

**VERSORGUNG VON ÜBER 80 JÄHRIGEN  
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 Behnam Zadeh  
Aus Essen, Nordrhein-Westfalen

Aus der Klinik für Herz-, Kinderherz- und  
Gefäßchirurgie der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Direktor Prof. Dr. med. Andreas Böning

Gutachter: Herr Prof. Dr. med. A. Böning

Gutachter: Herr PD Dr. med. D. Gündüz

Tag der Disputation: 23. Januar 2018

# **Inhaltsverzeichnis**

## **1. Einleitung**

### **1.1 Meilensteine des Aortenklappenersatzes (AKE)**

### **1.2 Anatomie der Aortenklappe**

### **1.3. Pathologien der Aortenklappe**

1.3.1 Aortenklappenstenose und die Indikationstellung

1.3.2 Aortenklappeninsuffizienz und die Indikationstellung

### **1.4. Operative Therapie von Aortenklappenerkrankungen**

1.4.1 Homografts

1.4.2 Mechanische Klappenprothesen

1.4.3 Biologische Klappenprothesen

1. Gestentete Bioklappen

2. Ungestentete Bioklappen

1.4.4 Aortenklappenrekonstruktion

### **1.5 Ziel dieser Studie**

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Vorbereitung des Follow-Ups**

2.1.1 Genehmigung durch die Ethikkommission

2.1.2 Datenerfassung

### **2.2. Durchführung des Follow-Ups**

2.2.1 Ermittlung der anzuschreibenden Patienten

2.2.2 Erstellung der Follow-Up Briefe

2.2.3 Auswertung der Rückschriften

2.2.4 Anschreiben der Einwohnermeldeämter

2.2.5 Auswertung der Einwohnermeldeämter

2.2.6 Telefonische Befragung

### **2.3. Beendigung des Follow-Ups**

### **2.4. Beschreibung des Patientenkollektivs**

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Auswertung der präoperativen Parameter**

### **3.2. Auswertung der perioperativen Parameter**

### **3.3. Auswertung der frühpostoperativen Parameter**

### **3.4. Auswertung der spätpostoperativen Parameter**

### **3.5. Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier**

#### 3.5.1 Überlebensanalyse isolierter AKE und kombinierter AKE

#### 3.5.2. Überlebensanalyse Mann und Frau

### **3.6. Reoperationsanalyse nach Kaplan-Meiser**

#### 3.6.1 Reoperationsanalyse isolierter AKE und kombinierter AKE

#### 3.6.2. Reoperationsanalyse Mann und Frau

### **3.7. Auswertung der Lebensqualität**

#### 3.7.1 Auswertung der NHP-Fragebögen

#### 3.7.2. Auswertung des Depressionsscreenings

### **3.8. Auswertung der NYHA-Stadien**

## **4. Diskussion**

### **4.1. Mortalität**

### **4.2. Morbidität und Komplikationen**

### **4.3. Lebensqualität, Depression und NYHA-Stadien**

### **4.4. Schlussfolgerung**

### **4.5. Limitierung**

## **5. Zusammenfassung**

## **6. Summary**

## **7. Abkürzungsverzeichnis**

## **8. Literaturverzeichnis**

## **9. Anhang**

### 9.1. Briefinhalt

### 9.2. Erklärung zur Dissertation

9.3. Danksagung

9.4. Lebenslauf

# 1. Einleitung

Die therapeutischen Maßnahmen in der Behandlung von Aortenklappenerkrankungen sind vielfältig. Ungestentete biologische Aortenklappenprothesen sind seit langem ein fester Bestandteil in der Therapie von Aortenvitien. An der herzchirurgischen Klinik in Lahr/Baden haben seit dem Jahr 1996 nahezu 4000 Patienten eine gerüstlose Medtronic Freestyle® Bioprothese erhalten. Knapp 700 dieser Patienten waren zum Operationszeitpunkt über 80 Jahre alt.

Diese Studie soll anhand der Daten jener Patienten, die am MediClin Herzzentrum Lahr/Baden im Zeitraum von 1996-2012 operiert worden sind, untersuchen, wie die Qualität dieser Herzklappe ist. Dabei werden postoperative Komplikationen und Probleme nach Aortenklappenersatz mit der Freestyle® Bioprothese dokumentiert und analysiert. Die Nachbeobachtung der Patienten schließt sowohl die hämodynamischen Parameter der Herzklappe, als auch die Lebensqualität zum Zeitpunkt des Follow-Ups ein.

## 1.1. Meilensteine des Aortenklappenersatzes

Im Jahre 1952 implantierte der Franzose *Charles Hufnagel* die erste Kunststoffklappe mit einer Acrylball-Prothese in die Aorta eines Menschen. Jedoch ohne großen Erfolg. Eine signifikante Verbesserung der Herzleistung blieb aus [1,6].

Abbildung 1.1 : Erste implantierte Herzklappe (mechanisch)



Nach der Einführung der ersten Herz-Lunge-Maschine 1954 durch *John Gibbon* veränderten sich auch die operativen Bedingungen und Möglichkeiten in der Herzchirurgie weltweit, sodass dem US-Amerikaner *Dwight Harken* im Jahre 1960 der erste erfolgreiche Aortenklappenersatz mit einer ähnlichen Kugelklappenprothese gelang [2,3,6]. 1964 implantierte *Donald Ross* die erste Homograft-Klappe und entwickelte daraufhin sein eigenes Operationsverfahren. Bei der ‚*Rossoperation*‘ wird die Aortenklappe entfernt und durch die patienteneigene Pulmonalklappe ersetzt. Die Pulmonalklappe wird durch eine biologische Klappe ersetzt [4,6]. 1965 erfolgte durch *Jean Paul Binet* der erste erfolgreiche operative Ersatz einer Nativklappe durch eine Schweineklappe (Heterograft) [6]. 1971 gelang es *Marian Ionescu* in England eine Rinderperikard-Bioklappe als Erweiterung der Heterografts zu nutzen [8]. *Nicoloff* führte 1977 die Doppelflügelklappe ein. Sie war eine Weiterentwicklung der ersten mechanischen Klappe und verzeichnete deutlich bessere Resultate [6,9]. Ende der achtziger Jahre implantierte *David* die erste ungestentete Bioklappe [10]. Diese ersten ungestenteten Bioklappen erwiesen sich jedoch wenig später als nicht robust. Die Klappendegeneration bedingte eine zu kurze Haltbarkeit der Klappen. 1992 gab es die erste erfolgreiche Implantation der Medtronic Freestyle® Prothese [7]. Jene Klappe, mit der auch das Patientenkollektiv unserer Studie versorgt worden ist.

Abbildung 1.2 : Medtronic Freestyle® Bioprothese



Seit Anfang des neuen Jahrtausends besteht neben der offenen-chirurgischen Technik auch ein katheterunterstütztes Verfahren zum Aortenklappenersatz – die TAVI (transcatheter aortic valve implantation). Über die Leistenarterie oder der Herzspitze wird dabei ein Draht bis zur Aortenklappe vorgeschoben. Die neue Klappe wird dann über die alte entfaltet und im Klappenring verankert. Diese alternative Methode stellt seither eine gute Alternative für Patienten dar, die aufgrund eines zu hohen

Operationsrisikos als inoperabel gelten [11]. Sie ist jedoch kein genereller Ersatz für einen klassischen offen-chirurgischen Aortenklappenersatz.

## 1.2. Anatomie der Aortenklappe

Die Aortenklappe ist eine der vier Herzklappen und befindet sich am Ursprung der Aorta. Sie gehört zum Ausflusstrakt der linken Herzkammer und besteht aus drei halbmondförmigen Taschen (valvulae semilunares). Man unterscheidet eine rechte, linke und hintere/septale Klappentasche. Die Öffnung der Klappe wird während der Anspannungsphase des Herzens (Systole) durch einen Druckgradienten zwischen linker Herzkammer und Aorta eingeleitet. Durch die Schließung Aortenklappe in der Erschlaffungsphase des Herzens (Diastole) wird ein Rückfluss des Blutes in die Kammer verhindert. Die Aortenklappe hat durch die valvulae semilunares dextra und sinistra eine enge anatomische sowie physiologische Beziehung zu den Herzkranzgefäßen.

Abbildung 1.3 : Aortenwurzel mit Aortenklappe und Koronararterien



## 1.3. Pathologien der Aortenklappe

Eine Herzklappenerkrankung kann sich als Stenose (Verengung im Klappenbereich) und/oder als Insuffizienz (Schlussunfähigkeit) manifestieren. Herzklappenerkrankungen (Herzklappenvitien) können isoliert oder kombiniert, in Form von Insuffizienz und gleichzeitig bestehender Stenose einer Klappe, auftreten. Sind mehrere Klappen des selben Patienten simultan betroffen spricht man von einem Mehrklappenvitium.

Bei der Aortenklappe sind die Aortenklappenstenose und die Aortenklappeninsuffizienz die häufigsten Ursachen für einen Aortenklappenersatz.

### **1.3.1. Aortenklappenstenose**

Als Aortenklappenstenose bezeichnet man die Verengung der Aortenklappe in der Ausflussbahn des linken Ventrikels. Diese beruht auf einer unvollständigen Öffnung der Klappentaschen oder auf einem zu kleinen Klappenring. Eine Kombination ist auch möglich.

Die valvuläre Aortenklappenstenose ist in Europa und Nordamerika mit einer Prävalenz von > 3% der häufigste Klappenfehler bei Erwachsenen.

Bei älteren Patienten (>70 Jahren) ist sie meist degenerativ-sklerotisch bedingt. Dieser aktive Prozess ist der Atherosklerose ähnlich und wird zusätzlich verstärkt, wenn kongenital eine bikuspidale Aortenklappe vorliegt. Operationsbedürftig werden diese Klappen dann bereits zwischen dem 50. – 70. Lebensjahr.

Bei jüngeren Patienten steht die rheumatische Genese im Vordergrund. Diese ist jedoch Dank konsequenter antibiotischer Behandlung der zugrunde liegenden Streptokokken-Infektion in Ländern mit modernem Gesundheitssystem sehr selten geworden ist.

Das Spektrum des klinischen Verlaufes ist sehr weit. Eine leichtgradige Aortenklappenstenose bleibt oftmals über Jahre hinweg unentdeckt, da die Patienten beschwerdefrei sind. Auch bei der mittelgradigen Stenose kann dies der Fall sein. Die Symptome, mit der die Patienten vorstellig werden, treten meist erst bei höhergradiger Aortenklappenstenose auf.

Hierzu gehören:

- Eingeschränkte Belastbarkeit
- Rasche Ermüdung
- Atemnot
- Angina Pectoris
- Schwindel und Synkope bei Belastung

Tabelle 1.1 : Einteilung der Aortenklappenstenose nach den ACC/AHA – Guidelines 2014

	KÖF (cm <sup>2</sup> )	Mittlere $\Delta p$ (mmHg)	$V_{max}$ (m/s)
<b>I. Leichte Aortenklappenstenose</b>	> 1,5	< 20	2,0 – 2,9
<b>II. Mittelgradige Aortenklappenstenose</b>	1,0 – 1,5	20 – 39	3,0 – 3,9
<b>III. Schwere Aortenklappenstenose</b>	< 1,0	> 40	> 4

KÖF = Klappenöffnungsfläche; Mittlere  $\Delta p$  = Mittlerer Druckgradient;  $V_{max}$  = maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit

Die Indikationstellung zum operativen Aortenklappenersatz bei der Aortenklappenstenose ist komplex. Sie berücksichtigt in erster Linie die Symptomatik des Patienten und die graduelle Einteilung der Stenose. Ferner spielen das Alter des Patienten und somit auch das Operationsrisiko, zusätzlich geplante oder durchgeführte Operationen und eine linksventrikuläre Ausflussschwäche eine tragende Rolle bei der Entscheidungsfindung.

- Bei der Aortenklappenstenose ist ein Aortenklappenersatz laut den aktuellen Leitlinien des ESC (2014) indiziert bei:
  1. Symptomatischen Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose
  2. Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und der Notwendigkeit einer Operation an den Herzkranzgefäßen, der Aorta oder anderen Herzklappen
  3. Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF < 50%)
  4. Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und belastungsabhängiger Symptomatik
  
- Ein Aortenklappenersatz sollte erwogen werden bei:
  1. Patienten mit mittlerer Aortenklappenstenose und der Notwendigkeit einer Operation an den Herzkranzgefäßen, der Aorta oder anderen Herzklappen

2. Symptomatische „Hochrisiko-Patienten“ mit hochgradiger Aortenklappenstenose, die aufgrund des individuellen Risikoprofils von Experten als operationsfähig befunden werden
  3. Symptomatischen Patienten mit einer kleinen KÖF jedoch gleichzeitig niedrigem mittlerem Druckgradienten und normaler Ejektionsfraktion
  4. Symptomatischen Patienten mit hochgradigen mittlerem Druckgradienten, reduzierter Ejektionsfraktion und erhaltener Kontraktilitäts-Reserve des Myokards
  5. Asymptomatischen Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und Symptomen unter Belastung (z.B. Blutdruckabfall)
  6. Asymptomatischen Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und einer maximalen transvalvulären Flussgeschwindigkeit von  $> 5,5$  m/s oder einer jährlichen Steigerung der Geschwindigkeit von  $\geq 0,3$  m/s
- Ein Aortenklappenersatz kann erwogen werden bei:
1. Symptomatischen Patienten mit hochgradigen mittlerem Druckgradienten ohne erhaltene Kontraktilitäts-Reserve des Myokards
  2. Asymptomatischen Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und ein deutlich erhöhtes BNP (brain natriuretic peptide) im Labor
  3. Asymptomatischen Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und belastungsabhängiger Steigerung des mittleren Druckgradienten über 20 mmHg
  4. Asymptomatischen Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und einer starken linksventrikulären Hypertrophie und Ausschluss eines arteriellen Hypertonus

### **1.3.2. Aortenklappeninsuffizienz**

Die Aortenklappeninsuffizienz wird definiert als Undichtigkeit der Aortenklappe. [AWMF] Sie beschreibt eine akut oder chronisch auftretende Schlussunfähigkeit der Semilunarklappen. Durch den fehlenden Klappenschluss kommt es zur diastolischen Flussumkehr. Das Blut strömt von der Aorta zurück in den linken Ventrikel. Mögliche Folgen sind Deformierung oder Zerstörung der Klappen, eine Dilatation der Aortenwurzel oder der Prolaps der Aortenklappentaschen [12].

Die akute Aortenklappeninsuffizienz ist häufig mit einer bakteriellen Endokarditis, mit Traumen oder einer Aortendissektion Typ A vergesellschaftet. Die chronische Form

manifestiert sich oft bei einer kongenital bikuspid angelegten Aortenklappe. Die Dilatation des Klappenringes ist ein wichtiger Mechanismus für die Entstehung der Aortenklappeninsuffizienz. Sie entsteht atherosklerotisch bedingt jenseits des 60. Lebensjahres oder auf Boden anderer Erkrankungen, wie zum Beispiel im Rahmen des Marfan-Syndroms, Ehlers-Danlos-Syndroms, oder bei Lues.

Die klinische Symptomatik der Patienten ist abhängig von der Verlaufsform. Bei der akuten Aortenklappeninsuffizienz kommt es rasch zu einer Linksherzdekompensation und zum Lungenödem. Das Herz ist dabei nicht in der Lage, sich in kürzester Zeit an die neue Belastung anzupassen. Im Gegenteil dazu kann sich eine chronische Aortenklappeninsuffizienz in Anfangsstadien genauso wie die Aortenklappenstenose symptomarm oder gar frei von Symptomen präsentieren. Während der anfangs noch erhaltenen Leistungsfähigkeit können die gelegentlich auftretenden Palpitationen („Herzstolpern“) auf einen Herzklappenfehler hinweisen. Im weiteren Verlauf jedoch stellt sich eine Abnahme der Leistungsbreite des Patienten ein. Die Folge ist eine Linksherzinsuffizienz.

Zu den typischen Symptomen gehören:

- Eingeschränkte Belastbarkeit
- Blasses Hautkolorit
- Palpitationen und Rhythmusstörungen
- Lungenstauung

... vorhanden, aber jedoch seltener als bei der Aortenklappenstenose

- Angina Pectoris
- Synkope bei Belastung

Tabelle 1.2 : Einteilung der Aortenklappeninsuffizienz nach den ACC/AHA Guidelines 2014

	$R_{Vol}$ (ml/Schlag)	RF (%)	ERO (cm <sup>2</sup> )
<b>I. Leichte Aortenklappeninsuffizienz</b>	< 30	< 30	< 0,10
<b>II. Mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz</b>	30 - 59	30 - 49	0,10 – 0,29
<b>III. Schwere Aortenklappeninsuffizienz</b>	≥ 60	≥ 50	≥ 0,3

$R_{Vol}$  = Rückflussvolumen; RF = Rückflussfraktion ; ERO = Rückflussöffnung

- Bei der Aortenklappeninsuffizienz ist ein Aortenklappenersatz laut den aktuellen Leitlinien des ESC (2014) indiziert bei:
  - Symptomatischen Patienten mit schwerer Aortenklappeninsuffizienz
  - Patienten mit chronischer schwerer Aortenklappeninsuffizienz und der Notwendigkeit einer Operation an den Herzkranzgefäßen, der Aorta oder anderen Herzklappen
  - Patienten mit chronischer schwerer AI und linksventrikulärer Dysfunktion mit einer Ejektionsfraktion von unter 50%
  - Patienten mit Marfan-Syndrom und einem maximalen Diameter der Aorta ascendens von über 50 mm
  
- Ein Aortenklappenersatz sollte erwogen werden bei:
  - Asymptomatischen Patienten mit schwerer Aortenklappeninsuffizienz und normaler linksventrikulärer Funktion einer Ejektionsfraktion von über 50% aber schwerer linksventrikulärer Dilatation (LVEDD > 75mm oder LVESD > 55mm)
  - Bei Patienten mit Aortenwurzelerkrankung mit einem maximalen Diameter der Aorta ascendens von:
    - ≥ 45 mm für Patienten mit Marfan-Syndrom und Risikofaktoren
    - ≥ 50 mm für Patienten mit bikuspider Aortenklappe und Risikofaktoren
    - ≥ 55 mm für andere Patienten

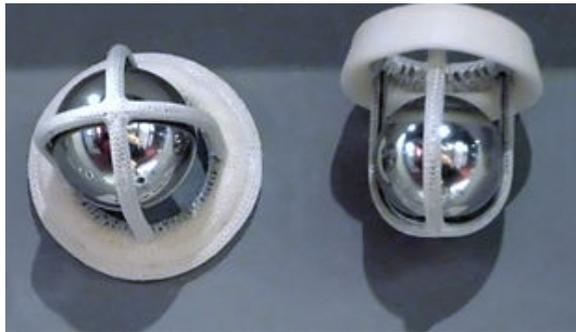
## 1.4. Operative Therapie von Aortenklappenerkrankungen

Nach der Indikationsstellung zum Aortenklappenersatz ist der nächste Schritt die Planung der Operation mit der Wahl des passenden Operationsweges und der geeigneten Aortenklappe. Grundsätzlich unterscheidet man drei verschiedene Arten von Aortenklappenprothesen: mechanische Klappen, Homografts und Biologische Klappen. Als alternative Behandlungsmöglichkeit kann in besonderen Fällen auch eine Aortenklappenrekonstruktion erwogen werden.

