

**TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

**Aus der Klinik für Herzchirurgie**

**Des Deutschen Herzzentrums München**

**Resultate nach primärem und sekundärem Aortenklappenersatz**

**Eine retrospektive Studie über 13 Jahre**

**Gesa Harring**

**Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades  
eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.**

**Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier**

**Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. R. F. Bauernschmitt**

**2. Univ.- Prof. Dr. R. Lange**

**Die Dissertation wurde am 19.08.2009 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.03.2010 angenommen.**

**Gewidmet**

**in Dankbarkeit und Liebe**

**meinen Eltern**

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Allgemein	1
1.2	Demographischer Wandel	1
1.3	Anatomie/ Pathologie	3
1.3.1	Anatomie/ Physiologie	3
1.3.2	Pathologie	5
1.3.2.1	Die Aortenklappenstenose	5
1.3.2.2	Die Aortenklappeninsuffizienz	6
1.3.2.3	Das kombinierte Aortenvitium	6
1.4	Diagnostik	6
1.4.1	Klinik und apparative Basisdiagnostik	6
1.4.1.1	Die Aortenstenose	6
1.4.1.2	Die Aorteninsuffizienz	7
1.4.1.3	Computertomographie	8
1.4.1.4	Magnetresonanztomographie	8
1.4.1.5	Interventionelle Diagnostik	9
1.5	Therapieoptionen	10
1.5.1	Generell	10
1.5.2	Therapieoptionen der Aortenstenose	10
1.5.3	Therapieoptionen der Aorteninsuffizienz	11
1.5.4	Operative Behandlung des Aortenvitiums	13
1.6	Übersicht der Klappenprothetik	14
1.6.1	Geschichte	14
1.6.2	Wahl der Klappenersatzes	16
1.6.3	Fortschritt der Klappenchirurgie	17
2	Fragestellung	19
2.1	Patientencharakteristika:	19
2.2	Operationscharakteristika:	19
2.3	Resultate der Letalitäten	20
2.4	Potentielle Einflussfaktoren auf die Letalität:	20

---

2.5	Kaplan Meier in 2 Varianten	21
2.6	Die Fragen der Multivariaten Analyse	21
3	Material/ Methodik	22
3.1	Allgemein Material	22
3.2	Allgemein Methodik	23
3.3	Follow-up	23
3.4	Statistische Auswertung	24
4	Ergebnisse	24
4.1	Patientencharakteristika	24
4.1.1	Primär - versus Reoperation	24
4.1.2	Zeitperiode	25
4.1.3	Geschlecht	27
4.1.4	Mittleres Alter bei der Operation	28
4.1.5	Einteilung in Altersgruppen	30
4.2	Häufigkeitsverteilungen	32
4.2.1	Klappentyp	32
4.2.2	Klappenmodell	35
4.2.3	Diagnose zur Operation	39
4.2.4	Operation	41
4.2.5	Operationsdauer	44
4.2.6	Abklemmzeit der Aorta	45
4.2.7	Tage auf Intensivstation	46
4.3	Letalitäten	47
4.3.1	30 Tages Frühletalität	47
4.3.2	3 Monats Letalität	48
4.3.3	1 Jahres Letalität	49
4.3.4	5- Jahres Letalität	50
4.3.5	10- Jahres Letalität	50
4.4	Spätletalität und ihre Einflussgrößen	51
4.4.1	NYHA	52
4.4.2	Geschlecht	54
4.4.3	Alter bei Operation	55
4.4.4	Zeitperiode	57

---

4.4.5	Operationsdringlichkeit	60
4.4.6	Klappentyp	62
4.4.7	Klappenmodell	63
4.4.8	Diagnose	66
4.4.9	Operation	68
4.5	Kaplan Meier in zwei Varianten	70
4.6	Multivariate Analyse	72
4.6.1	Ergebnisse logistische Regressionsanalysen	73
4.6.2	Ergebnisse COX- Regressionsanalysen	74
5	Diskussion	75
5.1	Einführung	75
5.2	Allgemeine Ergebnisse	79
5.3	Überlebensanalysen und Einflussfaktoren	82
5.4	Letalitäten	88
6	Zusammenfassung	93
7	Anhang:	96
7.1	Anschreiben	96
7.2	Fragebogen	97

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: 18. Herzbericht 2005.....	2
Abbildung 2: Innenansicht des Herzen; Quelle: <a href="http://www.allgemeinbildung.ch/pics/Herz.jpg">http://www.allgemeinbildung.ch/pics/Herz.jpg</a> ; Stand April 2008.....	3
Abbildung 3: Aortenklappe; <a href="http://www.vcu.edu/hearts/images/heart_anatomy.jpg">www.vcu.edu/hearts/images/heart_anatomy.jpg</a> ; Stand: 01.04.2008.....	4
Abbildung 4: Charles A. Hufnagel	
Abbildung 5: Plexiglas- Ball- Prothese .....	15
Abbildung 6: Kippscheibenprthese; Quelle: <a href="http://www.heart-valve-surgery.com/Images/cage-ball-mechanical-valve.jpg&amp;imgrefurl">http://www.heart-valve-surgery.com/Images/cage-ball-mechanical-valve.jpg&amp;imgrefurl</a> , Stand 04 2008 .....	15
Abbildung 7: Quantitative Verteilung zwischen Reoperation und Primäroperation.....	25
Abbildung 8: Kreuztabelle Zeitraum 1.OP versus Reoperation.....	25
Abbildung 9: Säulendiagramm Zeitperiode 1. OP versus Reoperation.....	26
Abbildung 10: Kreuztabelle Geschlecht 1.Op versus Reoperation .....	27
Abbildung 11:Säulendiagramm Geschlechterverteilung insgesamt.....	28
Abbildung 12: Mittleres Operationsalter in Jahren.....	29
Abbildung 13: Boxplot Diagramm; Alter bei der Operation .....	29
Abbildung 14: Kreuztabelle Altersgruppen 1.OP versus Reoperation.....	30
Abbildung 15: Säulendiagramm; Aufteilung in Altersgruppen .....	30
Abbildung 16: Aufteilung in Altersgruppen Primäroperation und Reoperation im Vergleich ..	31
Abbildung 17: Altersverteilung männlich/ weiblich.....	32
Abbildung 18: Kreuztabelle Verteilung der Klappentypen .....	33
Abbildung 19: Kreisdiagramm Klappentyp Vergleich 1.OP vs. ReOP .....	33
Abbildung 20: Klappentyp im Alter.....	34
Abbildung 21: Klappentyp (mechanisch/ biologisch) in drei Zeitperioden .....	35
Abbildung 22: Kreuztabelle Implantatverteilung .....	36
Abbildung 23: Kreisdiagramm Implantatverteilung in der Gesamtheit.....	36
Abbildung 24: Kreisdiagramm Implantatverteilung Vergleich 1.OP vs. ReOp .....	37
Abbildung 25: Klappenmodell und Altersgruppe .....	39
Abbildung 26: Kreisdiagramme Diagnoseverteilung 1.OP vs. ReOp .....	40
Abbildung 27: Kreuztabelle Art der Operation Vergleich 1.OP vs. ReOp .....	41
Abbildung 28: Verteilung der Eingriffe in der Studienpopulation .....	42
Abbildung 29: Kreisdiagramm Art der Operation Vergleich 1.OP vs. ReOp .....	43
Abbildung 30: Operationsart im Alter .....	43

