kontakt aufzunehmen.....

**JA NEIN**

Die Tage ziehen sich hin.....

Ich habe Schwierigkeiten, Treppen oder Stufen

hinauf oder hinunter zugehen.....

Es fällt mir schwer, mich zu strecken

und nach Gegenständen zu greifen.....

**JA NEIN**

Ich habe Schmerzen beim Gehen .....

Mir reißt in letzter Zeit oft der Geduldfaden .....

Ich fühle, dass ich niemandem nahestehe .....

**JA NEIN**

Ich liege nachts die meiste Zeit wach .....

Ich habe das Gefühl, die Kontrolle zu verlieren .....

Ich habe Schmerzen, wenn ich stehe .....

**JA NEIN**

Es fällt mir schwer mich selbst anzuziehen .....

Meine Energie lässt schnell nach .....

Es fällt mir schwer lange zu stehen .....

(z.B. am Spülbecken, an der Bushaltestelle)

**JA**    **NEIN**

Ich habe ständig Schmerzen .....    

Ich brauche lange zum Einschlafen .....    

Ich habe das Gefühl für andere Menschen eine Last zu sein .....    

**JA**    **NEIN**

Sorgen halten mich nachts wach .....    

Ich fühle, dass das Leben nicht lebenswert ist .....    

Ich schlafe nachts schlecht .....    

**JA**    **NEIN**

Es fällt mir schwer mit anderen Menschen auszukommen .....    

Ich brauche Hilfe, wenn ich mich außer Haus bewegen will .....    

(z.B. einen Stock oder jemanden, der mich stützt)

Ich habe Schmerzen, wenn ich Treppen oder Stufen hinauf- und hinabgeh.....    

**JA**    **NEIN**

Ich wache deprimiert auf .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe Schmerzen, wenn ich sitze .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**NHP** © 1980 Hunt, McKenna & McEwen

© 1990 Kohlmann & Bullinger

## 6.5 Erklärung zur Dissertation

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten 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.

## 6.6 Ehrenwörtliche Erklärung

„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, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. 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

## 6.7 Danksagung

Zuallererst einen Herzlichen Dank für die gute Betreuung möchte ich Herrn Prof. Böning aussprechen. Nicht nur für seine zeitnahe und unkomplizierte Unterstützung, sondern auch für die ausgeprägte Geduld.

Ebenfalls ein Herzlicher Dank gilt Herr Dr. Pons-Kühnemann, welcher mich bei der Datenanalyse tatkräftig unterstützt hat und immer ein offenes Ohr für meine Probleme hatte.

Der elementarste Dank gebührt meiner Familie. Für das Ertragen meiner bisweilen schwer tragbaren Laune und für die (lebens-)lange Unterstützung.

Ganz besonderer Dank gilt auch meiner Freundin Gwen, ohne die ich die Arbeit wahrscheinlich nie abgeschlossen hätte.

## 7 References

- [1] Ennker J, Albert A, Ennker IC. Stentless aortic valves.: Current aspects. Proceedings in Intensive Care and Cardiovascular Anesthesia 2012.
- [2] freestyle\_c.jpg (JPEG-Grafik, 500 × 500 Pixel); 2018 [cited 2018 September 13] Available from: URL: [http://www.medtronic.com/content/dam/medtronic-com-m/mdt/cardsurg/images/freestyle\\_c.jpg](http://www.medtronic.com/content/dam/medtronic-com-m/mdt/cardsurg/images/freestyle_c.jpg).
- [3] Bommas-Ebert U, Teubner P, Voß R. Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie: [mit Muskeltrainer] ; 47 Tabellen. 2., aktualisierte und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme 2006.
- [4] Silbernagl S, Despopoulos A, Gay R, Rothenburger A. Taschenatlas Physiologie. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme 2007.
- [5] Erdmann E, editor. Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. 6., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2006.
- [6] calcified-aortic-valve-bicuspid.jpg (JPEG-Grafik, 400 × 267 Pixel); 2015 [cited 2018 September 13] Available from: URL: <https://www.heart-valve-surgery.com/Images/calcified-aortic-valve-bicuspid.jpg>.
- [7] Herold G. Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Eigenverl. 2012.
- [8] td28420-AS-Hypertrophie.jpg (JPEG-Grafik, 640 × 480 Pixel); 2018 [cited 2018 September 15] Available from: URL: [http://www.dr-hueting.de/\\_gfx/td28420-AS-Hypertrophie.jpg](http://www.dr-hueting.de/_gfx/td28420-AS-Hypertrophie.jpg).
- [9] 5218\_757e0633ed10937f74b10ff25bf6875d.jpg (JPEG-Grafik, 638 × 435 Pixel); 2015 [cited 2018 September 15] Available from: URL: [https://www.caritasklinikum.de/data/img/default/1/5218\\_757e0633ed10937f74b10ff25bf6875d.jpg](https://www.caritasklinikum.de/data/img/default/1/5218_757e0633ed10937f74b10ff25bf6875d.jpg).
- [10] Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis M de, Hamm C, Holm PJ et al. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. European heart journal 2017; 38(36): 2739–91.
- [11] Schmid C. Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie. 2., überarb. u. erw. Aufl. Darmstadt: Steinkopff 2007.