### 1.4.1 Mechanische Klappenprothesen

Die mechanischen Herzklappen gehören geschichtlich zu den ersten entworfenen und implantierten Klappen. Die Bauformen variieren dabei sehr von einander. Die anfangs entworfenen Kugelkäfigprothesen werden heute kaum noch eingesetzt [15].

Abbildung 1.9 : Kugelkäfigherzklappe, „Starr-Edwards-Herzklappe“ mit Stahlkugel



Kippscheibenprothesen oder Doppelflügelplatten sind derzeit die am häufigsten implantierten Klappen [15]. Heutige Modelle bestehen aus einem widerstandsfähigen Material wie Titan oder Kohlenstoff.

Abbildung 1.10 : Kippscheibenprothese, Doppelflügelklappe  
(Medtronic open pivot mechanical valve, Medtronic hall easy-fit)



{Quelle: Medtronic Inc., Minneapolis}

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sehr lange Haltbarkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebenslange antikoagulatorische Therapie</li> <li>• Embolie- und Blutungsgefahr</li> <li>• Hämolyse</li> <li>• Hörbares Klappengeräusch</li> </ul>

### 1.4.2 Homografts

Als Homograft bezeichnet man eine Herzklappe aus menschlichem Gewebe. Es stammt von Lebend- (im Rahmen einer Herztransplantation) oder Totspendern [40]. Im Zuge der Rossoperation ist es in der Kinderherzchirurgie zum Beispiel möglich eine defekte Aortenklappe durch die patienteneigene Pulmonalklappe zu ersetzen (Pulmonalis-Homograft) [16,17].

Abbildung 1.11 : Homograft



Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fast keine Thrombogenität</li> <li>• Gute Hämodynamik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eingeschränkte Verfügbarkeit</li> <li>• Ross-OP: erweiterte Operation mit Entfernung einer gesunden Klappe</li> <li>• Erhöhte Re-OP Gefahr</li> </ul>

### 1.4.3 Biologische Klappenprothesen (Bioklappen)

Biologische Herzklappenprothesen sind entweder sogenannte ‚porcine‘ (vom Schwein stammende) oder ‚bovine‘ (vom Rind stammende) Bioprothesen. Die Klappen entsprechen dabei den nativen Klappen der Tiere oder werden aus dem Perikard der Tiere geformt. Nach spezieller Konservierung mit Glutaraldehyd 0,2% rufen sie nur geringe immunologische und thromobogene Reaktionen hervor. Die Patienten sind daher langfristig nicht auf eine medikamentöse Antikoagulation angewiesen. Man unterscheidet je nach Implantationstechnik gestentete von ungestenteten Bioklappen.

#### 1. Gestentete Bioklappen

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.

Abbildung 1.12 : gestentete Bioklappe, Medtronic Mosaic



{Quelle: Medtronic Inc., Minneapolis}

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"><li>Keine langfristige Antikoagulation</li><li>Geräuschlos</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Lebensdauer ca. 15 Jahre</li><li>Eventuelle Re-OP</li><li>Eingeschränkte Hämodynamik bei keinem Aortendurchmesser</li></ul>

## 2. Ungestentete Bioklappen

Ungestentete Bioklappen werden ohne ein starres Grundgerüst implantiert. Sie bestehen zumeist aus einer Schweine-Aortenwurzel mit nativer Klappe. Daher haben sie eine bessere Elastizität und Hämodynamik als gestentete Bioklappen. Die Implantation ist im Vergleich zu gestenteten Klappen deutlich anspruchsvoller und kann nur von erfahrenen Operateuren durchgeführt werden [46]. Hierbei unterscheidet man eine subkoronare Implantationstechnik von einer full-root-Technik. Die am häufigsten angewendete Technik der subkoronaren Implantation behält dabei anders als die full-root-Technik die Aortenwurzel bei [45].

Abbildung 1.13 : Medtronic Freestyle® Bioprothese



{Quelle: Firma Medtronic Inc., Minneapolis}

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"><li>• Keine langfristige Antikoagulation</li><li>• Bessere Hämodynamik als gestentete Klappen</li><li>• Geringere Langzeitmortalität</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Klappendegeneration</li><li>• Lebensdauer von ca. 15 Jahren</li></ul>

### 1.2.5. Aortenklappenrekonstruktion

Bei diesem Verfahren wird operativ die Funktion der Aortenklappe wiederhergestellt. Die Indikation zur Aortenklappenrekonstruktion kann häufig nur bei Insuffizienz und gleichzeitig bestehender morphologischer Intaktheit der Klappe gestellt werden [17]. Der große Vorteil dieser Operation ist der Erhalt der nativen Aortenklappe. Sie ist aus hämodynamischen und immunologischen Gesichtspunkten einer künstlichen Aortenklappenprothese überlegen. Der Eingriff erfordert jedoch eine hohe Expertise des jeweiligen Operateurs und kann daher nur in wenigen deutschen Zentren mit Erfolg durchgeführt werden [16].

Abbildung 1.14 : Techniken der Aortenklappenrekonstruktion



Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"><li>• Beibehalt der nativen Klappe</li><li>• Keine langfristige Antikoagulation</li><li>• Keine immunologische Reaktion</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Abhängig von der Ursache des Vitiums</li><li>• Bei strukturell stärker beschädigten Klappen nicht durchführbar</li><li>• Gegebenenfalls Mitentfernung der aneurysmatischen Aorta ascendens</li></ul>

### **1.5. Ziel der Studie**

Laut aktueller Studienlage degenerieren biologische Herzklappenprothesen bereits nach ungefähr 10 bis 15 Jahren. Besonders bei zum Operationszeitpunkt über 80 jährigen Patienten sind biologische Klappen Mittel der ersten Wahl. Die Implantation von ungestenteten Bioklappen ist im Vergleich zu gestenteten Prothesen zeitaufwendiger und komplexer [45]. Das Operationsrisiko ist dadurch erhöht. Bisher wurden deshalb bevorzugt gestentete Klappen bei älteren Patienten verwendet.

Ziel dieser Studie ist die Erfassung und Beurteilung von Daten zu Kurz- und Langfristigen Ergebnissen von Patienten nach isoliertem Aortenklappenersatz mit der Freestyle® Bioprothese im Vergleich zu Kombinationseingriffen. Ferner ist die Darstellung der Lebensqualität von > 80 jährigen Patienten im Langzeit-Verlauf ein weiteres Ziel dieser Studie.

Es ergeben sich die folgenden konkreten Fragestellungen:

- ***Wie hoch ist das Überleben nach isoliertem Aortenklappenersatz mit gerüstlosen Bioprothesen im Vergleich zum Kombinationseingriff bestehend aus Aortenklappenersatz und Bypass-Operation?***
- ***Wie ist die Inzidenz klappen- und operationsbedingter Komplikationen bezogen auf die Medtronic Freestyle® Bioprothese?***
- ***Wie fällt der direkte Vergleich zwischen den Patienten mit einem isolierten Aortenklappenersatz und denen mit einem Kombinationseingriff aus?***
  - ❖ ***Wie verändert sich hierbei die Lebensqualität?***
  - ❖ ***Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede?***

## **2. Methodik und Patientengut**

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 vorangegangenen 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-Ups**

#### **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 aufgrund der Zusammenarbeit des Uniklinikum Gießen und des Herzzentrum in Lahr von den zuständigen ärztlichen Leitern Herrn Prof. Dr. med. A. Böning (Gießen) und Herrn Prof. Dr. med. J. Ennker (Lahr) ermöglicht.

- 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“*.

- 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 Shiva-System.

## **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 Kontaktierung 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 Fragebogen 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-dg3008‘ als Abkürzung für ‚doktoranden gießen‘. Jeder Patient erhielt seine eigene ‚dg-Nummer‘,

sodass jeder verschickte Fragebogen nur einem Patienten und somit einer **dg**-Nummer zu geordnet werden konnte. Nach dem gleichen Prinzip gestalteten auch wir unsere Herangehensweise. Wir benutzten dabei die Abkürzung ‚**ng1-ng1000**‘ 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.[20] 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 ein 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-Ups 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.

Aufgrund 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. Beschreibung des Patientenkollektivs**

Nach Beendigung der oben beschriebenen Follow-Up-Phasen begann die statistische Auswertung der prä-, peri- und postoperativen Daten. Die statistische Auswertung der

Daten erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftware *IBM SPSS*. Die Leitung und Betreuung der biometrischen-statistischen Analyse unterlag Herrn Dr. J. Pons-Kühnemann (Gießen).

Die Grund-Struktur der entstandenen Datenbank lässt sich folgendermaßen beschreiben:

- Insgesamt wurden 4012 Patienten erfasst, die im Zeitraum von 1996 bis 2012 eine gerüstlose Bioklappe erhielten.
- 721 Patienten waren zum Operationszeitpunkt älter als 80 Jahre alt. Sie stellen das Patientenkollektiv der nachfolgenden statistischen Analyse und Diskussion dar.
- Davon erhielten 357 Patienten einen isolierten Aortenklappenersatz ohne Kombinationseingriff (iAKE).
- Bei 364 Patienten wurde ein Kombinationseingriff durchgeführt. Dabei erhielten 349 Patienten einen Aortenklappenersatz kombiniert mit einer Bypass-Operation (AKE/CABG), 15 Patienten erhielten einen Aortenklappenersatz kombiniert mit einem Trikuspidal- oder Mitralklappen-Eingriff.
- Die Vollständigkeit des Vital-Status-Follow-Ups dieser Studie beträgt 96,3%.

Die folgende Tabelle veranschaulicht die demographischen Parameter des Patientenkollektivs.

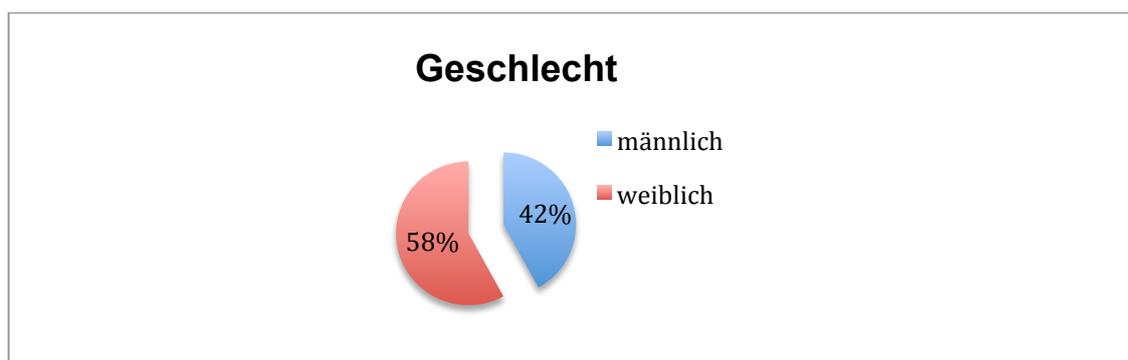
Tabelle 2.1: Demographischen Daten des Gesamtkollektivs

	AKE gesamt N=721
Alter bei Operation (Jahre)	83 +/- 2
m/w Geschlecht (%)	42/58
Body Mass Index (BMI)	25.75 +/- 4.02
LVEF: >50% (%)	50.1
LVEF: 30-50% (%)	33.1
LVEF: < 30% (%)	16.8
Serum-Kreatinin (mg/dl)	1.21 +/- 0.51
Dialyse vor Operation (%)	0.4

Vorherige Herzoperation (%)	9.2
Herzinsuffizienz (%):	
NYHA I	3.4
NYHA II	19.4
NYHA III	65.0
NYHA IV	10.3
Myokardinfarkt (%)	19.2
Diabetes mellitus (%)	25.9
Arterielle Hypertonie (%)	78.5
Vorhofflimmern (%)	20.6
Aortenvitium (%):	
Stenose	94.6
Insuffizienz	54.1
Kombiniert	49.5
KHK (%)	56.1
Schlaganfall (%)	5.4
pAVK (%)	9.8

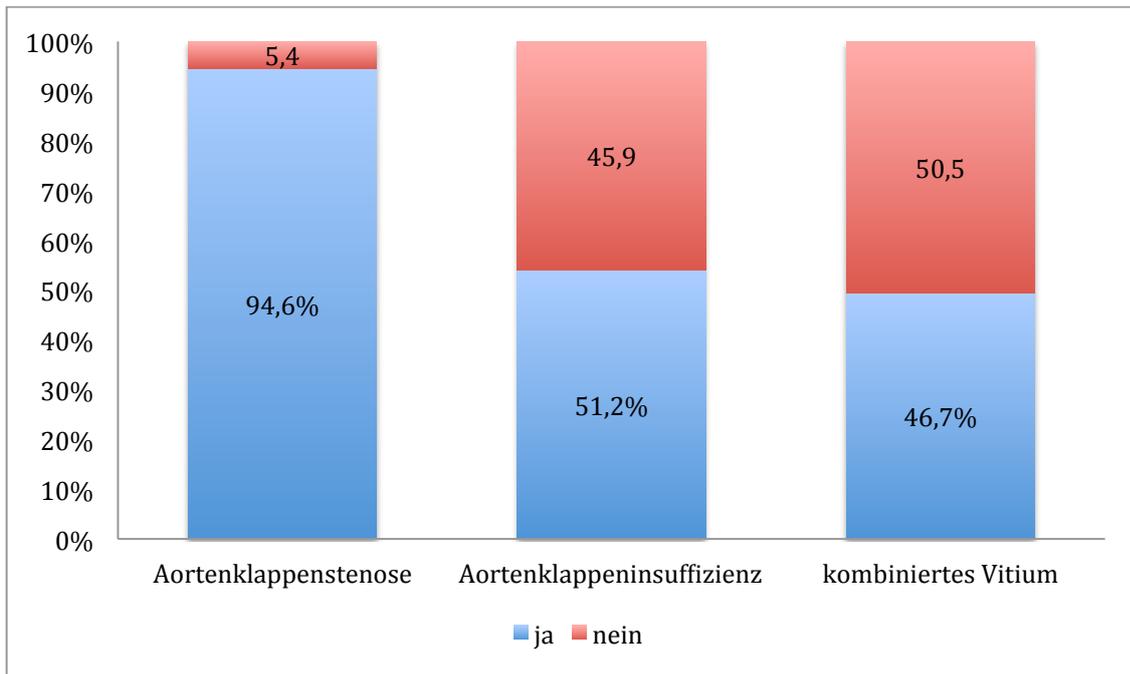
58% der insgesamt 721 Patienten mit einem Aortenklappenersatz waren weiblich, das mittlere Alter der Patienten am Tag der Implantation betrug 83,2 Jahre (80 bis 95 Jahre).

Abbildung 2.1: Geschlechterverteilung



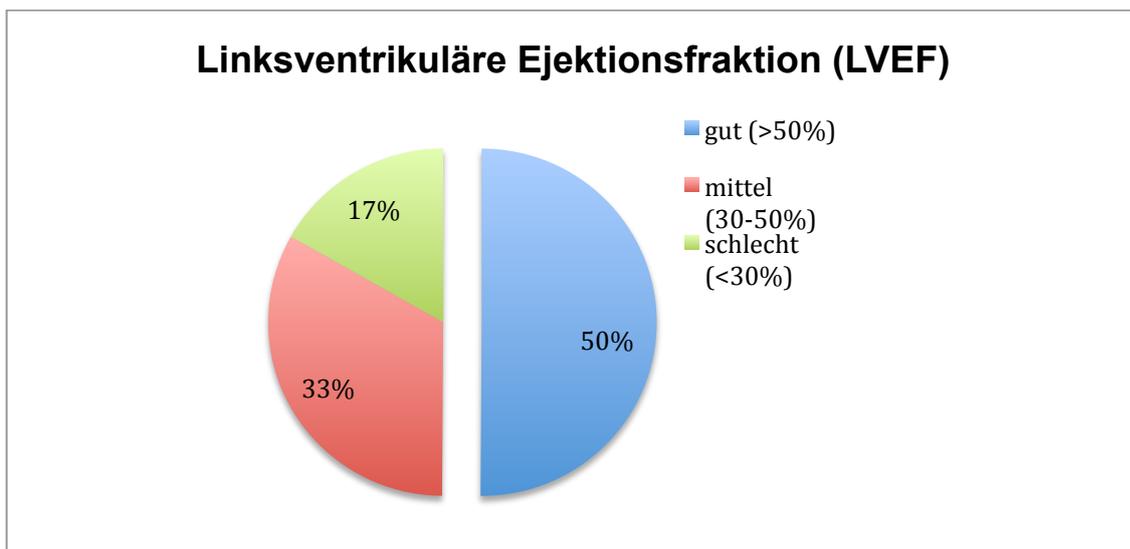
Der mittlere Body-Mass-Index lag bei 25,75. Bei der operativen Indikation zum Aortenklappenersatz überwog in unserem Patientengut mit 94,6% die Aortenklappenstenose, zu 54,1% lag eine Aortenklappeninsuffizienz vor, in 49,5% der Fälle bestand ein kombiniertes Aortenklappen Vitium.

Abbildung 2.2: Aortenvitien



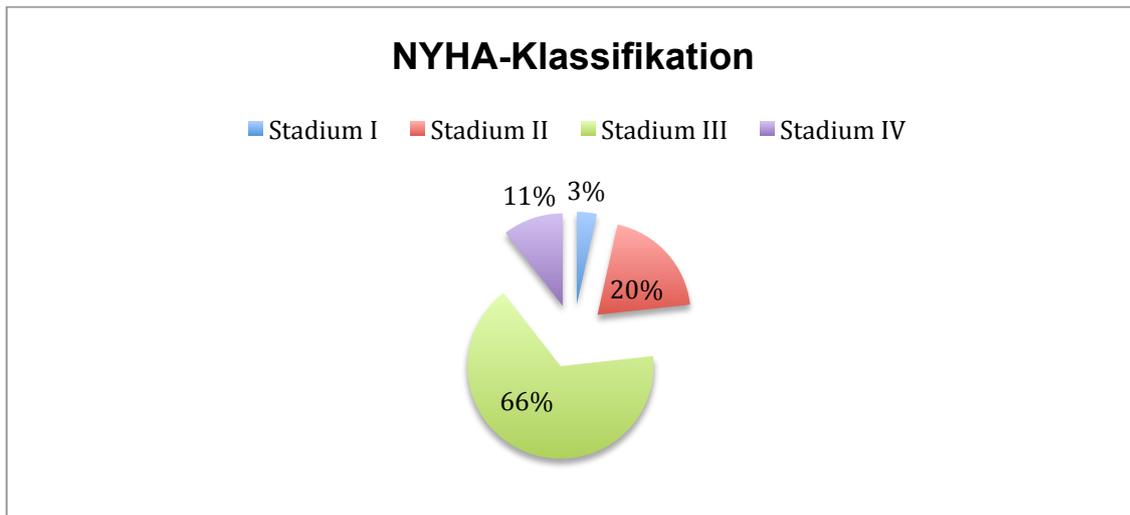
Fast die Hälfte der Patienten (50,1%) hatte vor der Operation eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von über >50%. Lediglich 16,8% der Patienten zeigten eine schwache Pumpleistung von unter <30%.