---

Abbildung 31: Boxplot Operationszeit im Vergleich .....	44
Abbildung 32: Boxplot Abklemmzeit der Aorta im Vergleich.....	45
Abbildung 33: Boxplot Tage auf der Intensivstation im Vergleich.....	46
Abbildung 34: Kaplan Meier- 30 Tages Frühletalität im Vergleich .....	47
Abbildung 35: Kaplan- Meier- 3 Monats-Letalität im Vergleich .....	48
Abbildung 36: Kaplan- Meier- 1- Jahres- Letalität im Vergleich .....	49
Abbildung 37: Kaplan- Meier- 5- Jahres- Letalität im Vergleich .....	50
Abbildung 38: Kaplan-Meier- 5- Jahres- Letalität im Vergleich .....	51
Abbildung 39: Kaplan- Meier- NYHA in der Gesamtheit .....	52
Abbildung 40: Kaplan- Meier- NYHA im Vergleich 1.OP vs. ReOp .....	53
Abbildung 41: Kaplan-Meier- Geschlecht in der Gesamtheit.....	54
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Geschlecht im Vergleich 1.Op vs. ReOP.....	55
Abbildung 43: Kaplan-Meier- Altersgruppe in der Gesamtheit .....	56
Abbildung 44: Kaplan-Meier- Altersgruppe im Vergleich 1.OP vs. ReOP .....	57
Abbildung 45: Kaplan- Meier- Zeitperioden in der Gesamtheit .....	58
Abbildung 46: Kaplan- Meier-Zeitperioden im Vergleich 1.OP vs. ReOP .....	59
Abbildung 47: Kaplan- Meier-Op-Dringlichkeit in der Gesamtheit .....	60
Abbildung 48: Kaplan- Meier- Op- Dringlichkeit im Vergleich 1.OP vs. ReOP .....	61
Abbildung 49: Kaplan-Meier- Klappentyp in der Gesamtheit .....	62
Abbildung 50: Kaplan- Meier- Klappentyp im Vergleich 1.Op vs. ReOP .....	63
Abbildung 51: Kaplan- Meier- Implantatverteilung in der Gesamtheit .....	64
Abbildung 52: Kaplan- Meier- Implantate im Vergleich 1.Op vs. ReOp.....	65
Abbildung 53: Kaplan- Meier- Diagnose in der Gesamtheit .....	66
Abbildung 54: Kaplan-Meier- Diagnose im Vergleich 1.Op vs. ReOP .....	67
Abbildung 55: Kaplan- Meier- Operationsverfahren in der Gesamtheit.....	69
Abbildung 56: Kaplan- Meier- Operationsverfahren im Vergleich 1.Op vs. ReOp.....	70
Abbildung 57: Kaplan- Meier- Überleben im Vergleich.....	71
Abbildung 58 : Tabelle 1 – multivariable logistische Regression Überleben (ja /nein) (Abschlussmodell).....	74
Abbildung 59: Tabelle 2 – multivariable Cox-Regression Überleben (Abschlussmodell).....	74
Abbildung 60: Rahimtoola Review: Which Heart Valve for which patient?.....	78

---

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE	Acetylcholinesterase
AHA	American Heart Association
AI	Aorteninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
AS	Aortenstenose
CT	Computertomographie
EF	Ejection fraction
EKG	Elektrokardiogramm
ICR	Intercostalraum
INR	International Normalized Ratio
MRT/ MR	Magnetresonanztomographie
NYHA	New York Heart Association

# **1 Einleitung**

## **1.1 Allgemein**

Der epidemiologische Wandel unserer Gesellschaft, die damit einhergehende Alterung der Menschheit, die Zunahme der Pathologien und der damit vergesellschaftete Fortschritt der Medizin nehmen eine bedeutende Rolle in unserem Leben ein. Eine Entwicklung, die mit dem Fortschritt der Medizin weiter voranschreitet, ist die Prothetik, also der Austausch von körpereigenen Segmenten gegen körperfremdes Material. In der Herzchirurgie gilt dies vor allem für die Herzklappen, die in Folge von Degenerationsprozessen durch körperfremde Klappen ersetzt werden müssen. Diese Arbeit richtet ihr Hauptaugenmerk auf den steigenden Stellenwert der Operationen zum prothetischen Aortenklappenersatz. Neben einer kurzen Behandlung der Geschichte, der Anatomie und Pathologie sowie deren Ätiologie sollen hier die unterschiedlichen Behandlungsverfahren mit ihren Vor- und Nachteilen, Trends und Innovationen beleuchtet sowie Untersuchungen zur postoperativen Mortalität bei repräsentativer Fallzahl durchgeführt werden, um so eine Basis zur Verbesserung der Behandlungsverfahren zu schaffen.

## **1.2 Demographischer Wandel**

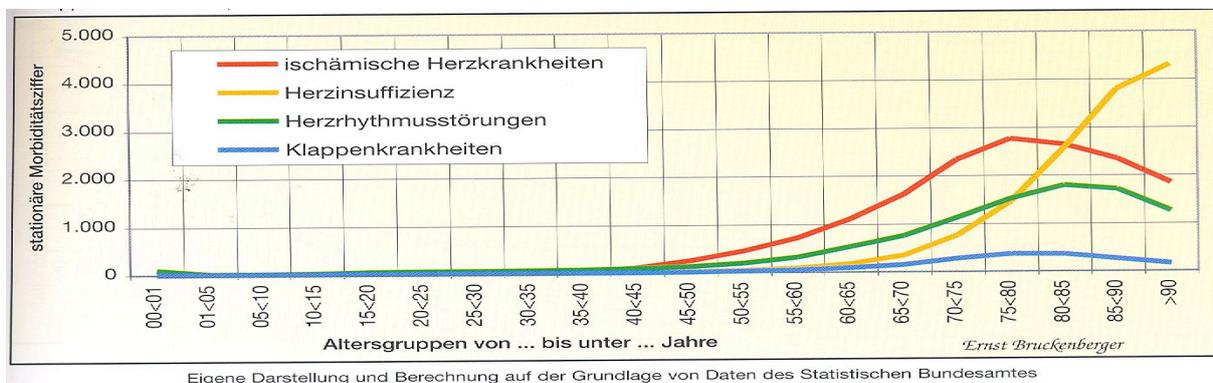
Die Entwicklungen in der Prothetik der Herzklappenchirurgie spiegeln exemplarisch den Fortschritt der modernen Medizin wider. Dieser ist eine wichtige Tatsache, die ursächlich für die Alterung der heutigen Bevölkerung verantwortlich ist. Die Veränderung der Bevölkerungszahlen in den letzten 130 Jahren ist durch den kontinuierlichen Rückgang der Sterblichkeit, dem Anstieg der Lebenserwartung sowie der Abnahme der Geburtenzahl bedingt. In den letzten Jahrzehnten fand ein bedeutender demografischer Wandel statt. Die durchschnittliche Lebenserwartung steigt stetig. Beim männlichen Geschlecht war beispielsweise 1980 die Lebenserwartung zum Zeitpunkt der Geburt noch 69,9 Jahre, während sie 2002 bereits 75,6 Jahre betrug. Ähnlich gestaltet sich die Veränderung bei Frauen. <sup>76;A-1072,B-905,C-874</sup>

Das statistische Bundesamt bestätigt in der kürzlich erschienenen Vorrausrechnung, dass sich dieser Trend auch in der Zukunft weiter fortsetzen wird. Es prognostiziert, dass die Zahl der