- [12] magnamitralsternotomy.jpg (JPEG-Grafik, 300 × 287 Pixel); 2014 [cited 2018 September 13] Available from: URL: <http://ht.edwards.com/scin/edwards/fr/sitecollectionimages/products/heartvalves/magnamitralsternotomy.jpg>.
- [13] Kon ND, Westaby S, Amarasena N, Pillai R, Cordell AR. Comparison of implantation techniques using freestyle stentless porcine aortic valve. *Ann Thorac Surg* 1995; 59(4): 857–62  
[[https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00066-T](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)00066-T)]
- [14] Richter MH. Ursachen und Techniken der Reoperation nach Stentless-Prothesen : Langzeit-Analyse. Giessen: VVB LAUFERSWEILER VERLAG 2012.
- [15] images (JPEG-Grafik, 282 × 179 Pixel); 2018 [cited 2018 September 15] Available from: URL: [https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcT4pBe1sXIPHgd-geSc\\_Vyj5N3wLWb9YNv\\_zNQU\\_5Nz\\_7vfDQveRDg](https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcT4pBe1sXIPHgd-geSc_Vyj5N3wLWb9YNv_zNQU_5Nz_7vfDQveRDg).
- [16] Doris Henne-Bruns, Michael DÄ¼rig, Bernd Kremer. Duale Reihe: Chirurgie. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2003.
- [17] Chambers JC, Somerville J, Stone S, Ross DN. Pulmonary Autograft Procedure for Aortic Valve Disease: Long-term Results of the Pioneer Series. *Circulation* 1997; 96(7): 2206–14  
[<https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.7.2206>]
- [18] 1-s2.0-S0010865016301412-gr1\_lrg.jpg (JPEG-Grafik, 1658 × 1001 Pixel); 2017 [cited 2018 September 13] Available from: URL: [https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0010865016301412-gr1\\_lrg.jpg](https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0010865016301412-gr1_lrg.jpg).
- [19] Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975; 56(1): 56–64  
[<https://doi.org/10.1172/JCI108079>][PMID: 124746]
- [20] Harken DE, Taylor WJ, Lefemine AA, *et al.* Aortic valve replacement with a gaged ball valve. *The American Journal of Cardiology* 1962; 9(2): 292–9  
[[https://doi.org/10.1016/0002-9149\(62\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0002-9149(62)90047-4)]
- [21] mosaic\_ultra\_c.jpg (JPEG-Grafik, 500 × 500 Pixel); 2018 [cited 2018 September 15] Available from: URL: [http://www.medtronic.com/content/dam/medtronic-com-m/mdt/cardsurg/images/mosaic\\_ultra\\_c.jpg](http://www.medtronic.com/content/dam/medtronic-com-m/mdt/cardsurg/images/mosaic_ultra_c.jpg).
- [22] Kostrzewa B ZR. History, Present and Future of Biomaterials Used for Artificial Heart Valves. *Polimery w medycynie* 2013; 43(3): 183–9.