Abbildung 2.3 : LVEF



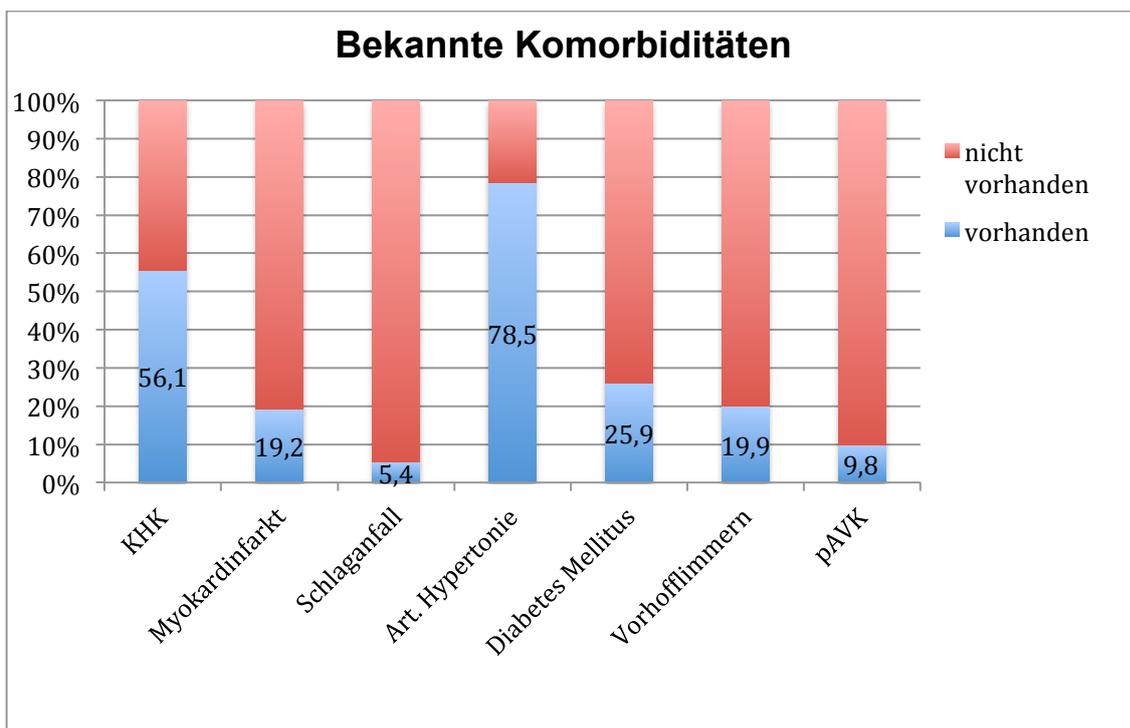
Die Graduierung der Herzinsuffizienz nach NYHA zeigte bei 84,4% der Patienten ein Stadium II oder III, eine terminale Herzinsuffizienz (Stadium IV) bestand zu 10,3%.

Abbildung 2.4 : NYHA-Stadien



Bei 9,2% der in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten fand eine frühere herzchirurgische Intervention statt. Als präoperativ bekannte Komorbiditäten zeigten 56,1% der Patienten eine koronare Herzerkrankung, 19,2% hatten bereits einen Herzinfarkt und 5,4% einen Schlaganfall, zudem wiesen 78,5% eine arterielle Hypertonie, 25,9% einen Diabetes Mellitus, 19,9% ein Vorhofflimmern und 9,8% eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) auf.

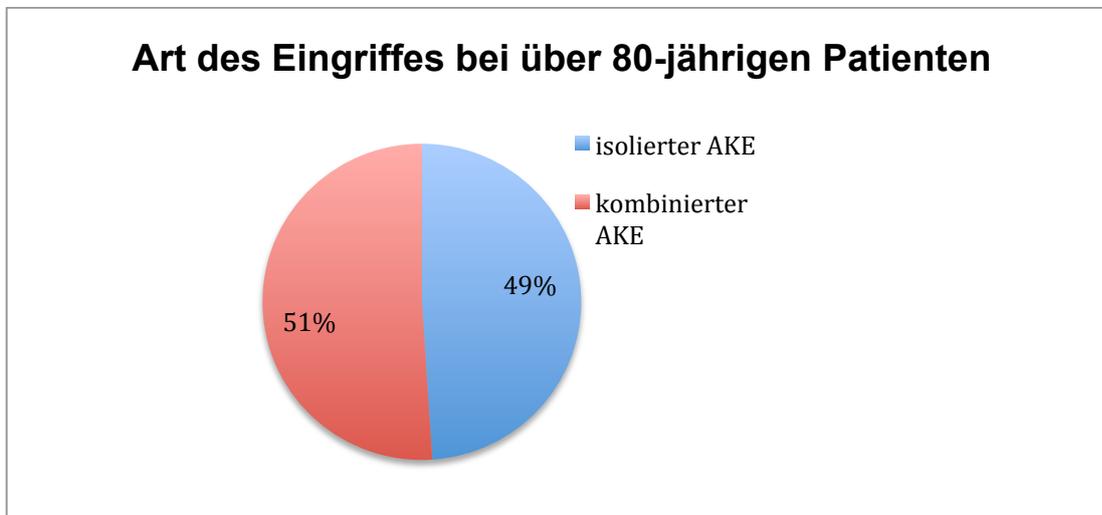
Abbildung 2.5: Komorbiditäten



Der durchschnittliche Serum-Kreatinin Wert des Kollektivs lag –bei einer Dialysepflichtigkeit von 0,5% des Gesamtkollektivs– bei 1,21 (mg/dl).

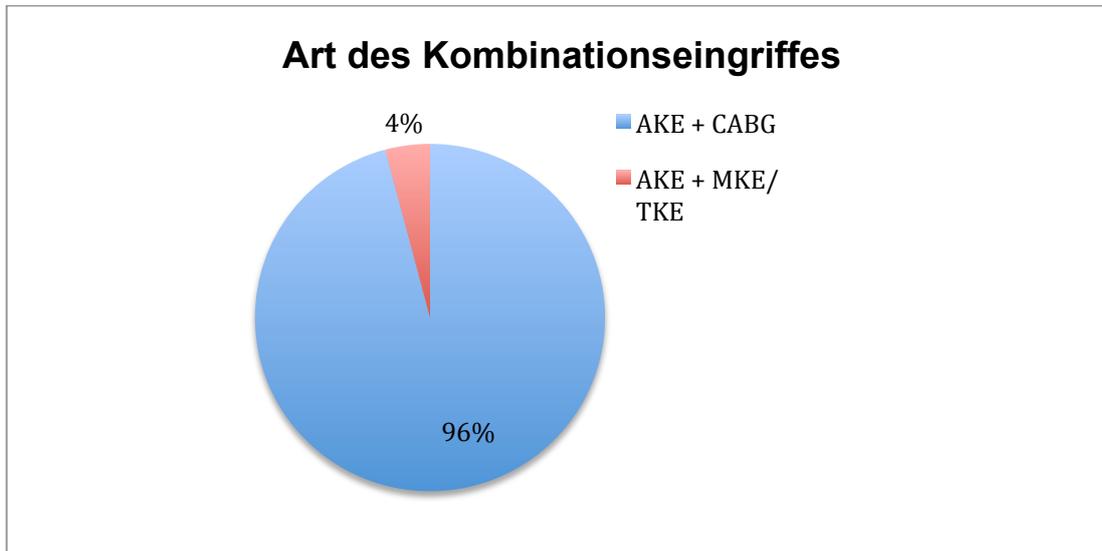
Nach der demographischen Betrachtung des Gesamtkollektivs erfolgt nun die deskriptive Darstellung des Gesamtkollektivs in mehreren Untergruppen. Das Hauptaugenmerk wird dabei auf die Art des operativen Eingriffes gelegt. Hierbei unterscheiden wir im Wesentlichen zwischen Kombinations- und Nicht-Kombinations-Eingriff. Letztere beschreibt einen isolierten Aortenklappenersatz (iAKE) und wurde bei 357 Patienten (49% des Gesamtkollektivs) durchgeführt.

Abbildung 2.6 : Art des Eingriffes



Die Kombinationseingriffe lassen sich in zwei Untergruppen aufteilen. Zum einen die Gruppe der Patienten mit einer Aortenklappenoperation kombiniert mit einer Bypass-Operation und zum anderen die Gruppe der Patienten mit einer anderen Kombinations-Operation. Dabei handelte es sich entweder um ein Mitralklappen- oder Trikuspidalklappenersatz. Die Kombinations-Operation aus Aortenklappenersatz und Bypass (AKE + CABG) macht insgesamt 96% (349 Patienten) der Kombinationseingriffe aus. Sie eignet sich daher für den direkten Vergleich mit den isolierten Eingriffen. Folglich entfällt im Folgenden ein Vergleich mit der Gruppe der Kombinations-Operation bestehend aus Aortenklappenersatz und Mitralklappen- oder Trikuspidalklappenersatz (15 Patienten).

Abbildung 2.7 : Art des Kombinationseingriffes



### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Auswertung der präoperativen Patientendaten

Die nachfolgende Tabelle veranschaulicht die präoperativen Parameter der beiden Vergleichskollektive.

Tabelle 3.1 : Demographische Parameter isolierter AKE vs. AKE mit CABG

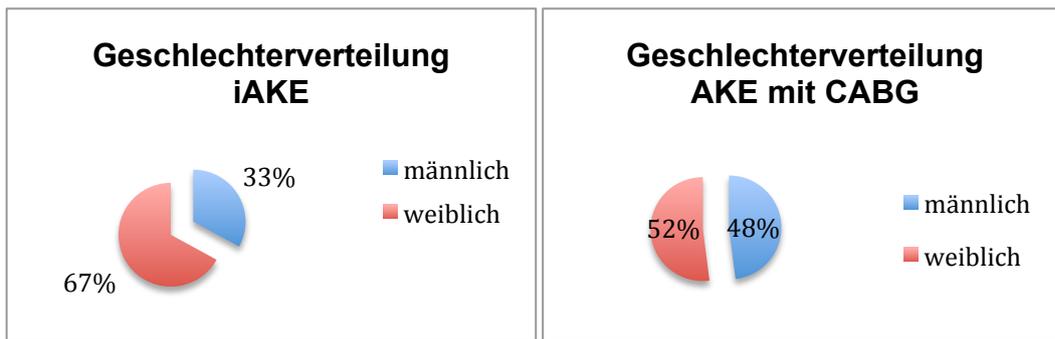
	Isolierter AKE N=357	AKE mit CABG N=349	p-Wert
Alter bei Operation (Jahre)	83+/-2	83+/-3	p = 0.615
m/w Geschlecht (%)	35/65	48/52	<b>p &lt; 0.001</b>
Body Mass Index	25.66+/-4.29	25.82+/-3.74	p = 0.595
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion in %:			<b>p = 0.03</b>
LVEF: >50% (%)	53.8	46.4	
LVEF: 30-50% (%)	28.9	37.0	

LVEF: < 30 % (%)	17.3	16.6	
Serum-Kreatinin	1.19+/-0.57	1.21+/- 0.45	p = 0.667
Dialyse vor Operation (%)	0.6	0.3	p = 0.623
Vorherige Herzoperation (%)	9.8	8.3	p = 0.469
Herzinsuffizienz (%):			p = 0.110
NYHA I	3.8	3.2	
NYHA II	22.5	17.0	
NYHA III	59.5	69.5	
NYHA IV	11.8	8.6	
Myokardinfarkt (%)	13.7	23.1	p = 0.067
Diabetes mellitus (%)	24.9	25.5	p = 0.593
Arterielle Hypertonie (%)	78.6	79.4	p = 0.841
Vorhofflimmern (%)	20.5	18.6	p = 0.567
Aortenvitium (%):			
Stenose	94.3	95.8	p = 0.476
Insuffizienz	56.1	52.4	p = 0.377
Kombiniert	51.6	48.5	p = 0.469
KHK (%)	25.3	85.3	<b>p &lt; 0.001</b>
Schlaganfall (%)	5.1	5.9	p = 0.736
pAVK (%)	8.6	11.5	p = 0.231
EuroSCORE I	9.23 +/- 2.88	11.49 +/- 2.86	<b>p &lt; 0.001</b>

p < 0.05 = Signifikanz

Der erste präoperative Unterschied zwischen den beiden Subkollektiven mit möglichen Auswirkungen auf das Ergebnis gibt es bei der Geschlechter-Verteilung. Während bei der isolierten Aortenklappenoperation (iAKE) die Verteilung mit 65% stark zugunsten der weiblichen Patienten tendiert, verhält sich die Geschlechter-Verteilung bei der Kombinations-Operation (AKE/CABG) nahezu ausgeglichen 48:52 (m/w).

Abbildung 3.1 : Geschlechterverteilung



Die präoperativ gemessene linksventrikuläre Ejektionsfraktion verdeutlicht ebenso einen signifikanten Unterschied ( $p = 0.03$ ). Diese ist bei Patienten mit einem Kombinationseingriff deutlich eingeschränkter.

Bei den präoperativen Komorbiditäten der Patienten zeigt die koronare Herzkrankheit den größten Unterschied ( $p < 0.001$ ). Rund 84% der Patienten mit einer Kombinations-Operation (AKE mit CABG) litten an einer Erkrankung der Koronarien. Im Gegenteil dazu sind lediglich 17,9% der isoliert an der Aortenklappe operierten Patienten betroffen. In gleicher Weise ist auch die Häufigkeit eines präoperativ stattgehabten Herzinfarktes bei den AKE/CABG-Patienten erhöht. Jedoch besteht hier keine statistische Signifikanz ( $p = 0.067$ ).

Abbildung 3.2 : Myokardinfarkt

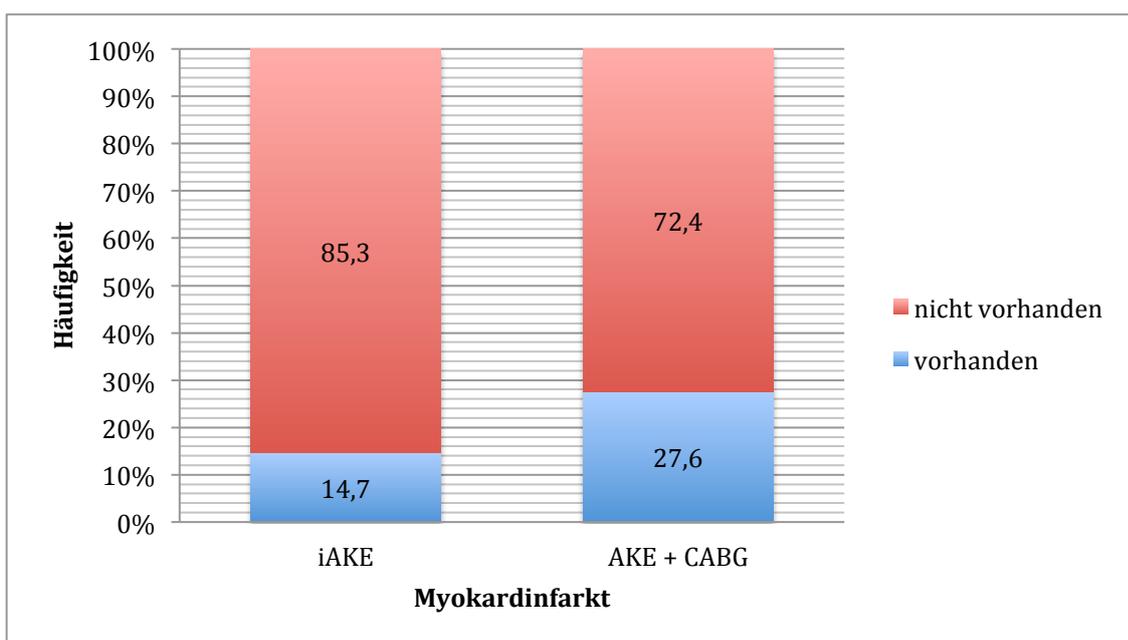
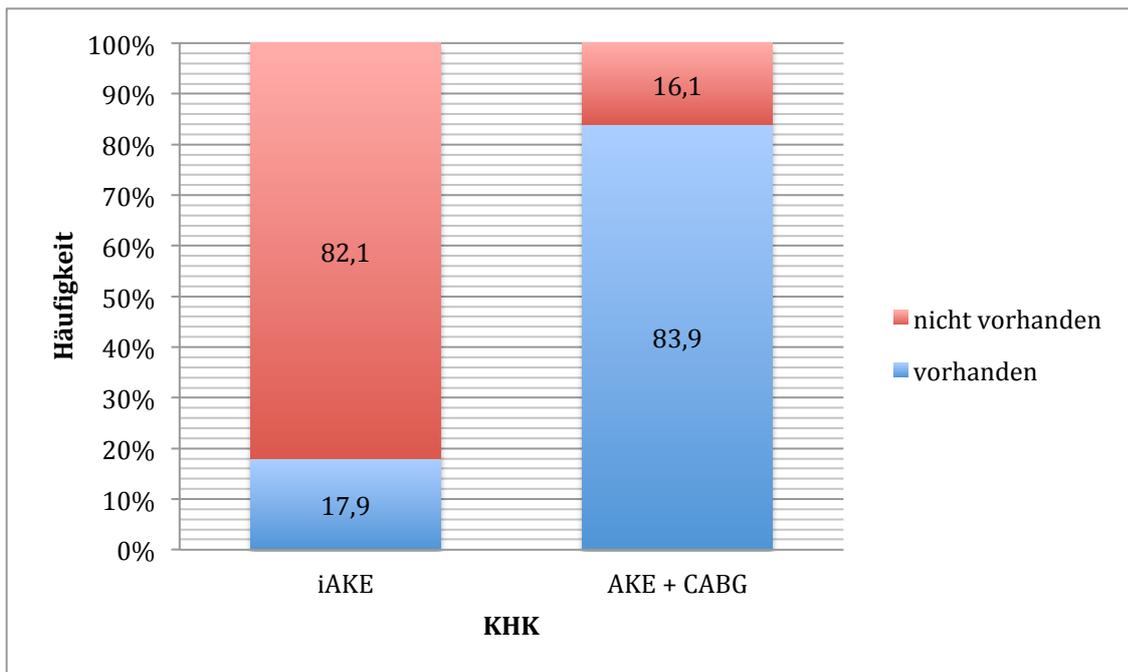


Abbildung 3.3 : KHK



Bei der Bestimmung des operativen Risikos wurde der additive ‚EuroSCORE I‘ berechnet. Für jeden präoperativen Risikofaktor werden den Patienten Score-Punkte gegeben. Die Summe der Score-Punkte ergibt dann das ungefähre Risiko des Patienten innerhalb von 30 Tagen nach einer herzchirurgischen Operation zu versterben [36,37,39]. Der additive EuroSCORE prognostiziert ein signifikant höheres Risiko der 30-Tages-Sterblichkeit bei den Patienten mit einem Kombinationseingriff ( $p < 0.001$ ).