65 jährigen bis Ende 2030 um etwa die Hälfte von jetzt 16 Millionen auf 24 Millionen ansteigen soll. Die Idealvorstellung der Bevölkerungsstruktur mit einem Großteil der Bevölkerung in den jüngeren Altersstufen, war am ehesten 1910 vorhanden. Heute gleicht das Bild der so genannten „Bevölkerungspyramide“ am ehesten dem einer zerzausten Wettertanne. <sup>28;13-40</sup>

Ursächlich für diese Tatsache sind der verbesserte Lebensstandard, höherer Wohlstand, suffizientere Hygienemöglichkeiten, bessere Ernährung sowie der Fortschritt der Medizin. <sup>28;13-40</sup> Auch in Zukunft rechnet man mit einem langsamen aber dennoch stetigen Anstieg der Lebenserwartung der Menschen. Die Tatsache des wachsenden Alters des Individuums führt folglich zu einer steigenden Inzidenz und Prävalenz von Pathologien in der Gesellschaft allgemein. Statistische Angaben stellen die Erkrankungen des Herz- Kreislaufsystems als eine der häufigsten Todesursachen dar. Laut Statistischen Bundesamt sind in der Gesamtheit der Todesfälle prozentual 25% durch kardiovaskuläre Pathologien bedingt. Aufgrund der weiteren Alterung kann auch in der Zukunft mit einem Anstieg der Pathologien in der älteren Bevölkerung gerechnet werden. Aus diesem Grund erwartet man eine weitere Zunahme der Bedeutung der Herzchirurgie beziehungsweise der Herzklappenchirurgie.

Anhand der nachfolgenden Grafik wird der Anteil der Klappenerkrankungen an den Pathologien des Herzens dargestellt. Besonderes Augenmerk sollte auf die vorrangig höheren Altersgruppen der von Klappenerkrankungen betroffenen Patienten gerichtet werden.



**Abbildung 1:** 18. Herzbericht 2005, 6. Angebots- und Leistungsentwicklung von 1980 bis 04/05; Abbildung 2/2 aus dem Bruckenberg Report; Statistische Morbiditätsziffer der ischämischen Herzkrankheit ( I20-I25) der Herzrhythmusstörungen ( I44-I49) der Klappenerkrankungen (I05-I08, I34-I39) und der Herzinsuffizienz ( I50) nach Altersgruppe in Deutschland 2004 weibl.

Durch die eben hervorgehobenen Probleme der Alterung der Gesellschaft wird abermals verdeutlicht, dass in der Zukunft weiter mit einer Steigerung der Erkrankungen an der Herzklappe zu rechnen ist. Operativ sind der Ersatz einer Herzklappe und der aortokoronare Bypass die häufigsten Interventionen am Herzen. <sup>76;A-1072,B-905,C-874</sup> Retrospektiv betrachtet kann man alleine in den letzten 15 Jahren einen signifikanten Anstieg der Operationen am

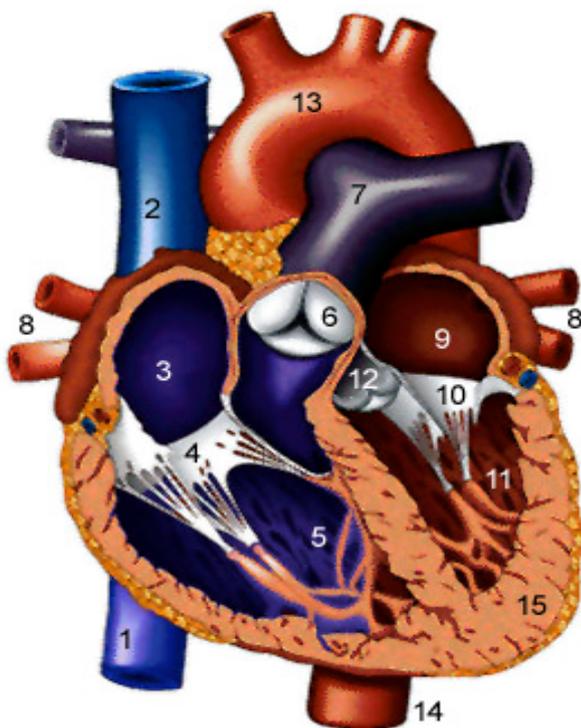
Herzen um nahezu das Dreifache verzeichnen. Die Dynamik der quantitativ durchgeführten Eingriffe am Herzen ist bedeutend. Es werden jährlich nun nahezu 100.000 Operationen am Herzen durchgeführt. Ein weiterer Anstieg scheint wahrscheinlich. Dies verdeutlicht die Wichtigkeit weiterer Innovationsbestrebungen auf diesem Sektor.

## 1.3 Anatomie/ Pathologie

### 1.3.1 Anatomie/Physiologie

Das Herz ist ein muskulöses Hohlorgan, dessen Aufgabe die Blutförderung im menschlichen Organismus darstellt. Es besteht aus zwei Kammern, den Ventrikeln, sowie zwei Vorhöfen, den Atrien. Insgesamt befinden sich in der Ventilebene des Herzens vier Klappen. Die Atrien sind von den Ventrikeln durch die Atrioventrikularklappen getrennt, die zusammen mit der Aorten- und Pulmonalklappe (den so genannten Taschenklappen) eine gerichtete Strömung des Blutes ermöglichen. Die Klappen dienen als Ventile und sichern auf diese Weise die Strömungsrichtung des Blutes. <sup>43;109-140</sup>

#### Innenansicht des Herzen



**Abbildung 2:** Innenansicht des Herzen;

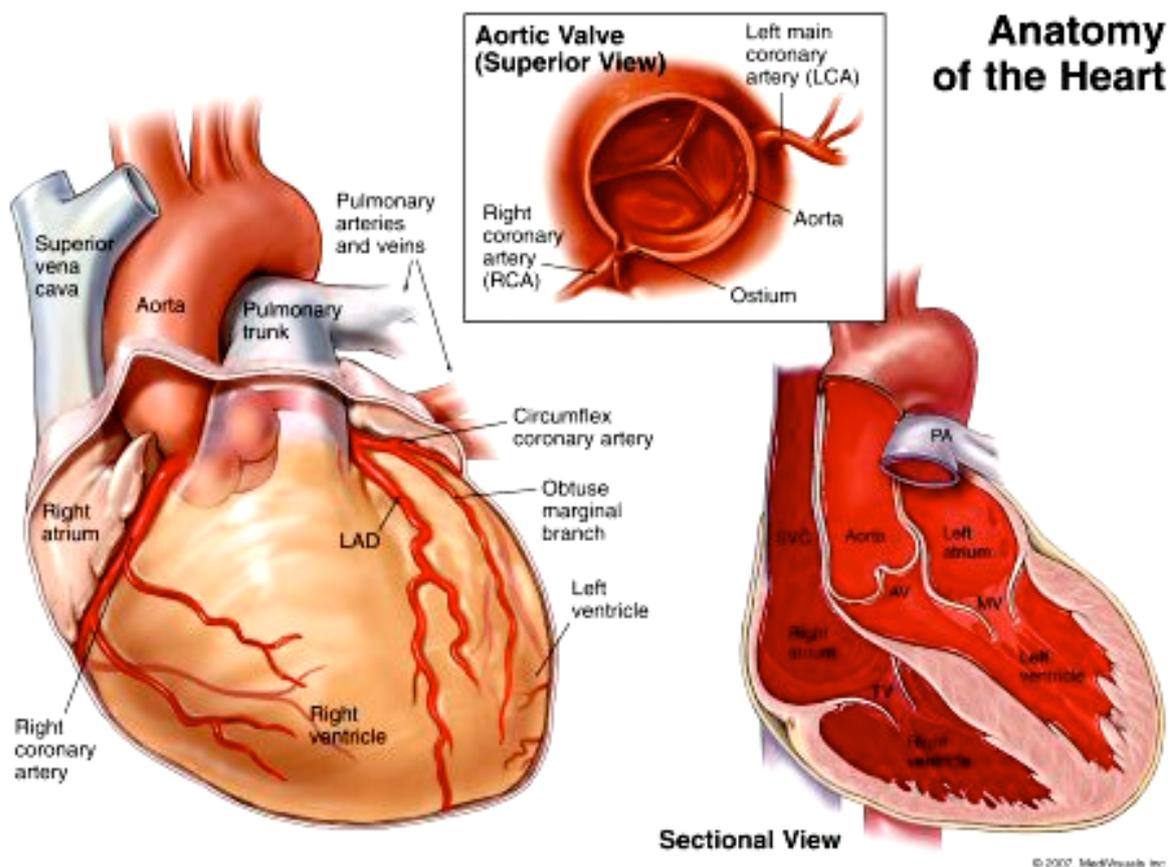
Quelle:<http://www.allgemeinbildung.ch/pics/Herz.jpg>;