- [23] Hoffmann G, Lutter G, Cremer J. Durability of bioprosthetic cardiac valves. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(8): 143–8  
[<https://doi.org/10.3238/arztebl.2008.0143>][PMID: 19633780]
- [24] *DjeQjvJUwAAVSvg.jpg* (JPEG-Grafik, 823 × 285 Pixel); 2018 [cited 2018 September 15] Available from: URL: <https://pbs.twimg.com/media/DjeQjvJUwAAVSvg.jpg>.
- [25] *7\_herz\_mech\_MedHall.jpg* (JPEG-Grafik, 382 × 360 Pixel); 2014 [cited 2018 September 13] Available from: URL: [http://www.herz.at/images/7\\_herz\\_mech\\_MedHall.jpg](http://www.herz.at/images/7_herz_mech_MedHall.jpg).
- [26] *csm\_herzklappe\_kuenstlich\_2ed791e906.jpg* (JPEG-Grafik, 788 × 631 Pixel); 2015 [cited 2018 September 13] Available from: URL: [http://herzzentrum.ch/fileadmin/\\_processed\\_/csm\\_herzklappe\\_kuenstlich\\_2ed791e906.jpg](http://herzzentrum.ch/fileadmin/_processed_/csm_herzklappe_kuenstlich_2ed791e906.jpg).
- [27] Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation* 2009; 119(7): 1034–48  
[<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886>][PMID: 19237674]
- [28] Kohlmann T, Bullinger M, Kirchberger-Blumstein I. Die deutsche Version des Nottingham Health Profile (NHP): Bersetzungsmethodik und psychometrische Validierung. *Soz Prventivmed* 1997; 42(3): 175–85  
[<https://doi.org/10.1007/BF01300568>]
- [29] Data Mart Core Table Meta Data Attribute Description. Walter Jörg; 2015.
- [30] KIS für Akut-, Misch- und Psychiatrische Kliniken - Meierhofer [cited 2018 September 15] Available from: URL: [https://www.meierhofer.com/de\\_de/kis-fuer-akut-misch-und-psychiatrische-kliniken](https://www.meierhofer.com/de_de/kis-fuer-akut-misch-und-psychiatrische-kliniken).
- [31] SHIVA-KIS | social-software.de [cited 2018 September 15] Available from: URL: <https://social-software.de/shiva-kis.html>.
- [32] IBM SPSS Statistics - Überblick - Deutschland [cited 2018 September 15] Available from: URL: <https://www.ibm.com/de-de/marketplace/spss-statistics>.
- [33] Langanay T, Flécher E, Fouquet O, *et al.* Aortic valve replacement in the elderly: The real life. *Ann Thorac Surg* 2012; 93(1): 70-7; discussion 77-8  
[<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.07.033>][PMID: 21982149]

- [34] Rubino AS, Santarpino G, Praetere H de, *et al.* Early and intermediate outcome after aortic valve replacement with a sutureless bioprosthesis: Results of a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148(3): 865-71; discussion 871  
[<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.03.052>][PMID: 24954175]
- [35] Vicchio M, Feo MD, Giordano S, Provenzano R, Cotrufo M, Nappi G. Coronary artery bypass grafting associated to aortic valve replacement in the elderly: Survival and quality of life. *J Cardiothorac Surg* 2012; 7: 13  
[<https://doi.org/10.1186/1749-8090-7-13>][PMID: 22309837]
- [36] David TE, Armstrong S, Sun Z. Clinical and hemodynamic assesment of the Hancock II bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 1992; 54(4): 661–8  
[[https://doi.org/10.1016/0003-4975\(92\)91008-W](https://doi.org/10.1016/0003-4975(92)91008-W)]
- [37] Bach DS, Cartier PC, Kon ND, Johnson KG, Deeb GM, Doty DB. Impact of implant technique following freestyle stentless aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2002; 74(4): 1107–13  
[[https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(02\)03832-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(02)03832-8)]
- [38] A. Ruchan Akar, MD, Adam Szafranek, MD, Christos Alexiou, FRCS, Robert Janas, MD, Marek J. Jasinski, MD, Justiaan Swanevelder, FRCA, and Andrzej W. Sosnowski, FRCS. Use of Stentless Xenografts in the Aortic Position: Determinants of Early and Late Outcome. *Ann Thorac Surg* 2002; (74).
- [39] David TE, Ivanov J, Armstrong S, Feindel CM, Cohen G. Late results of heart valve replacement with the Hancock II bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121(2): 268–77  
[<https://doi.org/10.1067/mtc.2001.112208>][PMID: 11174732]
- [40] Yankah CA, Pasic M, Musci M, *et al.* Aortic valve replacement with the Mitroflow pericardial bioprosthesis: Durability results up to 21 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136(3): 688–96  
[<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.05.022>][PMID: 18805273]
- [41] Cohen G, Zagorski B, Christakis GT, *et al.* Are stentless valves hemodynamically superior to stented valves? Long-term follow-up of a randomized trial comparing Carpentier-Edwards pericardial valve with the Toronto Stentless Porcine Valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139(4): 848–59  
[<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.04.067>][PMID: 20080264]