### 3.2. Auswertung der perioperativen Patientendaten

Wichtige operative Daten der Implantation wie die Verteilung der implantierten Prothesengrößen, die OP-Zeit, die Bypass-Zeit und die Aortenabklemmzeit sind in der Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 3.2. : Perioperative Daten isolierter AKE und AKE mit CABG

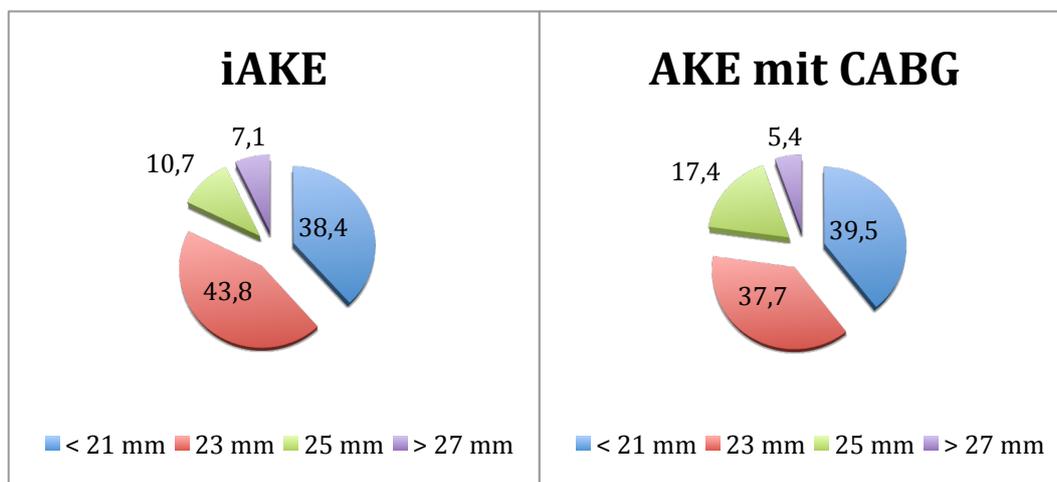
	Isolierter AKE	AKE mit CABG	p-Wert
	N=357	N=349	

Implantierte Klappengröße (%)			p = 0.457
≤ 21 mm	38.5	39.6	
23 mm	43.3	38.4	
25 mm	11.7	16.9	
> 27 mm	7.0	5.2	
Aortenabklemmzeit (min.)	63 +/-49	86 +/-22	<b>p &lt; 0.001</b>
Bypass-Zeit (min.)	88 +/-44	123 +/-39	<b>p &lt; 0.001</b>
Operationsdauer (min.)	177 +/-61	229 +/-63	<b>p &lt; 0.001</b>

p < 0.05 = Signifikanz

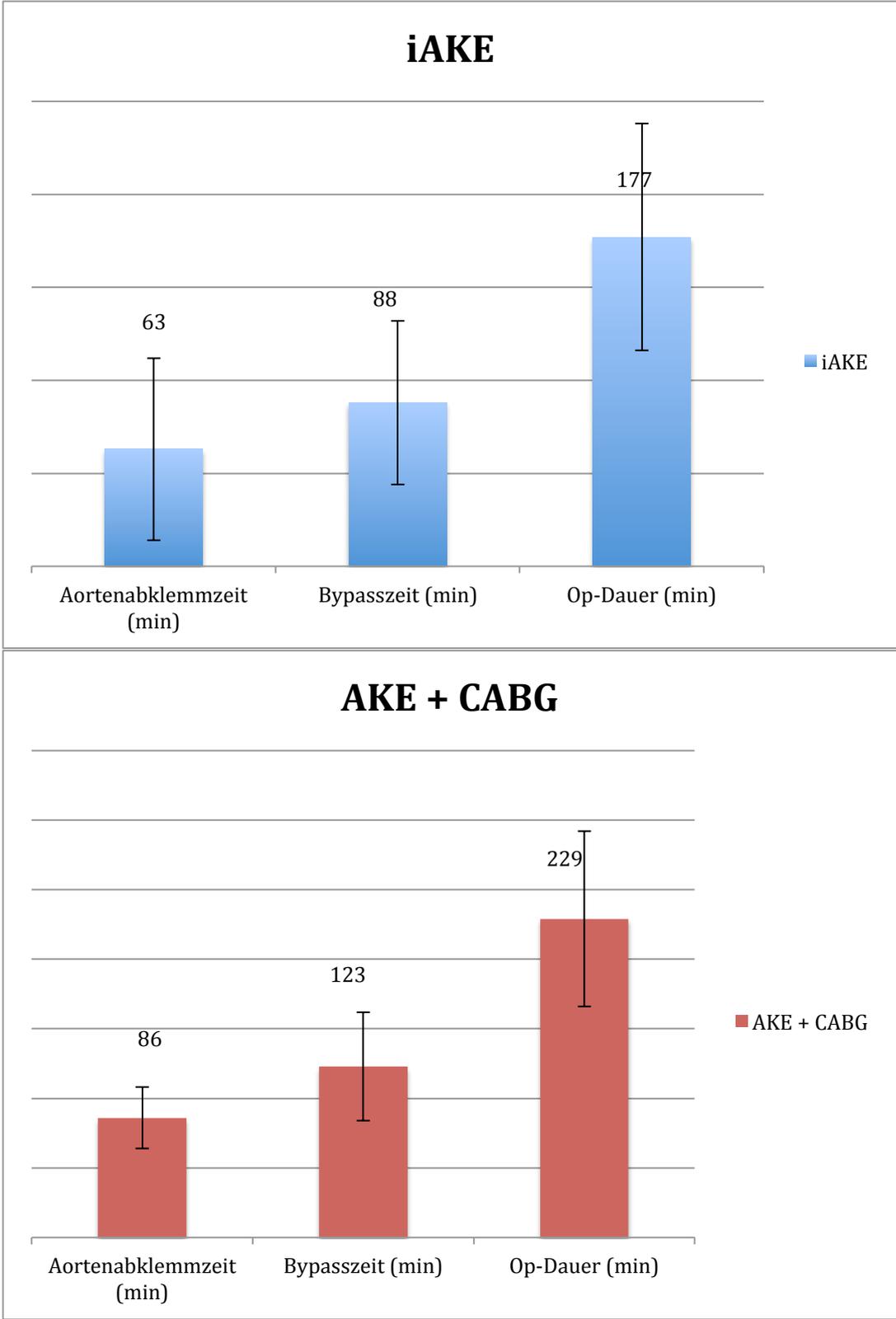
Die prozentuale Verteilung der implantierten Klappengröße ist sowohl bei beim isolierten Aortenklappenersatz als auch beim Kombinationseingriff ähnlich. Es besteht kein signifikanter Unterschied innerhalb der beiden Kollektive und es kann diesbezüglich von gleichen operativen und risikobeeinflussenden Bedingungen ausgegangen werden.

Abbildung 3.4 : Klappengröße



Hinsichtlich der perioperativen Zeiten lassen sich folgende Unterschiede feststellen: Die reine Operationsdauer ist bei den isolierten Eingriffen im Schnitt um 52 Minuten kürzer als bei den Kombinationseingriffen. Gleichsam sind auch sowohl die Bypasszeit als auch die Aortenabklemmzeit bei den isolierten Eingriffe deutlich kürzer. Hierbei zeigen sich bei allen drei Parametern. Es herrscht ein signifikanter Unterschied (p < 0.001) zwischen den beiden Kollektiven.

Abbildung 3.5 : Perioperativen Zeiten



### 3.3. Auswertung der frühpostoperativen Patientendaten

Tabelle 3 veranschaulicht die 30-Tages-Sterblichkeit, mögliche früh-postoperativ aufgetretene Komplikationen, sowie die Zeit des Krankenhaus- beziehungsweise Intensivaufenthaltes der Patienten.

Als signifikanter Unterschied ist hierbei der frühpostoperative Herzinfarkt zu betrachten ( $p = 0.038$ ). Diese Komplikation erweist sich bei den Patienten mit einem Kombinationseingriff als ein erhöhtes frühpostoperatives Risiko (2,3%).

Die Dauer des postoperativen Aufenthaltes auf einer Intensivstation zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0.023$ ) zugunsten der Patienten mit den isolierten Eingriffen.

Interessanterweise verdeutlicht sich hier kein signifikanter Unterschied der beiden Patientenkollektiven hinsichtlich der 30-Tage-Sterblichkeit ( $p = 0.439$ ), obwohl in den präoperativen Daten (Berechnung des ‚EuroSCORE I‘) das Risiko der ACB+CABG Gruppe als höher einzuschätzen war.

Tabelle 3.3: frühpostoperative Daten nach Implantation der Freestyle® Aortenklappe

	Isolierter AKE N=357	AKE mit CABG N=349	p-Wert
30-Tages-Sterblichkeit (%)	10.7	13.4	$p = 0.439$
Reoperation (%)	8.7	9.5	$p = 0.792$
Schlaganfall (%)	1.7	2.0	$p = 1.00$
Herzinfarkt (%)	0.3	2.3	<b><math>p = 0.038</math></b>
Akutes Nierenversagen (%)	10.7	13.7	$p = 0.280$
Reintubation (%)	8.8	10.8	$P = 0.395$
Reanimation (%)	4.4	6.9	$P = 0.208$
Intensivstation-Aufenthalt (Tage)	8.8 +/- 10.4	9.4 +/- 9.5	<b><math>p = 0.023</math></b>
Krankenhaus-Aufenthalt (Tage)	12+/-11	12+/-15	$p = 0.361$

$p < 0.05 =$  Signifikanz

### 3.4. Auswertung der spätpostoperativen Parameter

Bei der Auswertung der spätpostoperativen Parameter und auch bei der Auswertung der Lebensqualität muss bedacht werden, dass lediglich 124 der über 80-jährigen Patienten den Fragebogen vollständig beantwortet zurück gesandt haben. Dies hat zur Folge, dass die Anzahl der Patienten in den nachfolgenden Analysen variiert. Der niedrige Rücklauf der Fragebögen kann mehrere Gründe haben: Zum einem ist er mit der Tatsache zu erklären, dass viele Patienten aufgrund ihres hohen Alters im Laufe des Follow-Up verstorben sind. Zum anderen schickten uns viele Patienten einen unvollständigen beziehungsweise nur teilweise ausgefüllten Fragebogen zurück, welcher im Sinne der Erstellung eines kompletten NHP-Profiles nicht verwendet werden konnte.

Folgende Tabelle veranschaulicht die prozentuale Verteilung möglicher postoperativer Komplikationen. Die Klappeninsuffizienz und der paravalvuläre Leck sind die einzigen Parameter, die häufiger in der Gruppe des isolierten AKE auftreten. Der direkte Vergleich dieser beiden Kollektive zeigt im 16 Jahres Follow-Up bei keinem der Langzeit-Parameter nach der Operation einen statistisch signifikanten Unterschied.

Tabelle 3.4 : Spätpostoperative Daten

Parameter	Isolierter AKE	AKE mit CABG	p-Wert
Thromboembolie (%)	0.0	1.1	p = 0.470
Schlaganfall (%)	0.0	1.1	p = 0.470
Herzinfarkt (%)	1.0	2.2	p = 0.611
Klappeninsuffizienz (%)	0.8	0.0	p = 0.249
Paravalvuläres Leck (%)	0.8	0.0	p = 0.249
Blutungsereignisse (%)	2.0	7.6	p = 0.089
Reoperation (%)	0.3	1.1	p = 0.212
Endokarditis (%)	1.0	2.2	p = 0.606
Orale Antikoagulation (%)	24.3	22.3	P = 0.866

p < 0.05 = Signifikanz

Die Tabelle 3.5 zeigt einen Vergleich der Langzeit-Sterblichkeit der beiden Gruppen. Hier ist auffällig, dass die Gruppe des isolierten AKE zu allen drei Beobachtungszeitpunkten eine geringere Sterblichkeitsrate aufweist.

Tabelle 3.5 : Langzeitüberlebensraten

	Isolierter AKE	AKE und CABG
5-Jahres-Überlebensrate (%)	58.1+/-2.8	55.1+/-3.0
10-Jahres-Überlebensrate (%)	22.5+/-3.5	21.1+/-3.6
15-Jahres-Überlebensrate (%)	9.1+/-4.4	6.1+/-3.5

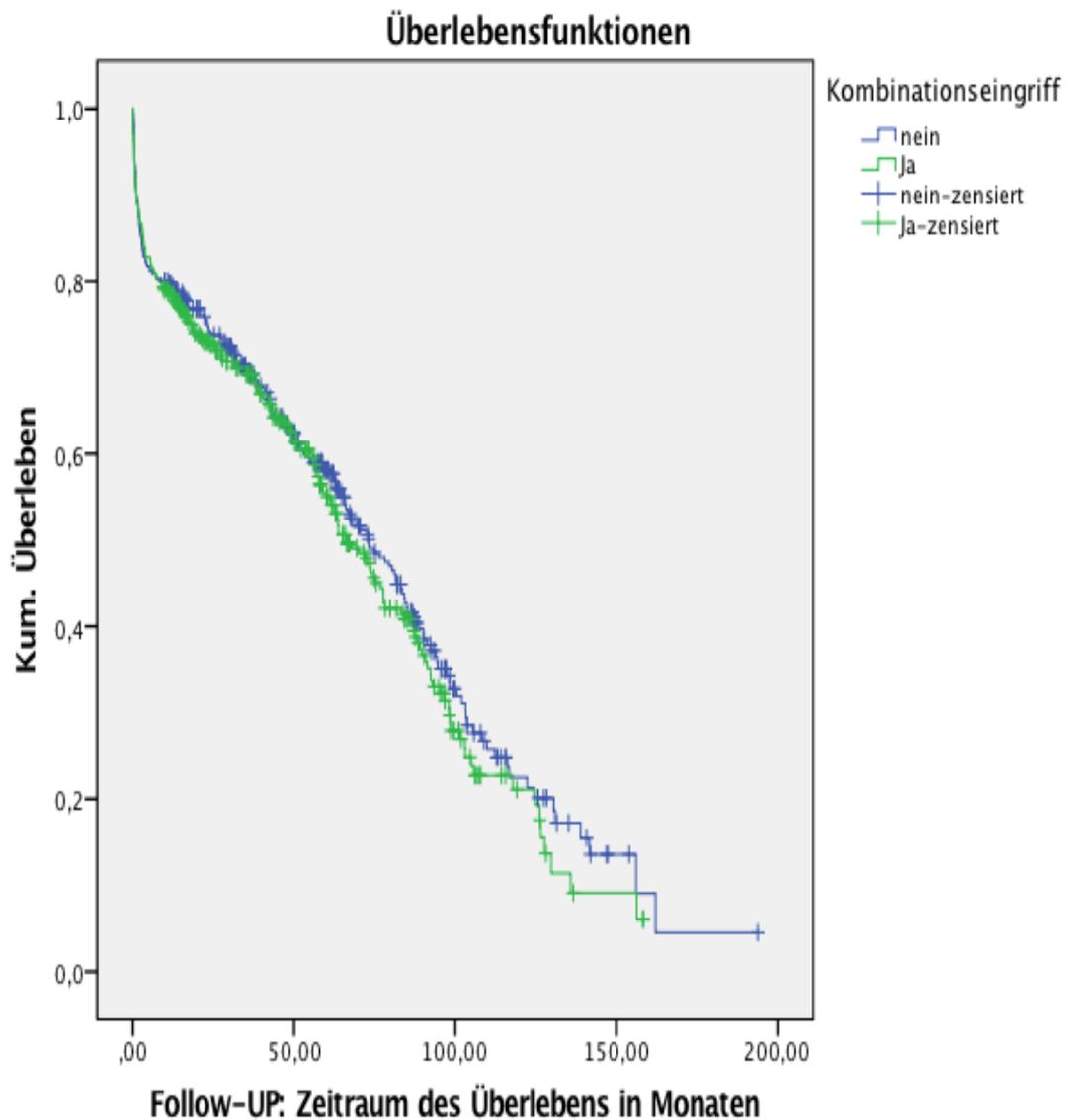
### 3.5. Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier

Eine Bewertung des Überlebens über die gesamte Beobachtungszeit lässt sich am besten anhand einer Kaplan-Meier-Überlebensanalyse durchführen. Diese dient zum Schätzen der Wahrscheinlichkeit ob bei einem Patienten ein bestimmtes Ereignis innerhalb eines Zeitintervalls nicht eintritt [38]. Anhand der Kaplan-Meier-Kurve lassen sich problemlos spezielle Überlebensraten ablesen.

#### 3.5.1. Überlebensanalyse: isolierter AKE und kombinierter AKE

Das Gesamtüberleben der beiden Kollektive stellt sich in einer Kaplan-Meier-Grafik wie folgt dar:

Abbildung 3.6 : Überlebensgrafik nach Kaplan-Meier



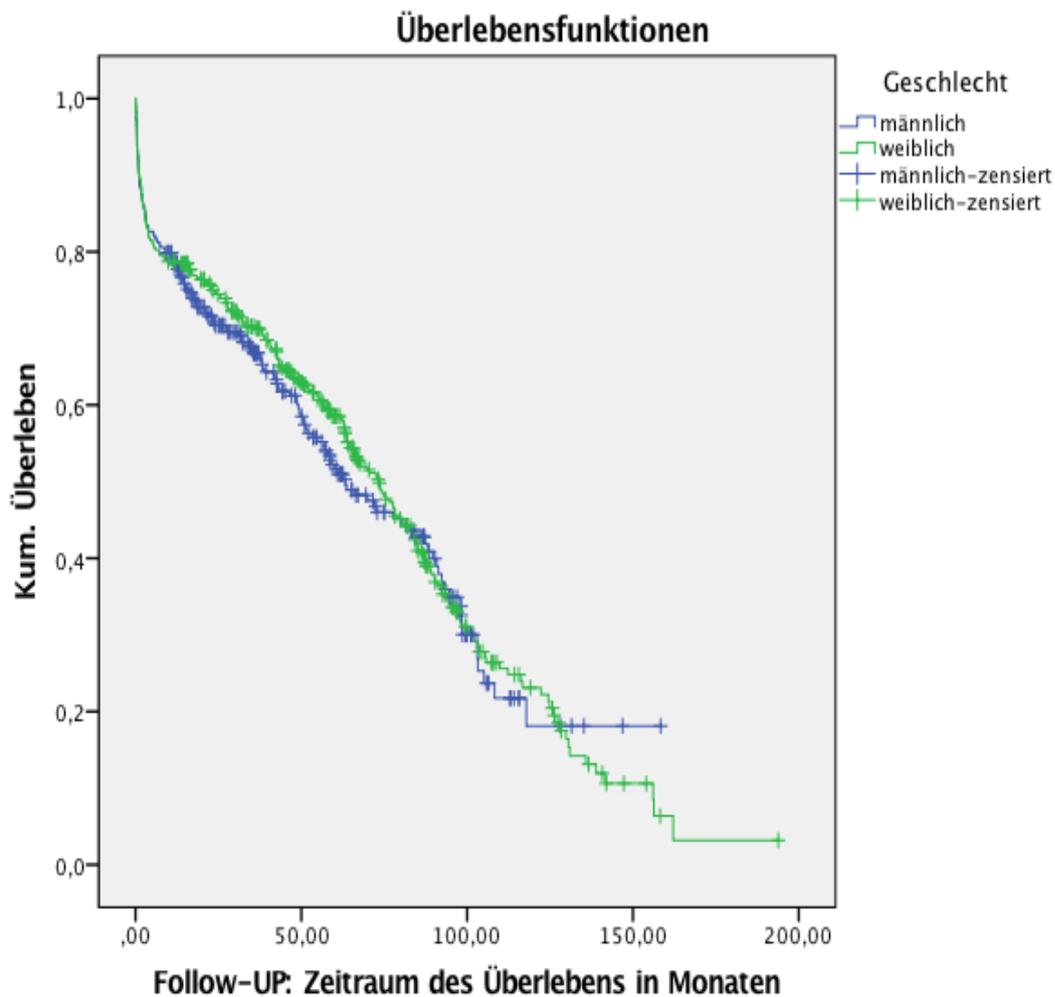
(die kleinen Striche an den Kurven markieren das Ausscheiden eines Patienten aus der Beobachtung wegen Todesfall oder Erreichen des Follow-Up Endes)  
 $p < 0.05$  = Signifikanz

Die Abbildung verdeutlicht den nahezu identischen Verlauf der beiden Kurven. Es zeigt sich insbesondere eine erhöhte Konzentration der Sterblichkeit beider Gruppen in den ersten beiden postoperativen Jahren. Im Langzeitüberleben lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven ausmachen ( $p = 0.398$ ).