Stand April 2008

Anatomisch und entwicklungsgeschichtlich handelt es sich bei allen vier Klappen um Duplikaturen des Endokards, welche von kollagenem Bindegewebe getragen und von Endothel bedeckt werden. Hinsichtlich Ihrer Lokalisation, Funktion und Beschaffenheit werden zwei verschiedene Klappentypen unterschieden. Die Segelklappen werden synonym Atrioventrikularklappen genannt und

sind zwischen Vorhof und Kammer lokalisiert. Auf der linken Seite des Herzens ist diese zweizipfliger Struktur (Mitralklappe), auf der rechten Seite dreizipflig (Tricuspidalklappe). <sup>66;516-520</sup> Sie dienen einerseits als Einlassventile, um in der Diastole eine Füllung der Kammer zu gewährleisten, andererseits sollen sie in der Kammersystole den Rückstrom des Blutes

von den Kammern in die Vorhöfe verhindern. <sup>43;109-140</sup> Der zweite Klappentyp, auf den sich der Fokus dieser Studie richtet, sind die Taschenklappen, die auch synonym Semilunarklappen genannt werden. Diese befinden sich am Übergang von der rechten Herzkammer in den Truncus pulmonalis und von der linken Herzkammer in die Aorta. Sie ermöglichen zum einen den Blutfluss über die Aorta in den großen Kreislauf (Hochdrucksystem) und zum anderen über die Arteria pulmonalis in den Lungenkreislauf (Niederdrucksystem). Weiterhin wird durch den Schluss der Klappen in der Diastole ein Rückfluss aus den großen Arterien in den Ventrikel verhindert. Sie werden gemäß ihrer Position Aorten- und Pulmonalklappe genannt. Beide Taschenklappen bestehen je aus drei halbmondförmigen Semilunarklappen und sind somit tricuspide. Das Öffnen und Schließen ist bei allen Klappen eine passive Bewegung, die durch einen Druckgradienten zustande kommt. <sup>43;109-140</sup> Unsere Arbeit beschäftigt sich vorrangig mit der Aortenklappe, die in der nachfolgenden Grafik im Detail dargestellt wird.



**Abbildung 3:** Aortenklappe; [www.vcu.edu/hearts/images/heart\\_anatomy.jpg](http://www.vcu.edu/hearts/images/heart_anatomy.jpg); Stand: 01.04.2008

### 1.3.2 Pathologie

Herzfehler werden definiert als pathologische Veränderungen der Herzklappen, der Herzscheidewände und der großen Gefäße, die zu Funktionsstörungen führen können. Man unterscheidet angeborene- und erworbene Herzfehler. Erworbene Pathologien sind signifikant häufiger. Nur 0,8% der Neugeborenen leiden an einem angeborenen Herzfehler. Im Erwachsenenalter stellt eine der Hauptpathologien der erworbene Herzklappenfehler dar. Es werden hier vor allem zwei krankhafte Veränderungen unterschieden: 1.) die Stenose und 2.) die Insuffizienz. Lassen sich an einer Klappe beide der genannten Pathologien diagnostizieren, so handelt es sich um ein kombiniertes Vitium.<sup>9;431-464</sup> Werden Erkrankungen an verschiedenen Klappen festgestellt, so spricht man von einem Mehrklappenfehler. Von den Pathologien der Herzklappen ist vor allem das linke Herz betroffen, da die anatomischen Strukturen dort durch den stetig hohen Druck und dem Druckgradienten einer stärkeren mechanischen Beanspruchung unterliegen, als dies auf der rechten Seite der Fall ist.

#### 1.3.2.1 Die Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose stellt die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung nach der koronaren Herzerkrankung und dem Hypertonus dar. Sie ist definiert durch eine Einengung der Aortenklappe, die mit einer Entleerungsbehinderung einhergeht. Die Diagnosesicherung findet vor allem durch die Echokardiographie statt. Die Verengung der Aortenklappe wird in Abhängigkeit von der Klappenöffnungsfläche, der Geschwindigkeit des Aortenjets und des Hauptdruckgradienten über der Klappe in drei unterschiedliche Grade eingeteilt. Zum einen in eine milde Klappenenge (Grad I), eine moderate (Grad II) und eine schwere Stenose (Grad III). Eine schwere Verengung der Aorta ist definiert durch einen mittleren Gradienten von  $>40$  mmHg, einer Klappenöffnungsfläche von unter  $1,0 \text{ cm}^2$  und einer Geschwindigkeit des Aortenjets von über  $4 \text{ m/sec}$ . Bei einer moderaten Stenose der Aortenklappe beträgt die Klappenöffnungsfläche  $1-1,5 \text{ m}^2$ , der Gradient über der Klappe hat einen Druck zwischen  $25-40$  mmHg und die Geschwindigkeit des Aortenjets beträgt  $3-4 \text{ m/sec}$ . Eine milde Verengung der Aorta hat definitionsgemäß die größte Klappenöffnungsfläche von  $1,5 \text{ cm}^2$ , einen Druckgradienten von unter  $25$  mmHg, und die Geschwindigkeit des Aortenjets ist geringer als  $3 \text{ m/sec}$ .<sup>13;e84-e231</sup> Ätiologisch handelt es sich in unseren Breitengraden meist um die Folge einer Kalzifizierung der Klappe. Diese stellt einen aktiven Prozess ähnlich dem der artherosklerotischen Veränderung dar. Dieser Prozess geht mit vermehrten Ablagerungen von Lipiden, Makrophagen und Calcium an den Klappensegeln einher. Häufig werden diese Veränderungen bei einer kongenital bicuspid angelegten Aortenklappe beobachtet. Eine

weitere Ursache, insbesondere in den Entwicklungsländern, stellt die Verengung im Rahmen eines rheumatischen Fiebers dar. <sup>68;230-233</sup> Pathogenetisch kommt es hier zu einem strukturellen Umbau, der eine transversale Schrumpfung mit Verkleinerung des physiologischen Ostiums (3,5–5 cm<sup>2</sup>) bedingt. Dies führt zu besagtem Druckanstieg im Ventrikel mit einer konzentrischen Hypertrophie.<sup>37</sup>