- [42] Mykén PSU, Bech-Hansen O. A 20-year experience of 1712 patients with the Biocor porcine bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137(1): 76–81  
[<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.05.068>][PMID: 19154907]
- [43] David TE, Armstrong S, Maganti M. Hancock II bioprosthesis for aortic valve replacement: The gold standard of bioprosthetic valves durability? *Ann Thorac Surg* 2010; 90(3): 775–81  
[<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.05.034>][PMID: 20732495]
- [44] Aupart MR, Mirza A, Meurisse YA, Sirinelli AL, Neville PH, Marchand MA. Perimount pericardial bioprosthesis for aortic calcified stenosis: 18-year experience with 1133 patients. *J Heart Valve Dis* 2006; 15(6): 768-75; discussion 775-6  
[PMID: 17152784]
- [45] Eichinger WB, Hettich IM, Ruzicka DJ, *et al.* Twenty-year experience with the St. Jude medical Biocor bioprosthesis in the aortic position. *Ann Thorac Surg* 2008; 86(4): 1204–10  
[<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.05.058>][PMID: 18805161]
- [46] LeMaire SA, Green SY, Sharma K, *et al.* Aortic root replacement with stentless porcine xenografts: Early and late outcomes in 132 patients. *Ann Thorac Surg* 2009; 87(2): 503-12; discussion 512-3  
[<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.11.033>][PMID: 19161769]
- [47] Melina G, Robertis F de, Gaer JAR, Amrani M, Khaghani A, Yacoub MH. Mid-term pattern of survival, hemodynamic performance and rate of complications after medtronic freestyle versus homograft full aortic root replacement: Results from a prospective randomized trial. *J Heart Valve Dis* 2004; 13(6): 972-5; discussion 975-6  
[PMID: 15597592]
- [48] Kon ND, Cordell AR, Adair SM, Dobbins JE, Kitzman DW. Aortic root replacement with the freestyle stentless porcine aortic root bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(6): 1609–15  
[[https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(99\)00370-7](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(99)00370-7)]
- [49] Albert A, Florath I, Rosendahl U, *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: 40  
[<https://doi.org/10.1186/1749-8090-2-40>][PMID: 17919325]

- [50] Ennker JAC, Albert AA, Rosendahl UP, Ennker IC, Dalladaku F, Florath I. Ten-year experience with stentless aortic valves: Full-root versus subcoronary implantation. *Ann Thorac Surg* 2008; 85(2): 445-52; discussion 452-3  
[<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.10.015>][PMID: 18222240]
- [51] Bach DS, Kon ND, Dumesnil JG, Sintek CF, Doty DB. Ten-year outcome after aortic valve replacement with the freestyle stentless bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2005; 80(2): 480-6; discussion 486-7  
[<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.03.027>][PMID: 16039189]
- [52] Bach DS, Kon ND. Long-term clinical outcomes 15 years after aortic valve replacement with the Freestyle stentless aortic bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2014; 97(2): 544–51  
[<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.08.047>][PMID: 24140209]
- [53] Mykén PS. Seventeen-year experience with the St. Jude medical biocor porcine bioprosthesis. *J Heart Valve Dis* 2005; 14(4): 486–92  
[PMID: 16116875]
- [54] Mykén P, Bech-Hanssen O, Phipps B, Caidahl K. Fifteen years follow up with the St. Jude Medical Biocor porcine bioprosthesis. *J Heart Valve Dis* 2000; 9(3): 415–22  
[PMID: 10888100]