### 3.5.2. Überlebensanalyse: Mann und Frau

Gleichsam lässt sich die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse auch geschlechterspezifisch durchführen:

Abbildung 3.7 : Überlebensgrafik nach Kaplan-Meier



(die kleinen Striche an den Kurven markieren das Ausscheiden eines Patienten aus der Beobachtung wegen Todesfall oder Erreichen des Follow-Up Endes)  
 $p < 0.05 =$  Signifikanz

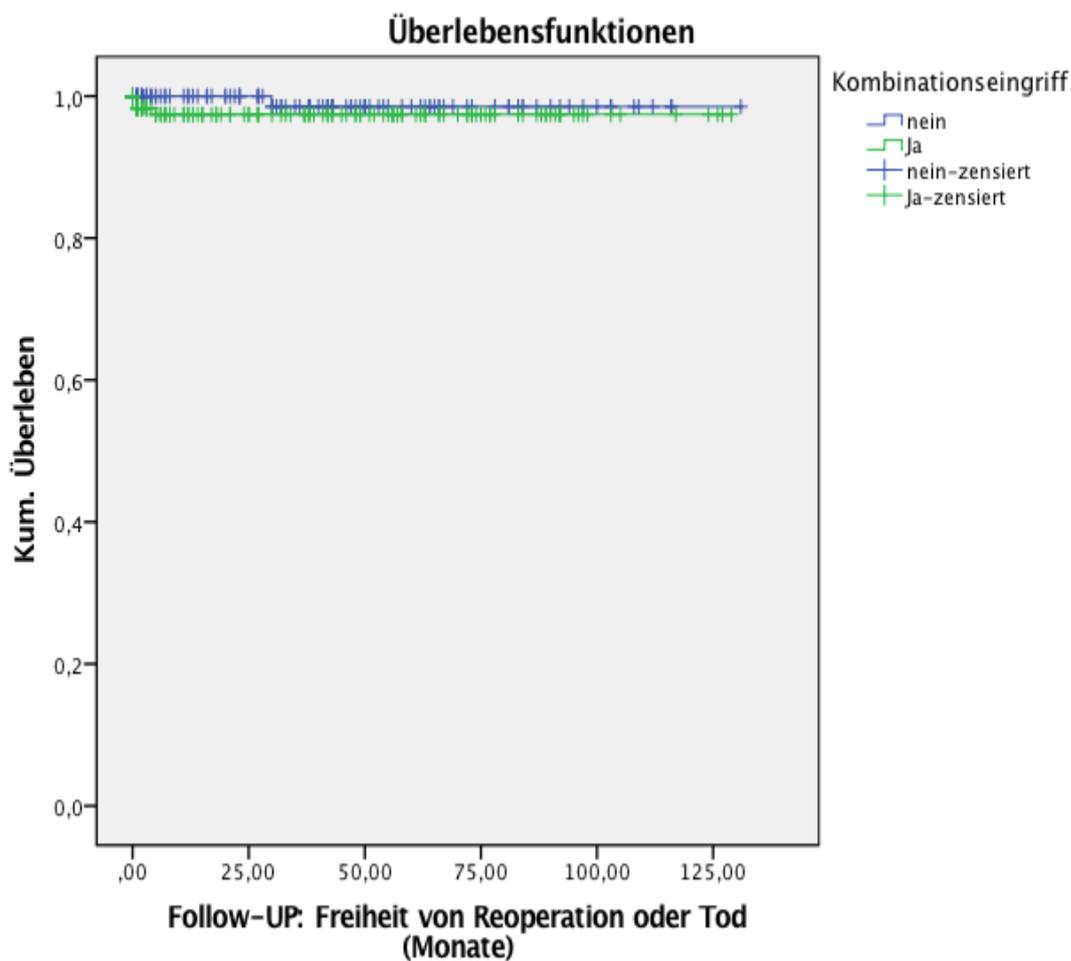
Auch hier zeigt die obige Abbildung bei beiden Kurven einen ähnlichen Verlauf. Hierbei errechnen sich ebenfalls im Langzeitüberleben keine signifikanten Unterschiede zwischen Mann und Frau ( $p = 0.641$ ).

### 3.6. Reoperationsanalyse nach Kaplan-Meier

Bei der Reoperationsanalyse wird die ‚Freiheit von Reoperation‘ untersucht. Diese beschreibt, bis zu welchem Zeitpunkt bei einem Patienten keine Reoperation erfolgt ist. Analog zur Überlebensanalyse wird diese nach Kaplan-Meier durchgeführt und in einer Abbildung dargestellt.

#### 3.6.1. Reoperationsanalyse: isolierter AKE und kombinierter AKE

Abbildung 3.8 : Reoperationsgrafik nach Kaplan-Meier



(die kleinen Striche an den Kurven markieren das Ausscheiden eines Patienten aus der Beobachtung wegen Reoperation oder Erreichen des Follow-Up Endes)

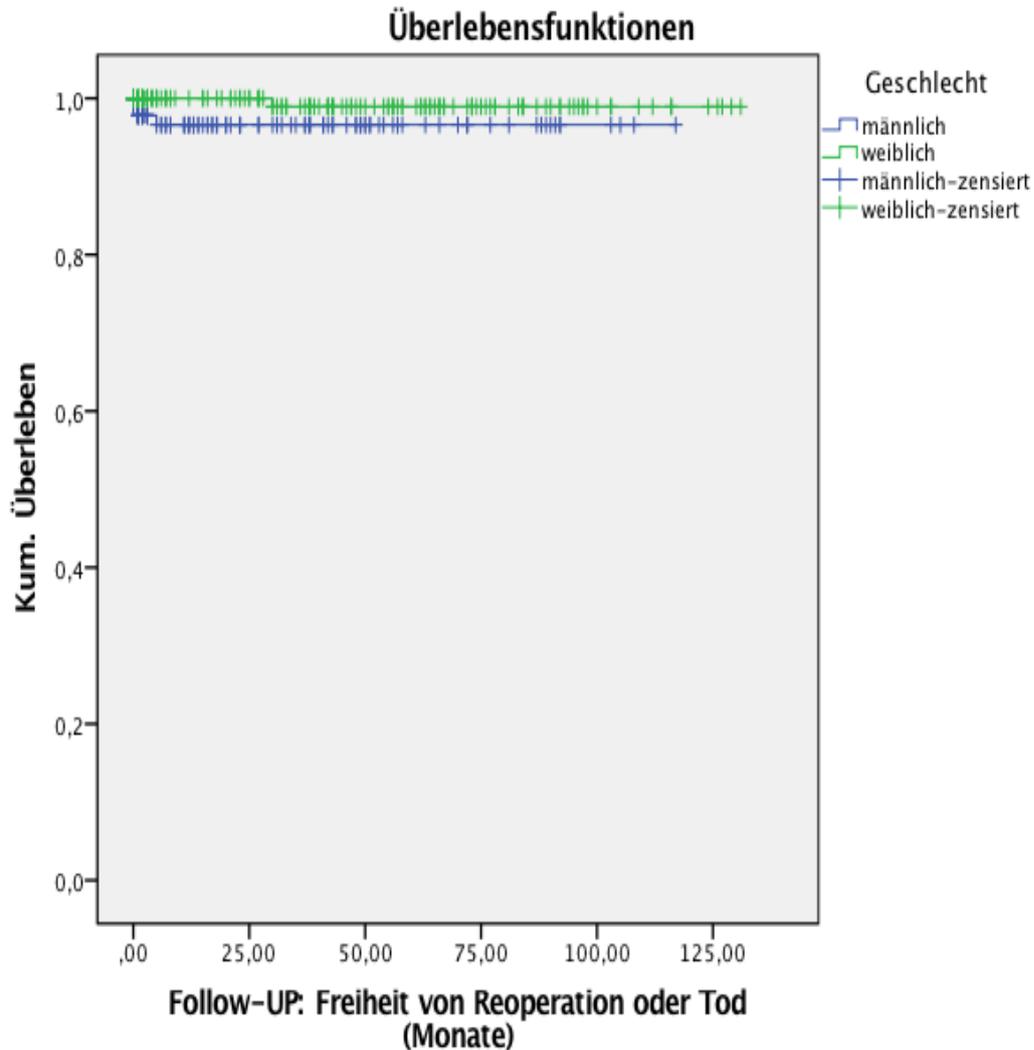
$p < 0.05$  = Signifikanz

Der kongruente Verlauf der Grafen lässt bereits vermuten, dass keine großen Unterschiede bei der Reoperationsanalyse zwischen isolierter AKE und AKE/CABG vorliegen ( $p = 0.21$ ).

### 3.6.2. Reoperationsanalyse: Mann und Frau

Beim geschlechterspezifischen Vergleich zeigt die statistische Analyse ebenfalls keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven ( $p = 0.057$ ).

Abbildung 3.9 : Reoperationsgrafik nach Kaplan-Meier



(die kleinen Striche an den Kurven markieren das Ausscheiden eines Patienten aus der Beobachtung wegen Todesfall oder Erreichen des Follow-Up Endes)  
 $p < 0.05$  = Signifikanz

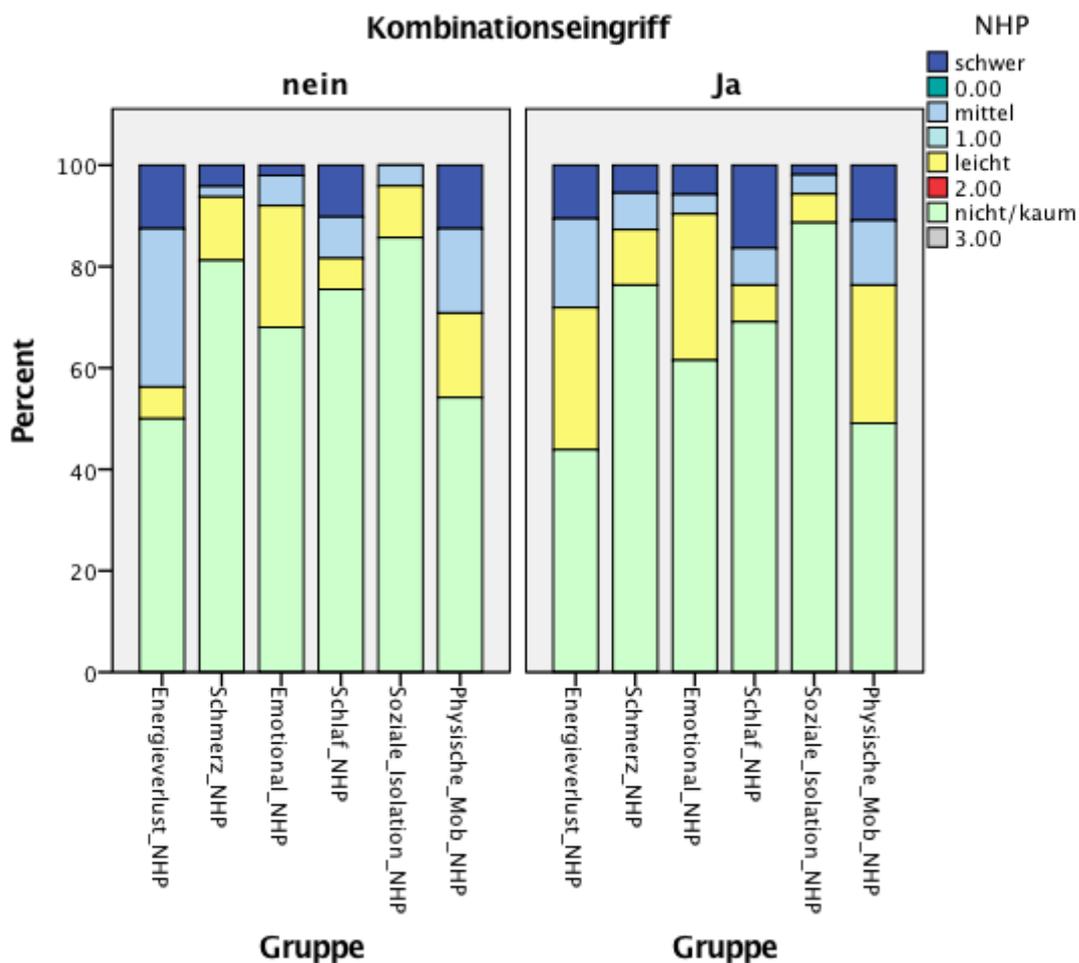
### 3.7. Auswertung der Lebensqualität

Zur Einschätzung des Langzeit-Outcome der Lebensqualität erhielten die Patienten im Anschreiben den NHP-Fragebogen (Nottingham Health Profile) sowie zwei spezifische, sich auf Depression beziehende, Fragen des Lahrer Fragebogens.

#### 3.7.1. Auswertung des NHP-Fragebogens

Die Abbildung zeigt eine vergleichbare Lebensqualität zwischen den Kollektiven isolierter AKE und AKE/CABG. Der Bereich „Energieverlust“ zeigt in der Gruppe der Patienten mit Kombinationseingriff deutlich stärkere Einschränkungen der Lebensqualität ( $p = 0.027$ ).

Abbildung 3.10 : Auswertung des NHP-Fragebogens

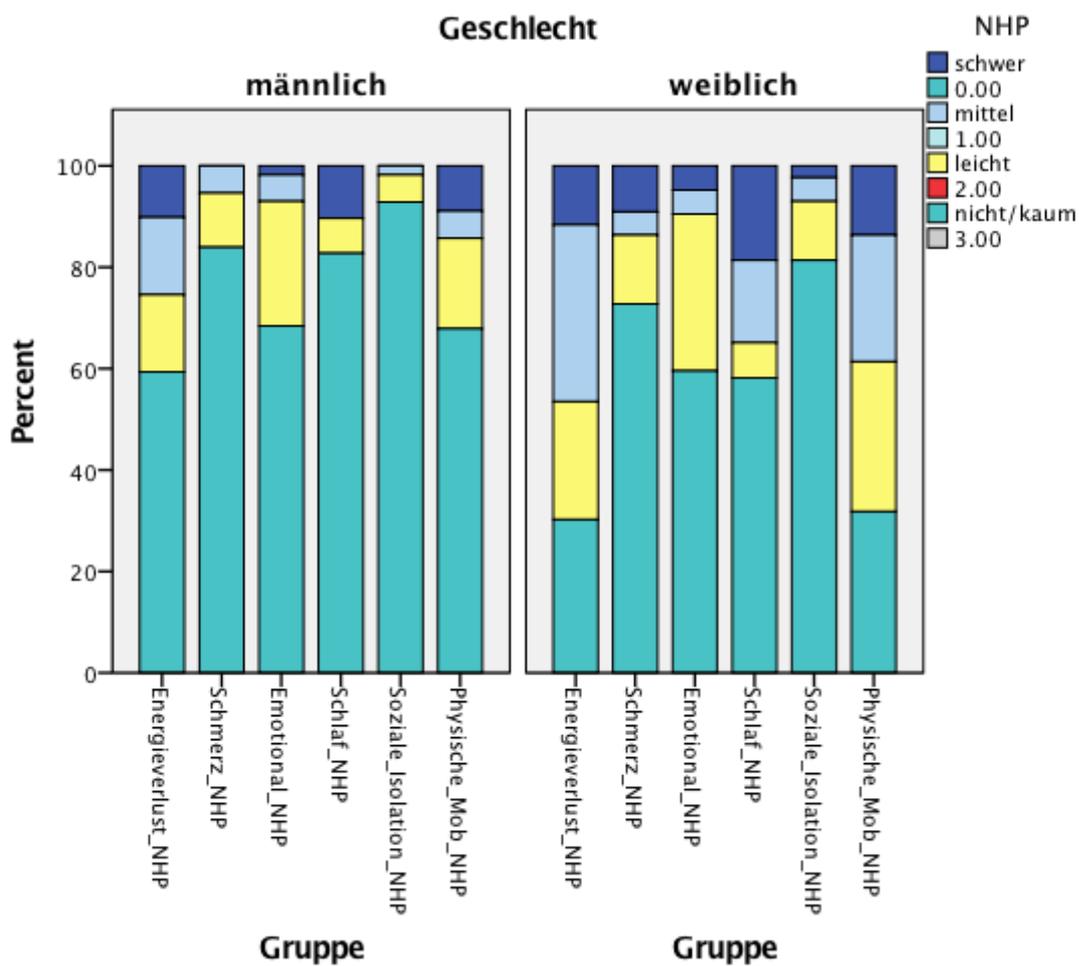


n = 105

**Energie**  $p = 0.027$ ; **Schmerz**  $p = 0.650$ ; **Emotional**  $p = 0.67$ ; **Schlaf**  $p = 0.812$ ; **Sozial**  $p = 0.653$ ; **Physische Mobilität**  $p = 0.62$

Bei der Betrachtung des geschlechterspezifischen Vergleiches zeigt die unten stehende Grafik einige signifikante Unterschiede. Die Lebensqualität des weiblichen Kollektivs ist in den Bereichen Energie ( $p = 0.024$ ), Schlaf ( $p = 0.005$ ) und auch Physische Mobilität ( $p = 0.002$ ) deutlich eingeschränkter als die des männlichen Vergleichskollektivs.