### **1.3.2.2 Die Aortenklappeninsuffizienz**

Bei der Insuffizienz handelt es sich um eine Schlussunfähigkeit der Aortenklappe. Man unterscheidet zwei verschiedene Gruppen der Aorteninsuffizienz: zum einen die akute und zum anderen die chronische Form. Als Ursache kommen bei beiden Formen unterschiedliche Faktoren in Frage. Die akute Form ist zumeist durch ein Trauma hervorgerufen, während die chronische Form durch strukturelle Umbauvorgänge im Rahmen einer Endokarditis, eines rheumatischen Fiebers, einer Kalzifizierung, einer Kollagensynthesestörung im Rahmen des Marfan- Syndroms oder idiopathisch bedingt sein kann. <sup>9;431-464, 31;86-91, 68;230-233</sup> Allen ist gemeinsam, dass sie zu einer sagittalen Schrumpfung und somit zu einer Verplumpung der Klappe führen. Es resultiert eine Schlussunfähigkeit der Klappe. Folglich kommt es zu einer Regurgitation von Blut in die Kammer, dem eine exzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels folgt. Des Weiteren kann durch den diastolischen Reflux die Füllung der Koronararterien behindert werden. Beide genannten Phänomene führen potentiell zu einer kontinuierlichen Belastung des Herzens, die ursächlich für die Entstehung einer Herzinsuffizienz verantwortlich sein kann.

### **1.3.2.3 Das kombinierte Aortenvitium**

Das sogenannte kombinierte Aortenvitium beinhaltet die Pathologie der Aortenstenose und der Aorteninsuffizienz zusammen. Je nach Individuum ist der prozentuale Anteil der einen oder der anderen Pathologie überwiegend.

## **1.4 Diagnostik**

### **1.4.1 Klinik und apparative Basisdiagnostik**

#### **1.4.1.1 Die Aortenstenose**

Bei Patienten mit einer Aortenstenose sind die ersten klinischen Zeichen nach einer längeren

Phase der Symptombefreiheit zumeist Synkopen und Schwindelanfälle. In der Klinik kann man typischerweise ein lautes holosystolisches spindelförmiges Austreibungsgeräusch auskultieren. Sowohl der erste als auch der zweite Herzton sind meistens leise, teilweise kommt es zu einer paradoxen Spaltung des 2. Herztons. Elektrokardiographisch sind oft Zeichen der Linksherzhypertrophie mit hohen R- Zacken links- und tiefen S- Zacken rechtspräkordial sowie Erregungsrückbildungsstörungen zu erkennen. Wie schon in Kapitel 1.3.2.1 geschildert, kann man mit Hilfe der Echokardiographie eine Gradeinteilung der Stenose vornehmen. So kann durch dieses diagnostische Mittel anhand der Klappenmorphologie, der Echogenität, der Dichte und der Dicke der Klappe der Grad der Verengung spezifiziert werden. Zur weiteren Objektivierung werden die verminderte Klappenöffnungsfläche, die intrastenostische Flussbeschleunigung und der mittlere Druckgradient über der Klappe zur Mithilfe genommen. Die Dombildung mit eingeschränkter Separation der verdickten Klappensegel dient als Hinweis auf eine höhergradige Stenose. <sup>67;137-171</sup> Radiologisch kann man bei einer Aortenstenose meist lediglich eine unspezifische Vergrößerung des linken Herzens erkennen. Gelegentlich ist in der Röntgenaufnahme bereits Kalk in Projektion auf die Aortenklappe als Hinweis auf eine sklerotische Veränderung sichtbar. <sup>15;1035-1043, 67;137-171</sup>

#### **1.4.1.2 Die Aorteninsuffizienz**

Die Patienten mit einer Aorteninsuffizienz berichten häufig über einen jahrelangen asymptomatischen Verlauf. Erst später fallen diese Patienten bedingt durch die myokardiale Dysfunktion und die Kardiomegalie durch Dys- und Orthopnoe sowie durch Synkopen auf. Klinisch klagen diese Patienten gehäuft über Palpitationen. Der Auskultationsbefund weist typischerweise ein leises frühdiastolisches decrescendo Geräusch über dem 3. ICR auf. <sup>15;1035-1043, 67;137-171</sup> Elektrokardiographisch zeigen sich auch hier Zeichen einer Linksherzhypertrophie mit zunehmenden Erregungsrückbildungsstörungen. Echokardiographisch kann bei der Aorteninsuffizienz eine Quantifizierung der Undichtigkeit der Klappe durch die Darstellung des Regurgitationsjets mit Bestimmung der Regurgitationsöffnung und des – volumens erfolgen. Die schwere Aorteninsuffizienz weist im M- Mode eine vermehrte Beweglichkeit des Septums und der hinteren Wand des Ventrikels auf. Dieses diagnostische Mittel bietet den Vorteil, dass auch auskultatorisch nicht detektierbare Klappenundichtigkeiten gut sichtbar werden. <sup>15;1035-1043, 67;137-171</sup> Auch hier kann radiologisch lediglich eine unspezifische Vergrößerung des Herzens dargestellt werden. Diese ist bedingt durch die mit Pendelblut bedingte Dilatation der linken Herzkammer. <sup>15;1035-1043, 67;137-171</sup>

### **1.4.1.3 Computertomographie**

Ein weiteres diagnostisches Mittel vor Aortenklappenersatz stellt die Computertomographie dar. Aktuell handelt es sich hierbei nicht um ein diagnostisches Standardverfahren vor Klappenersatz. Durch eine CT Untersuchung können wichtige Informationen bezüglich der Klappenmorphologie, der Schwere der Stenose sowie zusätzliche Daten zur Aorta ascendens evaluiert werden. Bei Patienten, bei denen radiologisch ein hochgradiger Verdacht auf eine Kalzifizierung der Aorta besteht, kann zur optimalen Operationsplanung ein präoperatives CT sinnvoll sein. Es kann eine dreidimensionale Rekonstruktion des Gefäßes plastisch dargestellt werden, so dass durch diese nicht-invasive Maßnahme entschieden werden kann, ob ein operativer Eingriff sinnvoll bzw. ob das Kanülieren oder Abklemmen der Aorta bei Kalkeinlagerungen überhaupt möglich ist. <sup>29;121-129</sup> Des Weiteren berichten Studien über suffiziente Resultate bei der nicht-invasiven Bestimmung der Klappenöffnungsfläche durch die Computertomographie. <sup>3;47-55</sup> Darüber hinaus kann das Multi Slice CT (MSCT) eine Alternative zur invasiven Koronarangiographie zur Detektion von Pathologien der Koronarien darstellen. So zeigen die Resultate von Gilard et al bei der Detektion von Koronarsklerosen eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 80%. Dennoch sei einschränkend gesagt, dass die Patientenanzahl lediglich 55 war und somit umfangreichere Studien in der Zukunft notwendig sind. <sup>32;2020-4</sup> Nachteilig an dieser diagnostischen Methode ist, dass mittels der CT Messung keine weiteren hämodynamischen Daten wie der transvalvuläre Druckgradient oder die Regurgitation ermittelt werden können. Des Weiteren sollten die Patienten über das vorhandene Strahlungsrisiko sowie über die Möglichkeit von Bewegungsartefakten und somit der limitierten Aussagekraft insbesondere bei Patienten mit einer erhöhten Herzrate hingewiesen werden. <sup>21;439-48</sup> Zusammenfassend sei gesagt, dass bei nicht eindeutiger Echokardiographie eine Anschlussdiagnostik mittels CT oder MR notwendig wird. Welches Verfahren dann gewählt wird, wird in Abhängigkeit von den individuellen Befunden des betreffenden Patienten entschieden.