Abbildung 3.11 : Auswertung des NHP-Fragebogens



n = 105

**Energie**  $p = 0.024$ ; **Schmerz**  $p = 0.128$ ; **Emotional**  $p = 0.707$ ; **Schlaf**  $p = 0.005$ ; **Sozial**  $p = 0.320$ ; **Physische Mobilität**  $p = 0.002$

### 3.7.2. Auswertung des Depressionsscreenings

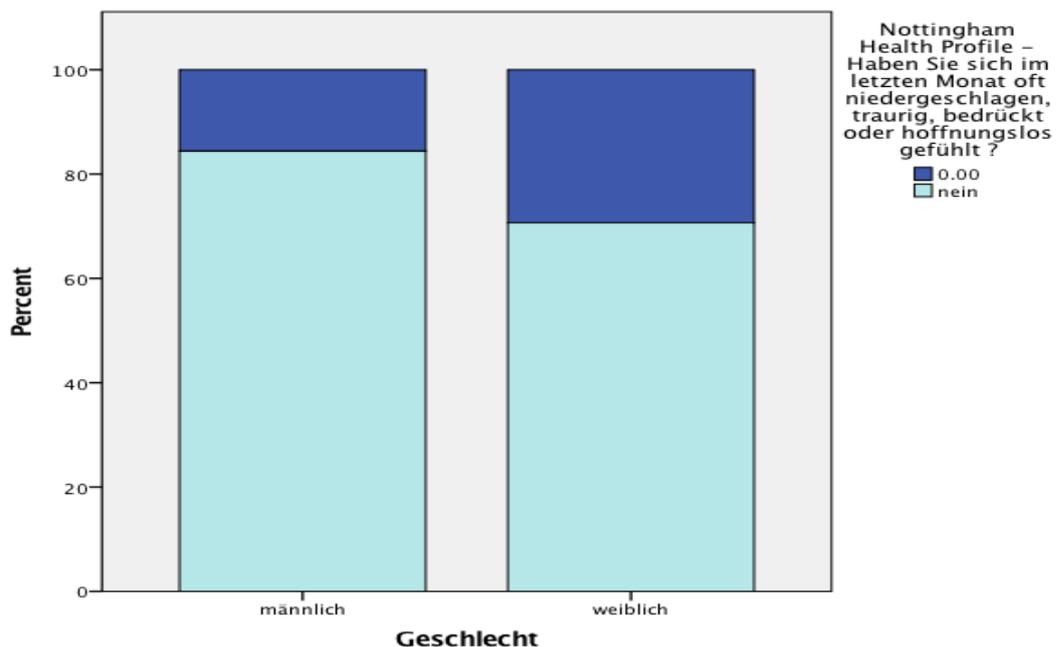
Zur Erstellung eines Depressionsprofils wurden den Patienten im Fragebogen folgende Fragen gestellt:

1. Frage: „Haben Sie sich im letzten Monat oft niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder hoffnungslos gefühlt?“
2. Frage: „Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Interesse und Lust an Dingen, die Sie sonst gerne tun?“

#### Beantwortungsergebnisse nach Geschlecht:

##### Frage 1

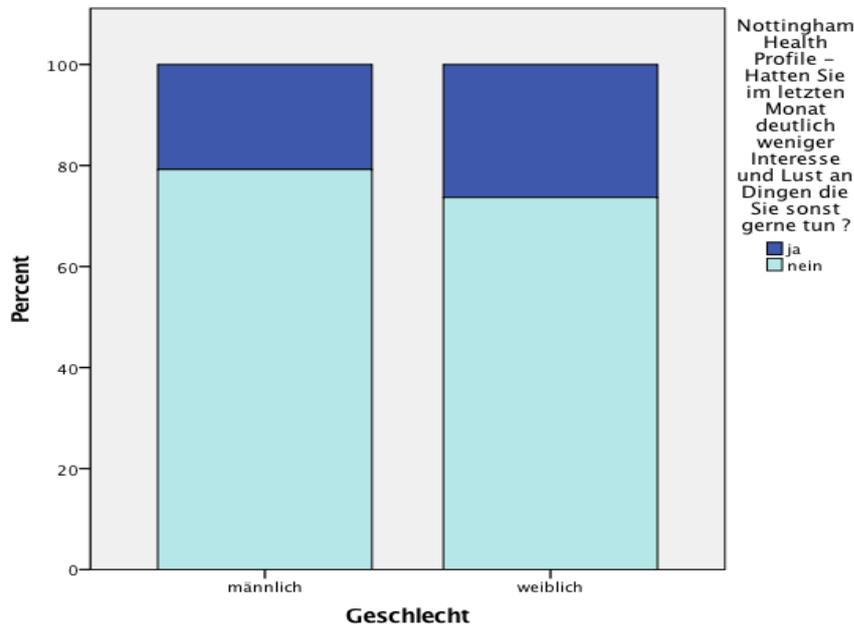
Abbildung 3.12 : Auswertung der ersten Frage des Depressionsscreenings



n = 157; p = 0.052

## Frage 2

Abbildung 3.13 : Auswertung der zweiten Frage des Depressionsscreenings



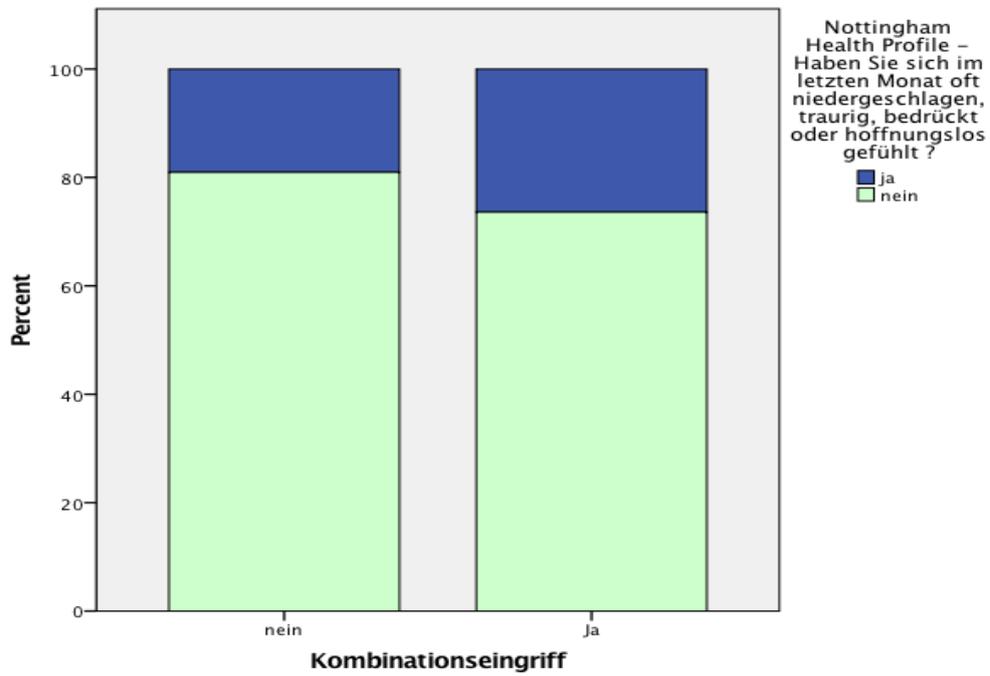
n = 157; p = 0.451

Das weibliche Geschlecht beantwortete beide Fragen mit einem höheren prozentualen Anteil mit ‚Ja‘. Jedoch zeigen die Ergebnisse des Depressionsscreenings im Lehrer Fragebogen keine signifikanten geschlechterspezifischen Unterschiede (p = 0.052 und p = 0.451). Ebenso fällt das Ergebnis des Depressionsscreening bei isolierter AKE und Kombiniertes AKE aus (p = 0.337 und p = 0.347), die aus den nachfolgenden Abbildungen zu entnehmen sind

### Beantwortungsergebnisse nach Kombinationseingriff

### Frage 1

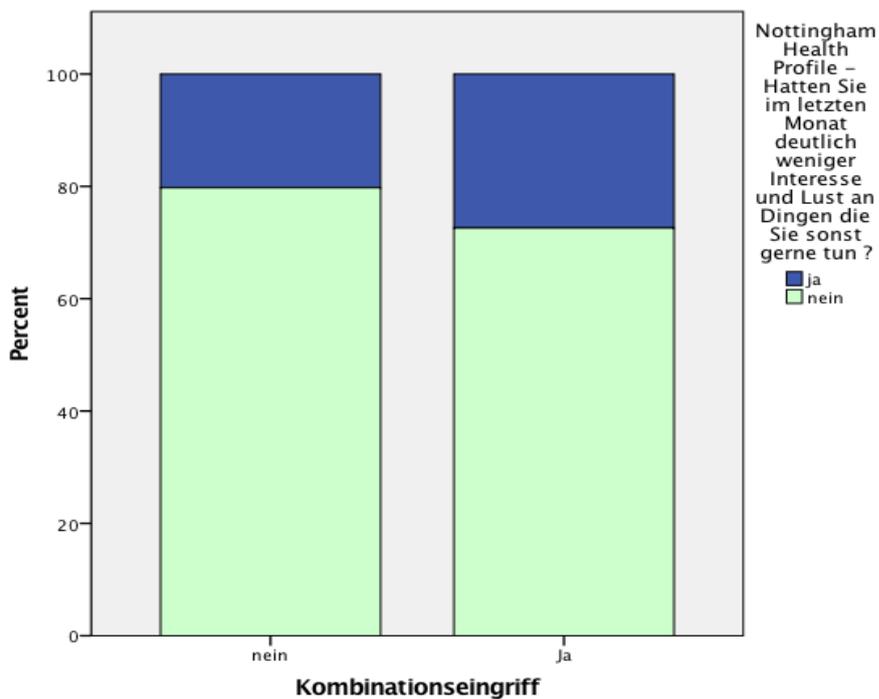
Abbildung 3.14 : Auswertung der ersten Frage des Depressionsscreenings



n = 157; p = 0.337

### Frage 2

Abbildung 3.15 : Auswertung der zweiten Frage des Depressionsscreenings

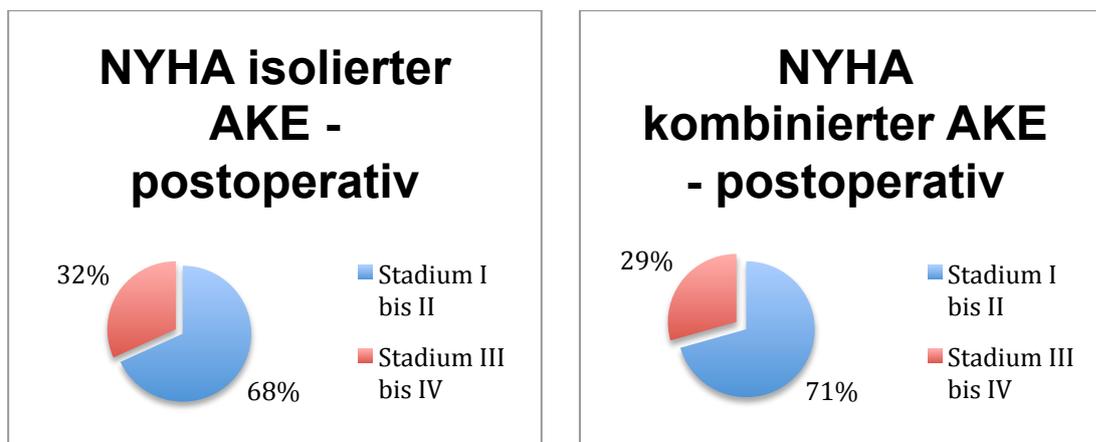


n = 157; p = 0.347

### 3.8. Auswertung der NYHA-Stadien

Die beiden folgenden Abbildungen zeigen die postoperative Verteilung der NYHA-Stadien der Patienten bei isoliertem AKE und bei kombiniertem AKE. Bei der groben Unterteilung in NYHA I + II und NYHA III + IV fällt auf, dass die Aufteilung der Einschränkungsggrade der beiden Gruppen nahezu identisch ist. Es überwiegt jeweils der Bereich ‚keine bis leichte Einschränkung‘ mit ca. 60-70%.

Abbildung 3.16 : Postoperative NYHA-Stadien (isolierter AKE und kombinierter AKE)



NYHA Stadium I = keine Einschränkung, Stadium II = leichte Einschränkung, Stadium III = starke Einschränkung, Stadium IV = dauerhafte Einschränkung

Einen genauen Überblick über die prozentuale Verteilung der NYHA-Stadien ist der folgenden Tabelle zu entnehmen. Es lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich dieser beiden Gruppen feststellen.

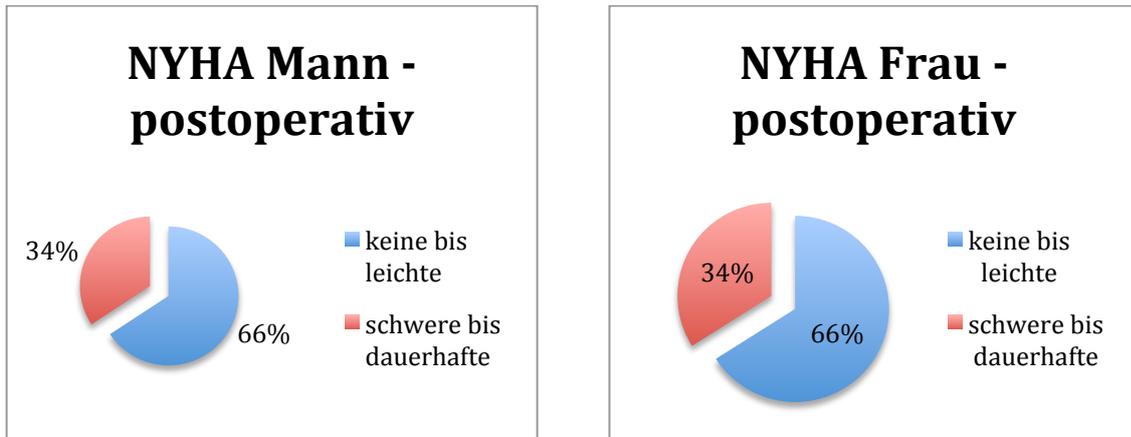
Tabelle 3.6 : Postoperative NYHA-Stadien (isolierter AKE und kombinierter AKE)

Herzinsuffizienz (%)	Isolierter AKE n = 147	AKE und CABG n = 133	p-Wert
NYHA I (%)	23.3	30.2	p = 0.156
NYHA II (%)	44.7	39.8	p = 0.352
NYHA III (%)	24.0	21.7	p = 0.198
NYHA IV (%)	8.0	8.3	p = 0.938

$p < 0.05 = \text{signifikant}$

Ein ähnliches Bild präsentiert ebenfalls die Analyse des geschlechterspezifischen Vergleiches. Auch hier zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede.

Abbildung 3.17 : Postoperative NYHA-Stadien (Mann und Frau)



NYHA Stadium I = keine Einschränkung, Stadium II = leichte Einschränkung, Stadium III = starke Einschränkung, Stadium IV = dauerhafte Einschränkung

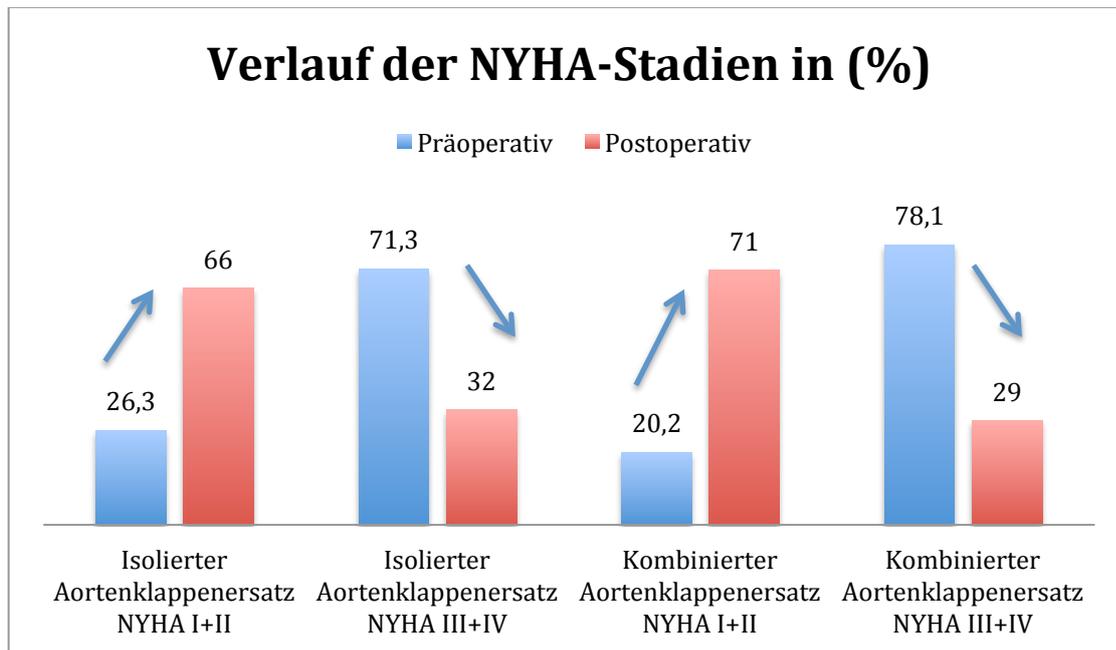
$p < 0.05$  = signifikant

Tabelle 3.7 : Postoperative NYHA-Stadien (Mann und Frau)

	Mann n = 128	Frau n = 148	p-Wert
NYHA I (%)	25.0	25.3	p = 0.819
NYHA II (%)	41.4	40.7	p = 0.798
NYHA III (%)	25.8	26.7	p = 0.867
NYHA IV (%)	7.8	7.3	p = 0.880

Den prä- und postoperativen Verlauf der NYHA-Stadien verdeutlicht die folgende Grafik:

Abbildung 3.18 : Verlauf der NYHA-Stadien



Bei der Analyse dieser Grafik ist festzustellen, dass im Vergleich zu den präoperativen Daten die postoperativen NYHA-Werte sich zugunsten der unteren NYHA Stadien (I und II) gebessert haben. Die Gruppe der starken und dauerhaften Einschränkung (III und IV) unterstreicht diese Verbesserung mit einem deutlichen Rückgang.

Eine nahezu idente Dynamik ist ebenfalls beim geschlechterspezifischen Vergleich festzustellen.

## **4. Diskussion**

Der Goldstandard in der Behandlung der symptomatischen Aortenklappenstenose war lange Zeit unabhängig vom Patientenalter der konventionelle Aortenklappenersatz (AKE). Spätestens seit dem Einzug der TAVI (transcatheter aortic valve implantation) in den Therapiemöglichkeiten ist dies nicht mehr der Fall. Gerade bei hohem Alter und hohem operativem Risiko stellt dieses interventionelle Verfahren eine Alternative zum konventionellen Vorgehen dar.

Bei der Wahl der Aortenklappe (ob mechanisch oder biologisch) fällt die Wahl im Hinblick auf die eindeutige Studienlage insbesondere bei über 80-Jährigen auf den biologischen Aortenklappenersatz, ob nun offen oder katheter-gestützt.

Die aktuelle Datenlage zeigt, dass bei bis zu einem Drittel der AKE-Patienten gleichzeitig eine koronare Herzerkrankung vorliegt [24,25,26]. Dieser Fakt ist entscheidend bei der Wahl der optimalen Therapieoption für Hochrisikopatienten. Hier unterscheidet man zwei verschiedene Herangehensweisen:

Neben der operativen Sanierung (AKE + CABG) besteht die Möglichkeit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) in Kombination mit TAVI.

Die Entscheidung dazu wird zu im Rahmen einer Heart-Team- Konferenz gefällt. Maßgebliche Aspekte, die es dabei zu berücksichtigen gilt, sind unter Anderem der klinische Zustand des Patienten (unter Berücksichtigung der Gebrechlichkeit), das Alter, der logistische EuroScore als Maß für das perioperative Risiko, Komorbiditäten (z.B. KHK, pAVK), die Invasivität des Eingriffes und der Patientenwunsch. Individualisiert wird hierbei für jeden Patienten ein Therapiekonzept erstellt und eine Empfehlung ausgesprochen.