### **1.4.1.4 Magnetresonanztomographie**

Eine neuere diagnostische Möglichkeit zur Evaluation der Klappenpathologie stellt die Kardio-Magnetresonanztomographie dar. Hier können zum einen anatomische Schnitte und zum anderen Bewegungsstudien vorgenommen werden, um die genaue Anatomie des Herzens zu verifizieren. Dadurch kann ein präzises Ausmessen der Wanddicke, eine genaue Größenänderung des Herzinnenraumes während des Kontraktionszyklus und eine exakte Beurteilung der Wandbewegung während einer Herzaktion durchgeführt werden. Durch verschiedene parallel angeordnete Schnittebenen kann ein dreidimensionales Bild des Herzens kreiert

werden. Bei zweifelhaften Befunden kann zur Früherfassung von lokalen Motilitätsstörungen durch Pathologien der Durchblutung die Zuhilfenahme eines Stress- MRTs indiziert sein. Hier wird die Herzfrequenz durch Medikamente gesteigert, so dass das Herz unter Belastung untersucht werden kann. Der Vorteil dieser Untersuchungsmodalität ist die exakte Reproduzierbarkeit und somit Vergleichbarkeit aufgrund der Standardisierung für jeden Patienten. Anhand dieser diagnostischen Methode kann weiterhin die Unterversorgung des Muskels mit Sauerstoff objektiviert, Defekte der Klappen beurteilt und eine Abnahme der Muskelmasse diagnostiziert werden. Die Untersuchung bietet exakte Messwerte und eine Reproduzierbarkeit der Verlaufskontrollen, so dass der optimale Operationszeitpunkt best möglichst geplant werden kann. Das Kardio -MRT kann konkrete Aussagen zur Kammerfunktion, der Größe der Ventrikel, der genauen Objektivierung eines Klappenlecks und die Abgrenzung von einer Infarkt Narbe zu funktionslosem oder noch lebendigen Gewebe durch eine Vitalitätsprüfung treffen. Insbesondere wenn die vorherigen diagnostischen Maßnahmen unklare Befunde aufweisen, kann diese Untersuchungsmethode als hilfreiche Ergänzung dienen. Aktuell kann die Darstellung der Herzkranzgefäße die Intervention einer Angiographie nicht ersetzen, in der Zukunft wäre dies aber vorstellbar und aufgrund der vernachlässigbaren Invasivität wünschenswert. <sup>16</sup>

#### **1.4.1.5 Interventionelle Diagnostik**

Durch die diagnostische Möglichkeit der interventionellen Angiographie mittels Herzkatheter können weitere wertvolle Informationen über die Anwesenheit und Schwere einer valvulären Stenose, einer Klappeninsuffizienz, einer intrakardialen Shuntverbindung und vor allem über die Anatomie und der Morphologie der Koronararterien gegeben werden. Vor einer geplanten Operation wird häufig ein diagnostischer Herzkatheter durchgeführt insbesondere um eventuelle Koronarstenosen zu detektieren. Hierbei wird durch eine Punktion in den Leistengefäßen ein Katheter bis ins Herz vorgeschoben, um von dort Kontrastmittel zu applizieren und die genaue Anatomie, Hämodynamik, Koronarperfusion und die Druckverhältnisse im Herzen und in der Lunge darzustellen. Zusätzlich zur Darstellung der Koronarien lässt sich eine invasive Druckmessung zur Bestimmung des Gradienten über den Klappen und der Druckunterschiede im kleinen und großen Kreislauf sowie einer Berechnung der Klappenöffnungsfläche zur Verifizierung der Stenose durchführen. <sup>13;e84-e231</sup>

## 1.5 Therapieoptionen

### 1.5.1 Generell

Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung. Dieser wird mittels apparativer Verfahren diagnostiziert und objektiviert. Insbesondere die klinische Untersuchung und die Echokardiographie spielen eine wichtige Schlüsselrolle bei der Entscheidungsfindung der weiteren Therapiestrategie. Generell sollte vorerst bei klinischer Vertretbarkeit eine konservative Therapie initiiert werden, die sich nach den aktuell geltenden Guidelines der ACC/AHA richtet. Je nach Schweregrad wird bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Stenosen entsprechend den Guidelines eine medikamentöse Behandlung initiiert. Hierbei kommen ACE-Hemmer, Diuretika,  $\beta$ -Blocker sowie andere antikongestive Medikamente zum Einsatz. Des Weiteren erfolgen im Verlauf engmaschige klinische und echokardiographische Verlaufskontrollen. Weiter sollten nach Möglichkeit rekonstruktive oder interventionelle Verfahren wie z.B. Dilatation von Verengungen oder Rekonstruktion von insuffizienten Klappen zur Anwendung kommen. Wobei die klinischen Erfahrungen mit Aortenklappenrekonstruktionen nur bedingt zufrieden stellende Ergebnisse aufweisen. Nur 1% aller Klappen in Aortenposition können erfolgreich rekonstruiert werden, die anderen benötigen einen Ersatz. Ähnlich verhält es sich auch mit einer Valvuloplastie der Aortenklappen. Eine suffiziente Dilatation mittels interventioneller Herzkatheteruntersuchung ist bei älteren Patienten mit verkalkter Klappe wegen der geringen Elastizität der Klappe kaum möglich. Es sei betont, dass diese Methoden keinen kurativen Ansatz darstellen und dass ab einer Klappenöffnungsfläche von  $< 1 \text{ cm}^2$ , und einem Druckgradienten von 40 mmHg ein operativer Klappenersatz indiziert ist. <sup>1;e84-e231</sup>

### 1.5.2 Therapieoptionen der Aortenstenose

Eine konservative kurative Therapie der Aortenstenose durch Medikamente ist nicht möglich. Diese ist nur dann indiziert, wenn entweder aus medizinischen oder individuellen Gründen ein Aortenklappenersatz nicht durchgeführt werden kann oder wenn aufgrund anderer im Vordergrund stehender Symptome eine medikamentöse Palliation notwendig erscheint. So kann eine antikongestive Therapie mit Diuretika bei einer pulmonalen Stauung, eine Nitroprussidinfusion bei akutem Lungenödem oder Nitrate und  $\beta$ -Blocker bei einer Angina pectoris die klinische Symptomatik bessern. Bei vorhandenen Symptomen, die ausschließlich durch die Aortenstenose bedingt sind, ist eine medikamentöse Therapie keine Alternative zu