Die Entscheidung, ob der biologische Aortenklappenersatz ungestentet offen-chirurgisch oder mittels Katheter-Technik erfolgt ist von daher eine ganz wesentliche für den Patienten.

Es zeigt sich gerade aufgrund dieser ‚neuen‘ Therapieansätze ein reges Interesse der Fachwelt an der Evaluation der operativen Risiken und der Langzeitergebnisse des isolierten AKE gegenüber dem AKE mit begleitender CABG.

Die koronare Herzerkrankung gilt als die Hauptkomorbidität des Aortenklappenvitiums und macht daher den Vergleich bei diesem Kollektiv maßgeblich.

#### 4.1. Mortalität

Die 30-Tages Mortalität zeigt in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen einem isolierten AKE (10.4%) und AKE mit CABG (13.7%,  $p = 0.439$ ). Die Mortalitätsrate beim isolierten AKE ist jedoch mit 10,4% als hoch und schlechter als vergleichbare Studien zu bewerten [28,29].

In der Literatur wird mehrfach dargestellt, dass der Kombinationseingriff (AKE + CABG) mit einem besonders hohem postoperativem Risiko behaftet ist. Langanay [28] beschreibt diesbezüglich bei 1193 80-jährigen Patienten eine 30-Tage-Mortalität von 9,7% (im Vergleich zu isolierter AKE von 5,6 %). DellAmore [29] berichtet über eine 30-Tages-Mortalität in der AKE-Gruppe gegenüber der AKE+CABG Patienten von 4,3 % gegen 7,2 % ( $p > 0,05$ ). Damit liegen die prozentualen Unterschiede zwischen den beiden Kohorten in unserer Studie mit ca. 3-4 Prozentpunkten Unterschied im internationalen Vergleich.

Mitchell [35] berichtete im Jahr 2012 bei über 80-Jährigen Patienten von einer 30-Tage-Mortalität von 0 % bei isolierter AKE und von 4,8 % bei AKE mit CABG. Im Jahr 2016 publizierte Wang [27] ähnliche Werte. Aus seiner Studie geht ebenfalls eine 30-Tages Mortalitätsrate von 0,0% bei isoliertem AKE und von 6,7% ( $p = 0.015$ ) bei der Kombinationsoperation hervor. Erwähnenswert ist hierbei jedoch, dass in diesen beiden Studien jeweils deutlich kleinere Patientenkollektive beobachtet wurden. Wang [27] zum Beispiel bezieht seine Daten auf 93 AKE und 104 AKE+CABG Patienten. Böning et al. beschreiben hierzu bei 37 AKE+CABG Patienten sogar eine 30-Tages-Mortalität von 21,6% [47].

Unter Berücksichtigung der Wahl der Klappe, berichtet Vicchio [30] über 520 Patienten, welche ausschließlich eine mechanische Aortenklappenprothese im Alter über 70 (74,2 +/- 3,6) Jahren erhalten haben. Patienten mit einer mechanischen Klappe und zusätzlichem CABG hatten hier ein signifikant höheres 30- Tage-Mortalitätsrisiko (15,2 % AKE mit CABG gegen 7,8 % AKE). Dieses Risiko liegt deutlich höher als die des biologischen Aortenklappenersatzes [35].

Die Langzeit-Überlebensanalyse zeigt in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichskollektiven ( $p = 0.398$ ). Die Gruppe der Patienten mit einem AKE + CABG zeigt nach 5 Jahren im Vergleich zum isolierten AKE eine niedrigere Überlebensrate (55.1% gegenüber 58.1% beim isolierten Eingriff). Auch nach 10 Jahren zeigt die Gruppe des isolierten Aortenklappenersatzes mit 22.5%

Überlebenden dem Vergleichskollektiv (21.1%) keinen signifikanten Unterschied.

Vergleicht man diese Überlebensraten mit der Literatur, fällt auf, dass die Ergebnisse des Langzeitüberlebens unserer Studie schlechter abschneiden. Yamane [31] berichtet über eine 5-Jahres-Überlebensrate bei Kombinationseingriffen AKE mit CABG von 71,5 %. Nikolaidis [32] veröffentlichte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 77,2 % bei 345 über 80-jährigen Patienten. In der bereits erwähnten Studie berichtet DellAmore [29] ebenfalls über eine 1- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 97,1 % und 82,4 % in der AKE-Gruppe beziehungsweise 97,2 % und 75,6 % in der Kombinationsgruppe.

Um die prozentualen Angaben adäquat einordnen zu können, ist es hilfreich die Werte der Überlebensanalyse mit Kollektiven einer gematchten Population zu vergleichen. Eusanio [33] führte so einen Vergleich durch. Er berichtet hierzu bei 630 über 80-jährigen Patienten von einer Überlebensrate von 67,5 % nach 6 Jahren. Dieser Wert ist gleich der gematchten Population. Brennan [34] publizierte über 14.5911 AKE-Patienten mit einem mittleren Alter von 76 Jahren. Die über 80-Jährigen zeigten in seiner Studie eine nur gering kürzere Überlebenszeit von im Mittel 6 Jahren als die Normalbevölkerung. Diese Daten lassen vermuten, dass herzoperierte Patienten im Vergleich mit einer Vergleichsbevölkerung keinen Nachteil in der Langzeitüberlebensrate haben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die absoluten Zahlen der 30-Tages Mortalität in unserer Studie als relativ hoch zu bewerten sind. Das vom ‚EuroSCORE‘ erwartete erhöhte Risiko der Gruppe der Kombinationseingriffe spiegelt sich jedoch nicht den Ergebnissen unserer Studie 30-Tages Mortalitätsrate wieder. Die Subkollektive unterscheiden sich diesbezüglich nicht signifikant voneinander. Die 16-Jahres-Überlebensanalyse beschreibt im Vergleich zur Population akzeptable 5 bis 10 Jahres Überlebensraten ohne signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. Im Vergleich mit anderen Studien schneiden die Daten der Langzeit-Überlebensanalyse aber etwas schlechter ab.

#### **4.2. Morbidität und Komplikationen**

Bei der Betrachtung der präoperativen Risikofaktoren sind in der Gruppe der AKE mit CABG Patienten hochsignifikante präoperative Nachteile im Hinblick auf mögliche postoperative Komplikationen festzuhalten. 53% dieser Patienten hatten eine mittelschlechte bis schlechte Auswurfleistung des linken Herzens gegenüber der Patientengruppe des isolierten AKE mit nur 46,2% ( $p = 0,03$ ). Ferner zeigten die

Patienten der Bypass-Gruppe präoperativ zu 85,3% eine bekannte stenosierende Koronare Herzerkrankung als Komorbidität im Vergleich zur Gruppe des isolierten AKE (25,3%,  $p < 0,001$ ).

Im Rahmen unserer Beobachtungen stießen wir bei der Gruppe der Patienten mit einem Kombinationseingriff auf ein vermehrtes Auftreten postoperativer Komplikationen. Dabei waren der postoperative Herzinfarkt, (2,3% gegenüber 0,3% bei isolierter AKE,  $p = 0,038$ ) sowie die postoperative Verweildauer auf einer Intensivstation (im Schnitt 8,8 Tage gegenüber 10,4 Tagen,  $p = 0,023$ ) signifikant erhöht. Ferner schnitt das Kollektiv der AKE + CABG Patienten in den restlichen frühpostoperativen Parametern schlechter ab (Tab. 3.3).

Die Analyse der weiteren Daten zeigt außerdem stark verlängerte perioperative Zeiten in der Gruppe der Patienten mit AKE + CABG. Sowohl die reine Operationszeit, als auch die Bypasszeit und die Aortenabklemmzeit zeigen sich hierbei hochsignifikant verlängert (jeweils  $p < 0,001$ ). Wang [27] argumentiert diesbezüglich in seiner Arbeit, dass die höhere postoperative Komorbiditätsrate der Patienten mit AKE+CABG in Zusammenhang mit einer verlängerten Ventilationszeit stünde. Diese Annahme kann ebenfalls in unserer Studie gestellt werden, da verlängerte perioperative Zeiten beziehungsweise längere Intensivaufenthalte (Tab. 3.3) zumeist in direktem Zusammenhang mit einer verlängerten Ventilationszeit stehen könnten.

Der postoperative Schlaganfall, als eine der folgenreichsten Komplikationen, zeigt in den frühpostoperativen Daten eine Inzidenz von 1,7% bei isoliertem AKE und 2,0% bei kombinierter Operation ( $p = 1,0$ ). Im 16-Jahres Follow-Up zeigen sich ebenfalls niedrige Werte. Die Schlaganfall-Rate beträgt hier beim isolierten AKE 0,0% und bei dem Vergleichskollektiv 1,1% ( $p = 0,470$ ). Eine Meta-Analyse von 40 Studien [35] ergab diesbezüglich bei 8975 AKE-Patienten eine Insult-Rate von 3,7 %. Damit liegen die Werte unserer Studie im internationalen Vergleich. Die weiteren spätpostoperativen Parameter verdeutlichen keinerlei statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Subkollektiven.

Die Reoperationsraten der Subkollektive unterscheiden sich nach unserer Kaplan-Meier-Analyse nicht signifikant voneinander. Sowohl im Vergleich zwischen isoliertem AKE (0,3%) und AKE mit CABG (1,1%,  $p = 0,212$ ), als auch im geschlechterspezifischen Vergleich.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die über 80-jährigen Patienten nach einem Kombinationseingriff gerade in der frühpostoperativen Phase ein erhöhtes Risiko für

mögliche Komplikationen haben. Diese sind durchaus im Einklang zu bringen mit den bereits erhöhten präoperativen Komorbiditätsraten. Die Langzeitergebnisse zeigen in beiden Gruppen ähnlich gute Werte.

### **4.3. Lebensqualität, Depressionsscreening und NYHA-Stadien**

Das Lebensqualitätsscreening verweist auf eine fast in allen Screening-Anteilen gleichgute Lebensqualität der Patienten mit einem Kombinationseingriff. Der einzige signifikanteste Unterschied verdeutlicht sich hierbei beim Item „Energieverlust“ ( $p = 0.027$ ). Patienten verspüren demnach nach einem Kombinationseingriff vermehrt eine Beeinträchtigung Ihrer Lebensqualität im Alltag. Dieses Ergebnis ist möglicherweise damit zu erklären, dass der Energieverlust und somit die Leistungsfähigkeit des Patienten bereits vor der Operation eingeschränkt war. Indizien dafür sind die präoperativ signifikant schlechtere Auswurfleistung des Herzens, sowie die koronare Herzerkrankung als Hauptkomorbidität der Patienten mit einem Kombinationseingriff. Generell ist festzustellen, dass Patienten mit einem Kombinationseingriff eine höhere Rate an präoperativen Komorbiditäten aufweisen, welche sich negativ auf die Lebensqualität auswirken können. Prägnantes Beispiel dafür ist in unserem Kollektiv: Stattgefundener Herzinfarkt (23,1% gegenüber 13,7% bei isoliertem AKE).

Signifikante Unterschiede bei der Auswertung des NHP-Fragebogens sind meist beim geschlechterspezifischen Vergleich zu detektieren. Frauen schneiden im direkten Vergleich schlechter ab als Männer. Besonders signifikant ist dieser Unterschied in den Items Energie ( $p = 0.024$ ), Schlaf ( $p = 0.005$ ) und auch Physische Mobilität ( $p = 0.002$ ). Hierbei zeigen die Frauen deutliche Einschränkungen Ihrer Lebensqualität. Eine plausible Erklärung dafür hätte der deutliche präoperative Unterschied der Geschlechterverteilung zwischen isoliertem AKE und AKE + CABG liefern können ( $p < 0,001$ ). Jedoch verweist der Unterschied darauf, dass insgesamt mehr Frauen einen isolierten Aortenklappenersatz erhielten (35%, Männer und 65% Frauen). Ferner ist die Geschlechterverteilung beim Kombinationseingriff nahezu ausgeglichen (48% Männer und 52% Frauen). Es kann also nicht davon ausgegangen werden, dass das schlechtere Abschneiden der Frauen im NHP-Screening im direkten Bezug zum Kombinationseingriff steht, da die Frauen in unserem Kollektiv vermehrt einen isolierten Klappenersatz erhielten.

Im Lahrer Depressionsscreening zeigen die beiden Subkollektive ‚AKE mit CABG‘ und ‚Frauen‘ die gleichen Ergebnisse als Ihre jeweiligen Vergleichskollektive. Dies trotz der

Tatsache, dass Frauen im NHP-Lebensqualitätsscreening schlechter abschnitten als ihre männliche Vergleichsgruppe. Die Vermutung der Korrelation der Ergebnisse des Depressionsscreenings und des Lebensqualitätsscreening würde demnach naheliegen. Die festgestellten Unterschiede in der Analyse des Depressionsscreening weisen keinerlei statistische Signifikanzen auf ( $p = 0.337$ ,  $p = 0.347$ ). Die Aussagekraft dieses nur postoperativen Depressionsscreenings ist demnach zu hinterfragen. Ein präoperatives Vergleichsscreening wäre hierbei sicherlich von Vorteil.

Die Langzeitanalyse der NYHA-Stadien zeigt in beiden Vergleichsgruppen eine ähnliche Dynamik. Bis zu rund 8 % der Patienten berichten im 16-Jahres Follow-Up von einer dauerhaft bestehenden Symptomatik der Herzinsuffizienz (Stadium IV). Generell imponiert hier jedoch eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität zugunsten der unteren NYHA Stadien eins und zwei (Abbildung 3.18).

Ein weiterer wichtiger Punkt bei der Interpretation und Diskussion der Lebensqualität in dieser Studie ist das hohe Lebensalter der Patienten. Bei einem zum Operationszeitpunkt durchschnittlichen Lebensalter von 83 +/-2 Jahren ist eine natürliche Form des Energieverlustes oder einer altersbedingten Form der Schwäche ebenfalls zu berücksichtigen. Indiz dafür ist die Tatsache, dass sich die Vergleichsgruppen in den restlichen Items des Lebensqualitätsscreening nicht signifikant voneinander unterscheiden.

#### **4.4. Schlussfolgerung**

Schlussfolgernd lässt sich zur Beantwortung der eingangs gestellten Fragen sagen:

- Das Überleben der beiden Vergleichskollektive unterscheidet sich nicht signifikant voneinander. Die 30-Tages Mortalität fällt in beiden Gruppen im Vergleich mit anderen Studien relativ hoch aus. Hinsichtlich des Langzeitüberlebens sind die 5 bzw. 10-Jahres-Überlebensraten im Bereich der internationalen Vergleichswerte anzusiedeln. Eine zusätzliche Bypass-Operation erhöht das perioperative Risiko nicht wesentlich, kann daher für über 80-jährige Patienten im Hinblick auf die Langzeitergebnisse empfohlen werden.
- Die Inzidenz der klappen- und operationsbedingten Komplikationen verdeutlicht sehr gute Ergebnisse für die Medtronic Freestyle® Bioprothese. Frühpostoperative Komplikationen sind in der Gruppe der AKE + CABG

Patienten signifikant häufiger zu beobachten. Das Auftreten von Reoperationen ist sowohl beim isolierten Eingriff als auch bei der Kombinationsoperation sehr gering ( $p = 0.212$ ). In der Langzeitanalyse möglicher Komplikationen werden keine statistisch relevanten Unterschiede dieser beiden Gruppen sichtbar. Hier zeigen sich gleichwertige Ergebnisse im 16-Jahres Follow-Up.

- Der direkte Vergleich der Lebensqualität dieser Patienten zeigt in der Gruppe der Kombinationsoperation etwas schlechtere Ergebnisse. In der Kategorie ‚Energieverlust‘ verdeutlicht sich hier ein signifikanter Unterschied ( $p = 0.027$ ). In den restlichen Vergleichsparametern sind jedoch keine wesentlichen Unterschiede zu erkennen.
- Geschlechterspezifische Unterschiede sind weder in der Reoperationsanalyse, noch in der Langzeitüberlebensanalyse nach Kaplan-Meier auffindig zu machen. Die Lebensqualitätsanalyse zeigt beim Kollektiv der Frauen ein signifikant schlechteres Abschneiden.

#### **4.5. Limitierung**

Gegenstand dieser Studie waren 721 Patienten, die zum Operationszeitpunkt 80 Jahre oder älter waren. Die Nachbeobachtung des Follow-Ups wurde per Brief und Telefon durchgeführt. Lediglich 124 der Patienten schickten uns den Fragebogen vollständig beantwortet zurück. Die fehlenden Patientendaten mussten telefonisch erfragt werden. Obwohl die Vollständigkeit des Vital-Status-Follow-Ups dieser Studie 96,3% beträgt, konnte eine Langzeitanalyse nicht für alle über 80-jährigen Patienten durchgeführt werden. Ursächlich waren hierbei zum einen die fehlenden Patientendaten und zum anderen die Tatsache, dass viele Patienten in der Zeit des Follow-Ups bereits verstorben waren.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist das Fehlen der Angaben zur Todesursache der Patienten, die im deutschen Gesundheits-System nicht zu ermitteln war. Die Eruiierung und Unterteilung dieser in ‚kardial‘ beziehungsweise ‚nicht-kardial‘ wäre meiner Meinung nach sinnvoll gewesen und hätte im Hinblick auf das Langzeitüberleben wichtige Erkenntnisse bringen können.

Generell wirken das retrospektive Studiendesign und das Fehlen qualitativ hochwertiger Echokardiografie-Befunde limitierend (gerade im Hinblick auf die Langzeit-Haltbarkeit der verwendeten gerüstlosen Aortenklappenprothese) auf die Aussagekraft dieser Studie. Anders als bei einer prospektiven Studie können hierbei kausale Zusammenhänge nicht endgültig geklärt werden.

|

## **5. Zusammenfassung**

**Hintergrund und Ziel:** Die biologische Aortenklappenprothese ist Mittel der Wahl beim Aortenklappenersatz bei über 80-Jährigen Patienten. Aufgrund höherer operativer Zeiten und eines höheren Arbeitsaufwandes bei gerüstfreien Bioprothesen, wurden bisher gestentete Bioprothesen in dieser Altersgruppe verwendet. In dieser Studie ermitteln wir die Langzeitergebnisse vom ungestenteten biologischen Aortenklappenersatz bei über 80-Jährigen Patienten.

**Patienten und Methoden:** Im Zeitraum vom 12/1996 bis 12/2012 erhielten im Herzzentrum Lahr/Baden 4012 Patienten die gerüstfreie Freestyle® Bioprothese von Medtronic. 721 dieser Patienten waren zum Implantationszeitpunkt mit einem Durchschnittsalter 83 +/- 2 älter als 80 Jahre. Die Geschlechterverteilung war 42:58 (m/w). Die NYHA-Stadien I und II erreichten die Patienten zu 22,5%, Vorhofflimmern bestand zu 20,6%, KHK zu 55,7%, Mitralvitien zu 12,5%, Erkrankungen der Aorta zu 3,6%. Die Nachbeobachtung des Follow-Ups wurde per Brief und Telefon durchgeführt. Die Vollständigkeit des Vital-Status-Follow-Ups dieser Studie betrug 96,3%.