der chirurgischen Intervention. Auch bei Patienten, die noch keine Symptome entwickelt haben, existiert noch keine spezifische Therapie. Bis zum jetzigen Zeitpunkt konnten keine Medikamente gefunden werden, die den pathologischen Prozess der weiteren Verengung der Aortenklappe vermeiden oder verzögern könnten. Dennoch postulieren einige Autoren in ihren Studien eine gegebenenfalls ähnliche Pathogenese wie bei der Artherosklerose, so dass die Verabreichung von Lipidsenkern im klinischen Alltag zum Teil praktiziert wird. Die bisher durchgeführten placebo-kontrollierten Studien mit einem dreijährigen Beobachtungszeitraum mit dem Lipidsenker Atorvastatin konnten keinen positiven Effekt auf die Progression an der Aortenklappe verzeichnen. Da die Klappe teilweise in der Kalzifikation schon weit fortgeschritten war, sind neue Studien mit anderen Ausgangsbedingungen und einem längeren Beobachtungszeiträumen notwendig. <sup>1;e84-e231, 13;e84-e231</sup> Bei asymptomatischen Patienten wird die Indikation zu einem Aortenklappenersatz insbesondere vom Schweregrad der Aortenstenose abhängig gemacht. Es bestehen heute zum Teil noch differente Meinungen in Bezug auf den Zeitpunkt der Indikationsstellung eines operativen Klappenersatzes. Dennoch ist ein sicherer Indikator zum Ersatz der Aortenklappe eine schwere Aortenstenose bei der sich der Patient aufgrund anderer Faktoren in naher Zukunft sowieso einer Operation am Herzen oder an herznahen Strukturen unterziehen muss. Darüber hinaus zeigen die „Class Iib – Kriterien“ der ACC/AHA Guidelines Empfehlungen zum Ersatz der Aortenklappe bei asymptomatischen Patienten mit einer schweren Aortenstenose (AS) und einer abnormalen „exercise response“. Weitere Class Iib Empfehlungen haben Patienten mit einer schweren AS und einer wahrscheinlich schnellen Progression der Stenose oder solche mit einer schweren asymptomatischen AS und objektiven Parametern wie einer Klappenöffnungsfläche der Aortenklappe von  $<0,6\text{cm}^2$ , einem mittleren Gradienten über der Klappe von 60 mmHg und einer Beschleunigung über der Klappe von  $>5\text{m/s}$  falls die Operationsmortalität unter 1,0% geschätzt wird. <sup>1;e84-e231</sup> Besteht keine eindeutige Indikation zum operativen Ersatz der Aortenklappe, so ist ein engmaschiges Monitoring der Patienten mit einer asymptomatischen Aortenstenose essentiell. Es sei abschließend zu betonen, dass eine definitive kurative Therapie einzig der operative Ersatz der Aortenklappe darstellt. Generell beträgt die Operationsmortalität bei der Aortenklappenendoprothese  $<5\%$ . Sie ist somit niedriger als die Mortalitätsrate ohne chirurgische Intervention. <sup>1;e84-e231, 68;230-233</sup>

### **1.5.3 Therapieoptionen der Aorteninsuffizienz**

Bei der Insuffizienz der Aortenklappe handelt es sich wie schon weiter oben beschrieben um eine Schlussunfähigkeit der Klappe, die durch verschiedene Mechanismen ausgelöst werden

kann. Die akute Aorteninsuffizienz bedarf einer medikamentösen Notfalltherapie mit einer Nachlastsenkung gefolgt von einer sofortigen chirurgischen Intervention im Sinne eines Klappenersatzes. Bei der chronischen Aorteninsuffizienz ist die Applikation von Medikamenten nicht eindeutig empfohlen. Die ACC/AHA Guidelines berichten, dass alle kürzlich durchgeführten Studien zur Untersuchung eines positiven Medikamenteneffektes bei Aorteninsuffizienz keine Veränderungen der linksventrikulären Dysfunktion, der Ejektionsfraktion oder der Langzeitergebnisse zeigten. Somit stellt die medikamentöse Therapie keine Alternative zur operativen Korrektur dar. Sie ist nur dann indiziert, wenn ein Patient schon symptomatisch ist und aus kardialen oder nicht kardialen Gründen eine Operation im Sinne eines chirurgischen Ersatzes nicht realisierbar scheint. Bei der Indikationsstellung für einen Aortenklappenersatz wird bei der Aorteninsuffizienz zwischen zwei Hauptgruppen differenziert.

1. ) Der symptomatische Patient
2. ) Der asymptomatische Patient

Bei den symptomatischen Patienten unterscheiden wir bezüglich der Indikationsstellung zum Klappenersatz noch zwischen Patienten mit normaler und Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion. Eine normale Funktion des linken Ventrikels ist hier definiert als eine Ejektionsfraktion von über 50%. <sup>1:e84-e231</sup>

Zu 1.)

- a) Bei symptomatischen Patienten mit einer normalen linksventrikulären systolischen Funktion ist ein Aortenklappenersatz dann indiziert, wenn die Patienten sich im NYHA Stadium III oder IV befinden. Bei älteren Patienten, die nur in ausreichender konditioneller Verfassung sind, ist die Differenzierung zwischen rein kardialen Symptomen oder physiologischen Alterserscheinungen schwierig. Hier sind weitere Belastungstest zur verbesserten Evaluation angebracht. Bei Vorliegen von unsicheren Symptomen sollte eine erneute Beobachtungszeit sowie weiterführende Diagnostik eingeräumt werden. Wenn sich zu milden Symptomen eine grenzwertige Größe des linken Ventrikels sowie eine verminderte Funktion dessen entwickelt, so ist ein Ersatz der Aortenklappe indiziert. <sup>1:e84-e231</sup>
- b) Bei symptomatischen Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion ist ein Ersatz der Aortenklappe bei NYHA Stadium II, III und IV mit milder oder moderater linksventrikulärer systolischer Dysfunktion mit einer Ejektionsfraktion von 25-50% indiziert. Das operative und postoperative Management ist bei Patienten mit einer fortgeschrittenen linksventrikulären Dysfunktion (Ejektionsfraktion von unter 25% und/oder einer enddiastolischen Größe des linken Ventrikels von über 60 mm)

und NYHA IV erschwert. Bei den Patienten mit NYHA II und III, die vorerst durch eine medikamentöse Therapie eine klinische Besserung erlangen, sollten reife Überlegungen bis zur Empfehlung einer operativen Korrektur vorhergehen. Dennoch erscheint der operative Ersatz der Aortenklappe die einzig kurative Maßnahme.<sup>1;e84-e231</sup>

Zu 2.)

Bei einem asymptomatischen Patienten mit einer diagnostizierten Aorteninsuffizienz werden die Therapieoptionen kontrovers diskutiert. Eine sichere Indikation für den Ersatz der Aortenklappe ist eine verminderte linksventrikuläre Funktion mit einer Ejektionsfraktion von unter 50%. Da es abhängig von der Institution und von dem Untersucher subjektive Variationsmöglichkeiten bei der Messung gibt, wird empfohlen immer zwei konsekutive Messungen zu veranlassen bevor die Empfehlung eines Ersatzes ausgesprochen wird. Des Weiteren besteht nach den neuen Richtlinien die Indikation eines Klappenersatzes bei normaler Ejektionsfraktion wenn die linksventrikuläre Dilatation so groß ist, dass der enddiastolische Durchmesser > 75 mm oder endsystolische Diameter > 55mm beträgt. Diese Patienten weisen ein besonders hohes Risiko des plötzlichen Herztodes auf. Sollte die Erweiterung des linken Ventrikels grenzwertige Messwerte aufweisen, wird eine Kontrolluntersuchung in 4- 6 Monaten empfohlen. Falls die asymptomatischen Patienten bei grenzwertiger Ejektionsfraktion und einer erhöhten linksventrikulären Dilatation Symptome entwickeln, so sollte die Empfehlung eines Ersatzes zügig ausgesprochen werden, da das Ausbleiben der Progression der Pathologie zumeist einen günstigen Einfluss auf den postoperativen Verlauf hat.<sup>13;e84-e231, 1;e84-e231</sup> Bei allen anderen Fällen, werden die Entscheidungen individuell von dem klinischen Zustand des Patienten, sowie den Einschränkungen und Komorbiditätsfaktoren des Patienten abhängig gemacht. Es sollte immer eine Entscheidung der drei Instanzen des 1.) Patienten, 2.) Herzchirurgen und 3.) Kardiologen sein.<sup>37, 41, 9;431-464</sup>

#### **1.5.4 Operative Behandlung des Aortenvitiums**

Die folgende Beschreibung eines operativen Klappenersatzes erfolgt beispielhaft für ein Standardvorgehen.