**Ergebnisse:** Die frühpostoperativen Parameter zeigten in der 30-Tages-Mortalität (10,2%), Dialyse (10,6%), Herzinfarkt (1,3%) und Schlaganfall (1,8%) akzeptable Werte. Während des 17-Jahres Follow-Ups zeigten sich bei 4,7 % der über 80 Jährigen Patienten Blutungsereignisse gleichwohl befanden sich 23,7 % in Therapie mit oraler Antikoagulation. Die Rate der Schrittmacher-Implantation war mit 7,6% hoch, die Rate der neurologischen Ausfälle (Schlaganfälle) war dagegen mit 2,6% sehr niedrig. Die Überlebensraten waren nach 5 Jahren 56,1% +/- 2,0, nach 10 Jahren 21,6% +/-2,5 und nach 15 Jahren 3,8% +/- 3,0. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 71,8 +/- 2 Monate. Die Reoperationsrate betrug 0,7%.

**Konklusion:** Trotz höherer Raten für frühpostoperative Komplikationen als bei jüngeren Patienten, zeigen die über 80 jährigen Patienten in der Langzeitanalyse gute Ergebnisse nach Aortenklappenersatz mit einer gerüstfreien biologischen Aortenklappe.

## **6. Summary**

**Objective:** In octogenarians, biological bioprostheses are the conduits of choice for aortic valve replacement. Because of a higher surgical time and effort compared to stented prostheses, stentless bioprostheses are rarely used in this age group. We sought to determine the results of stentless biological heart valve replacement in octogenarians.

**Patients and methods:** From 12/1996 to 12/2012, 4012 patients received stentless aortic valve prostheses (Medtronic Freestyle®) in a single centre. The 721 patients older than 80 years of age at the time of implant had a mean age of 83 $\pm$ 2 (2320 patient years), the male/female ratio was 40:60, NYHA class I and II in 22,5%, preoperative atrial fibrillation in 20,6%, coronary artery disease in 55,7%, mitral valve disease in 12,5% and aortic disease in 3,6%. The patients were followed in written form and by telephone interview, follow-up completeness was about 96.3%.

**Results:** Early after surgery, mortality (12,7%) and new-onset dialysis (10.6%), myocardial infarction (1,3%) and stroke (1,8%) occurred rarely. During the long-term follow-up of up to 17 years, the bleeding rate in the octogenarian was 4,7 % despite of many patients being on oral anticoagulants (23,7%). While the pacemaker implantation rate (7,6%) during long-term FU was high, astonishingly, the rate of neurological disorders was quite low (2,6%).

Long-term survival after 5 years (56,1 $\pm$ 2,0), after 10 years (21,6 $\pm$ 2,5), after 15 years (3,8 $\pm$ 3,0). Mean survival was 71,8 months. Reoperation rate was 0,7%.

**Conclusion:** Despite more adverse events early after surgery than known for younger patients, octogenarians fare well in the long term with a stentless biological aortic valve prosthesis.

## **7. Abkürzungsverzeichnis**

ACC/AHA	American College of Cardiology / American Heart Association
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
AKR	Aortenklappenrekonstruktion
AS	Aortenklappenstenose
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
B-Mode	2-dimensionaler Ultraschallmodus (Livebild)
BMI	Body-Mass-Index
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting (Koronararterienbypass)
CW-Doppler	Farbkodierter Ultraschallmodus
EF	Ejektionsfraktion (Auswurfraction des Herzens)
EKG	Elektrokardiogramm
EMÄ	Einwohnermeldeämter
EuroSCORE	European System for Cardiac Operativ Risk Evaluation
ICR	Interkolstralraum, Zwischenrippenraum
KHK	Koronare Herzkrankheit
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LQ	Lebensqualität
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser

M-Mode	1-dimensionales Ultraschallbild, nach der Zeit aufgetragen
MRT	Magnetresonanztomographie
NHP	Nottingham Health Profile
NYHA	New York Heart Association
TAVI	Transcatheter Aortic-Valve Implantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie

## **8. Literaturverzeichnis**

- [1] Hufnagel CA, Harvey WP, Rabil PJ, Mc- Dermott TF. Surgical correction of aortic in- sufficiency. Surgery 1954;35: p. 673-83.
- [2] Starr A, Edwards ML. Mitral replacement: clinical experience with a ball-valve prosthesis. Ann Surg 1961;154: p. 726-40.
- [3] Harken DE, TaylorWJ, LefemineAA, et al. Aortic valve replacement with a caged ball valve. Am J Cardiol 1962;9: p. 292-9.
- [4] Ross DN. Homograft replacement of the aortic valve. Lancet 1962;2: p. 487.
- [5] Carpentier A. The concept of bioprosthesis. Thoraxchir Vask Chir 1971;19: p. 379-83.
- [6] Chaikof, E. L., The development of prosthetic heart valves--lessons in form and function. N Engl J Med 2007. 357(14): p. 1368-71.
- [7] Bach, D.S., et al., Ten-year outcome after aortic valve replacement with the freestyle stentless bioprosthesis. Ann Thorac Surg, 2005. 80(2): p. 480-6; discussion 486-7.
- [8] Ionescu, M.I., et al., Heart valve replacement with the Ionescu-Shiley pericardial xenograft. J Thorac Cardiovasc Surg, 1977. 73(1): p. 31-42.
- [9] Nicoloff, D.M., et al., Clinical and hemodynamic results with the St. Jude Medical cardiac valve prosthesis. A three-year experience. J Thorac Cardiovasc Surg, 1981. 82(5): p. 674-83.
- [10] David, T.E., C. Pollick, and J. Bos, Aortic valve replacement with stentless porcine aortic bioprosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg, 1990. 99(1): p. 113-8.
- [11] Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med,2011;364:2187-98.
- [12] Herold, G., Innere Medizin 2013, Köln: Herold. p. 170-173.
- [13] Herold, G., Innere Medizin 2013, Köln: Herold. p. 173-175 .

[14] 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases, European Heart Journal (2014) 35, 2873-2926

[15] Dasi, Lakshmi P., Simon, Helene A., Sucosky, Phillippe, Yoganathan, Ajit P., Fluid mechanics of artificial heart valves, Clinical & Experimental Pharmacology & Physiology Feb2009, Vol. 36 Issue 2, p225-13p.

[16] Horer J, et al., Homograft Performance in Children after the Rosse Operation, ANNALS OF THORACIC SURGERY; AUG, 2009, 88 2, p609-p615, 7p.

[17] Flamenberg W, Daenen W, Jashari R, et al., Durability of homografts used to treat complex aortic valve endocarditis, The Annals Of Thoracic Surgery [Ann Thorac Surg] 2015 Apr; Vol. 99 (4), pp. 1234-8. Date of Electronic Publication: 2015 Feb 04.

[18] Albes JM, Stock UA, Hartrumpf M., Restitution of the aortic valve: what is new, what is proven, and what is obsolete?, Ann Thorac Surg. 2005 Oct;80(4):1540-9.

[19] Albes JM, Aortic valve reconstruction: why, when, and how?, The Thoracic And Cardiovascular Surgeon [Thorac Cardiovasc Surg] 2010 Mar; Vol. 58 (2), pp. 61-8. Date of Electronic Publication: 2010 Mar 23.

[20] Kohlmann, Th; Bullinger, M.; Kirchberger-Blumstein, I. Die deutsche Version des Nottingham Health Profile (NHP): Übersetzungsmethodik und psychometrische Validierung. Sozial- und Präventivmedizin : SPM ; international journal of publichealth ; the official publication of the Swiss Society for Public Health; Basel : Birkhäuser; Vol. 42, No. 3 (1997), p. 175-185

[21] Hinz, Andreas ;Klaiberg, Antje ;Schumacher, Jörg ; et al., Zur psychometrischen Qualität des Lebensqualitätsfragebogens Nottingham Health Profile (NHP) in der Allgemeinbevölkerung, Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie, 53, (8), pp. 353-358. 2003

[22] Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie: Aortenklappe AWMF – Leitlinien – Register Nr. 011/004, 2001.

[23] Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie: Aortenklappe, 2001, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 011/004.

[24] Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio- Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451–96.

[25] Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–616.

[26] Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 3– valve plus coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88:S43–62.

[27] Tom Kai Ming Wang, MBChB , David HM Choi, MBChB , Tharumenthiran Ramanathan, FRACS , Peter N Ruygrok, FRACP, Aortic Valve Replacement With or Without Concurrent Coronary Artery Bypass Grafting in Octogenarians: Eight-Year Cohort Study *Heart, Lung and Circulation*. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.04.028.

[28 ] Langanay T, Flecher E, Fouquet O, et al. Aortic valve replacement in the elderly: the real life. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 70–8.

[29] Dell'Amore A, Aquino TM, Pagliaro M, et al. Aortic valve replacement with and without combined coronary bypass grafting in very elderly patients: early and long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 491–8.

[30] Vicchio M, de Feo M, Giordano S, et al. Coronary artery bypass grafting associated to aortic valve replacement in the elderly: survival and quality of life. *J Cardiothorac Surg* 2012; 7: 13.

[31] Yamane K, Hirose H, Youdelman BA, et al. Conventional aortic valve replacement for elderly patients in the current era. *Circ J* 2011; 75: 2692–8.

[32] Nikolaidis N, Pousios D, Haw MP, et al. Long-Term outcomes in octogenarians following aortic valve replacement. *J Card Surg* 2011; 26: 466–71.

[33] Eusanio M, Fortuna D, Cristell D, et al. Contemporary outcomes of conventional aortic valve replacement in 638 octogenarians: insights from an Italian Regional Cardiac Surgery Registry (RERIC). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 1247–53.

[34] Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, et al. Long-term survival after aortic valve replacement among high-risk elderly patients in the United States. *Circulation* 2012; 126: 1621–9.

[35] Vasques F, Lucenteforte E, Paone R, et al. Outcome of patients aged 80 years undergoing combined aortic valve replacement and coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of 40 studies. *Am Heart J* 2012; 164: 410–8.e1.

[36] Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R, the EuroSCORE study group. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 16 (1999): 9-13

[37] Roques F, Nashef SAM, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones M T, Pinna Pintor P, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*;15(1999): 816-823

[38] Kaplan, E.L. & Meier, P. "Nonparametric estimation from incomplete observations," *Journal of the American Statistical Association*, 53, 457-481 (1958).

[39] [www.EuroSCORE.org](http://www.EuroSCORE.org). ; EuroSCORE - European System for Cardiac Operative Risk Evaluation.

[40] Nägele H, Döring V, Rödiger W, Kalmár P: Aortic valve replacement with homografts. An overview. *Herz* 2000, 25: 651–8.

[41] Rajappan K, Melina G, Bellenger NG et al.: Evaluation of left ventricular function and mass after metronomic freestyle versus homograft aortic root replacement using cardiovascular magnetic resonance. *J Heart Valve Dis* 2002; 11: S60–5.

[42] Cohen G, Christakis GT, Joyner CD et al.: Are stentless valves superior to stented valves? A prospective randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 767–78.

[43] Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG et al.: Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1152–8.

[44] Stassano P, DiTommaso L, Vitale DF et al.: Aortic valve replacement and coronary artery surgery: determinants affecting early and longterm results. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54: 521–7.

[45] Albert A, Florath I, Rosendahl U et al (2010) The late impact of surgical skills and training on the subcoronary implantation of the Freestyle stentless bioprosthesis. *J Heart Valve Dis* 19:104–112

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

[47] Böning et al., Octogenarians undergoing combined aortic valve replacement and myocardial revascularization: perioperative mortality and medium-term survival. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Apr;58(3):159-63. doi: 10.1055/s-0029-1240832. Epub 2010 Apr 7.

## **9. Anhang**

**Anhang 9.1 : Fragebogen und Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studi**

Freestyle Follow-up: 16 Jahresdaten

**Fragebogen Herzzentrum Lahr/Baden 2013**

**1. Angaben zur Person**

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

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

Warum? \_\_\_\_\_

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

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

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

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

### Ihre Gesundheit

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

	JA	NEIN
Herzrhythmusstörungen (Herzstolpern/Herzrasen).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angina pectoris.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herzinfarkt.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herzkatheter-Untersuchung.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ballonkatheter, Stent-Implantation, Bypass-Operation.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

	JA	NEIN
Kurzatmigkeit.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwindelgefühl.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bewusstlosigkeit.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Längeranhaltendes Fieber unbekannter Herkunft (Endokarditis)....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blutungen, die ärztlicher Hilfe bedürftig sind.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wundheilungsstörung		
am Brustkorb .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
an den Beinen .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
am Arm (falls Gefäßentnahme).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taubheitsgefühl		
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 ...**

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

**9. Sind Sie**

Nichtraucher       Ehemaliger Raucher       Raucher

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

Wie viele Zigaretten pro Tag? \_\_\_\_\_

**10. Wie ist Ihr aktuelles Gewicht? .....**  Gewicht zur Zeit (Kg)

**Welches war Ihr**

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

**Wie viele Diäten haben Sie gemacht?**

	<b>Keine</b>	<b>weniger als 10</b>	<b>mehr als 10</b>
Seit dem 18. Lebensjahr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	<b>JA</b>	<b>NEIN</b>
Sind Sie der Meinung, dass Ihnen die Diäten geholfen haben, Ihr Gewicht langfristig zu reduzieren? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	<b>JA</b>	<b>NEIN</b>
<b>11. Haben Sie sich im letzten Monat oft niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder hoffnungslos gefühlt ? .....</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Interesse und Lust an Dingen die Sie sonst gerne tun ? .....</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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 diese **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.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich finde es schmerzhaft meine Körperposition zu ändern.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich fühle mich einsam.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>JA</b>	<b>NEIN</b>
Ich kann mich nur innerhalb meines Hauses bewegen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es fällt mir schwer, mich zu bücken.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alles strengt mich an.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>JA</b>	<b>NEIN</b>
Ich wache in den frühen Morgenstunden vorzeitig auf.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann überhaupt nicht gehen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es fällt mir schwer, zu anderen Menschen Kontakt aufzunehmen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>JA</b>	<b>NEIN</b>
Die Tage ziehen sich hin.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe Schwierigkeiten, Treppen oder Stufen hinauf oder hinunter zu gehen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es fällt mir schwer, mich zu strecken und nach Gegenständen zu greifen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	<b>JA</b>	<b>NEIN</b>
Ich habe Schmerzen beim Gehen .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mir reißt in letzter Zeit oft der Geduldsfaden .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich fühle, dass ich niemandem nahestehe .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>JA</b>	<b>NEIN</b>
Ich liege nachts die meiste Zeit wach .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe das Gefühl, die Kontrolle zu verlieren .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe Schmerzen, wenn ich stehe .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>JA</b>	<b>NEIN</b>
Es fällt mir schwer mich selbst anzuziehen .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meine Energie lässt schnell nach .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es fällt mir schwer lange zu stehen .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(z.B. am Spülbecken, an der Bushaltestelle)		
	<b>JA</b>	<b>NEIN</b>
Ich habe ständig Schmerzen .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich brauche lange zum Einschlafen .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe das Gefühl für andere Menschen eine Last zu sein .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>JA</b>	<b>NEIN</b>
Sorgen halten mich nachts wach .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich fühle, dass das Leben nicht lebenswert ist .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich schlafe nachts schlecht .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>JA</b>	<b>NEIN</b>
Es fällt mir schwer mit anderen Menschen auszukommen .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich brauche Hilfe, wenn ich mich außer Haus bewegen will .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(z.B. einen Stock oder jemanden, der mich stützt)		
Ich habe Schmerzen, wenn ich Treppen oder Stufen		
hinauf- und hinabgehe .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>JA</b>	<b>NEIN</b>
Ich wache deprimiert auf .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe Schmerzen, wenn ich sitze .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Freestyle-Aortenklappen-Follow-Up

Für die Teilnahme an der Befragung benötigen wir Ihr schriftliches Einverständnis. Bitte unterschreiben Sie nachfolgende Erklärung.

**Nummerncode:** .....

### **Einverständniserklärung** zur Teilnahme an dem Projekt "Aortenklappen-Follow-Up"

Hiermit gebe ich meine Einwilligung, an der Befragung teilzunehmen. Ich habe das Recht, diese Einwilligung jederzeit zu widerrufen. Ich wurde über Inhalt, Zielsetzung und die Einhaltung der Datenschutzbestimmungen informiert. Mir wurde versichert, dass die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz im Rahmen dieser Studie eingehalten werden und, dass nur pseudonymisierte, d.h. verschlüsselte Datenbögen ohne Namensnennung weitergegeben werden. Die Verschlüsselung wird durch einen Nummerncode durchgeführt. Mir wurde zugesichert, dass die personenbezogenen Daten nur an befugte Personen (wissenschaftliche und statistische Mitarbeiter der Universität Gießen und des Herzzentrums Lahr/Baden) weitergegeben werden und spätestens 5 Jahre nach Ende der Befragung gelöscht werden.

\_\_\_\_\_ Datum

\_\_\_\_\_ Unterschrift

Herzzentrum Lahr/Baden GmbH & Co. KG  
Sitz: Bad Rappenau · Registergericht: Stuttgart HRA 103916  
Persönlich haftende Gesellschafterin:  
MC Kliniken Geschäftsführungs-GmbH · Sitz: Offenburg  
Registergericht: Amtsgericht Freiburg i. Br. HRB 702321  
Geschäftsführer: Jens Breuer, Frank Abele  
St.-Nr. 10048/24101 · USt.-ID-Nr. DE 205880636

Hohbergweg 2  
77933 Lahr  
Telefon 07821/925-0  
Telefax 07821/925-392500  
info.herzzentrum-lahr@medclin.de  
www.medclin.de/herzzentrum-lahr

Bankverbindungen:  
Dresdner Bank AG  
BLZ 680 800 30  
Kto.-Nr. 750 019 100  
Sparkasse Offenburg/Ortenau  
BLZ 664 500 50  
Kto.-Nr. 76 104 505

· Akademisches Lehrkrankenhaus der  
Steinbeis-Hochschule Berlin  
· Zertifiziertes QM-System  
DIN EN ISO 9001:2000  
· Kooperation: Kardiologische Klinik  
Klinikum Lahr-Ettenheim

## Anhang 9.2

### Erklärung zur Dissertation

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

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## Anhang 9.3

### Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. A. Böning für die Bereitstellung des Themas sowie die freundliche und hervorragende persönliche Betreuung.

Ein herzlicher Dank gilt ebenso Herrn Prof. Dr. J. Ennker für die Möglichkeit der Datenerhebung und Bereitstellung aller benötigten Hilfsmittel in Lahr.

Herrn Dr. J. Pons-Kühneman, Leiter der medizinischen Statistik der Justus-Liebig-Universität Gießen, gilt ein großer Dank für die viele Geduld, hervorragende Beratung, zeitliche Flexibilität und Hilfestellung bei der statistischen Auswertung meiner Daten.

Ich danke meinen Mitdoktoranden Lena und Markus für die gute Zusammenarbeit und schöne sowie produktive Zeit. An dieser Stelle gilt ein ganz besonderer Dank meinem Mitdoktoranden, Mitstreiter und Leidensgenossen Eugen für die harmonische Zusammenarbeit, sein großes Engagement und seine Menschlichkeit.

Meiner Familie gilt mein ewiger Dank für die zeitlebens bestehende bedingungslose Rückendeckung, Unterstützung und Ermutigung.

Voller Demut, widme ich Ihnen, meinen Eltern, diese Arbeit.