Nach sterilem Abwaschen und Abdecken erfolgt in Intubationsnarkose die mediane Sternotomie. Der Herzbeutel wird eröffnet und das Herz durch Hochnähen der Perikardränder exponiert. Nach systemischer Heparinisierung werden Tabaksbeutelnähte an der Aorta ascendens und dem rechten Herzohr vorgelegt, über diese erfolgt anschließend die Kanülierung der Aorta ascendens und des rechten Vorhofes bzw. der unteren Hohlvene.

Nach der Platzierung eines Kardioplegiekatheters proximal der Aortenkanüle wird mit der extrakorporalen Zirkulation begonnen und der Patient gekühlt. Nach der Querklemmung der Aorta wird die kardioplege Lösung infundiert. Der linke Ventrikel wird über eine Kanüle in der rechten oberen Hohlvene entlastet. Nachdem das Herz regelrecht zum Stillstand gekommen ist, wird die Aorta quer eröffnet. Nach der Inspektion der Klappenpathologie und der Identifikation der Koronarostien werden die Aortenklappensegel exzidiert und der Klappenring entkalkt. Anschließend wird die Größe der zu implantierenden Klappe gemessen. Nach der Vorlage von teflonarmierten Einzelnähten am Klappenring werden diese durch den Ring der Klappenprothese gestochen und die Prothese durch herunterführen an den Fäden implantiert und eingeknotet. Die Aorta wird mit einer fortlaufenden Naht verschlossen. Nach sorgfältiger Entlüftung der Herzens wird die Aortenklemme eröffnet. Während der Reperfusionphase werden temporäre Schrittmacherdrähte auf dem rechten Ventrikel und dem rechten Vorhof fixiert. Nach ausreichender Reperfusion erfolgt die Entwöhnung der Herz- Lungenmaschine. Die Kanülen werden entfernt und die Kanülierungsstellen übernäht. Das operative Ergebnis wird mit der transösophagealen Echokardiographie kontrolliert. Nach sorgfältiger Blutstillung und Einbringen von Thoraxdrainagen wird das Perikard partiell verschlossen, der Verschluss des Sternums erfolgt mit Drahtcerclagen, die Weichteile werden schrittweise vernäht.

## **1.6 Übersicht der Klappenprothetik**

### **1.6.1 Geschichte**

Operationen im Rahmen eines Ersatzes der Aortenklappe schreiben nun schon eine Geschichte von über fünfzig Jahren. Vor der Ära der extrakorporalen Circulation implantierte Charles A. Hufnagel am 11. September 1952 in Georgetown Washington die erste Aortenklappe bei einer 53 Jährigen Frau mit ausgeprägter Aortenklappeninsuffizienz in die Aorta descendens. Es handelte sich dabei um eine Plexiglas Ball Prothese. Sie bestand aus einem Plastikzylinder mit einem Polyethylen Ball. Die Implantation erfolgte in die Aorta descendens kurz unterhalb des Abgangs der linken Arteria subclavia. Die Fixation der Klappe konnte durch einen implantierten Ring erfolgen, der durch multiple Fixationspunkte die Befestigung gewährleisten und eine nekrotische Veränderung der Gefäßwand verhindern sollte. <sup>20;366-367</sup> Nachfolgend eine Abbildung sowohl des Chirurgen Charles A. Hufnagel sowie von seiner ersten implantierten Klappe.



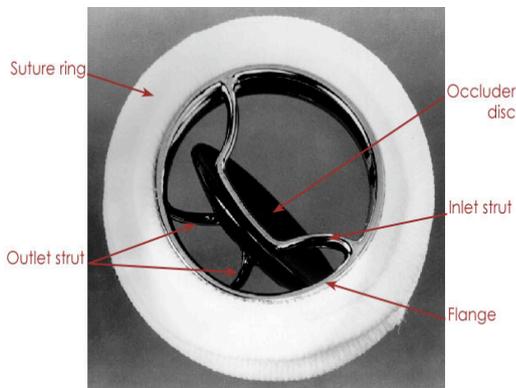
**Abbildung 4:** Charles A. Hufnagel



**Abbildung 5:** Plexiglas- Ball- Prothese

Diese Klappe wurde 400 Mal implantiert wobei befriedigende Ergebnisse erzielt werden konnten. Bei einem Patienten waren die weiteren 23 Jahre ohne Komplikationen und ohne Reoperation. <sup>20;366-367, 26;509</sup> Dennoch barg sie insbesondere durch Turbulenzen distal des Klappenringes und durch einen hohen Druckabfall über die Klappe einige Nachteile, so dass die Entwicklung besserer Prothesen veranlasst wurde. Erwähnenswert bleibt, dass bei dieser Prozedur nicht immer eine Explantation der Klappe von C. Hufnagel stattfand. In einem beschriebenen Fall kam es dann 20 Jahre nach der Erstimplantation zu einer Ruptur der Aorta. <sup>62;660-2</sup>

**Abbildung 6:** Kippscheibenprothese; Quelle: <http://www.heart-valve-surgery.com/Images/cage-ball-mechanical-valve.jpg&imgrefurl>, Stand 04 2008



1960 implantierte dann Dwight Harken in Boston die erste Käfig- Ball- Prothese in Aortenposition. Da sie durch Turbulenzen und zentrale Obstruktion Nachteile aufwies, wurde zur Verbesserung des Blutflusses eine Kippscheibenprothese entwickelt, die 1966 von

Wada- Cutter implantiert wurde. 1967 entwickelte Viking Björk ein weiteres Modell der Kippscheibenprothese. (Björk-Shiley-Prothese). 1968 wurde dann die moderne Ära der biologischen Klappenimplantation durch A. Carpentier erstmalig in Paris realisiert. Die Zweiflügelklappe kam zum ersten Mal 1977 von St. Jude zur Anwendung. Sie imitiert die physiologischen hämodynamischen Verhältnisse. Bei dieser Klappe kommt es im optimalen Fall fast zu keinerlei Obstruktionen oder Turbulenzen. Einer der größten Meilensteine der Herzchirurgie war die Erfindung der Herz-Lungen-Maschine 1953 durch John H. Gibbon. Seit dieser Zeit konnte man kontinuierlich diverse Innovationen in Bezug auf die Herzchirurgie beobachten. Spezieller Fokus gilt dabei der Optimierung der Klappen in Bezug auf die Haltbarkeit und die verminderte Thrombogenität sowie der Entwicklung von Verfahren

minimal invasiver Vorgehensweisen zur Reduktion des chirurgischen Traumas des Patienten.  
20;366-367, 26;509

### 1.6.2 Wahl der Klappenersatzes

An dieser Stelle soll ein Überblick über die Kriterien zur Prothesenwahl dargestellt werden. Generell werden zwei verschiedene Arten des Klappenersatzes unterschieden: 1.) der Ersatz mit einer mechanischen und 2.) der Ersatz mit einer biologischen Aortenklappenprothese. Insbesondere durch die Veränderung der Altersstruktur und der damit verbundenen erhöhten Prävalenz von Klappenpathologien im hohen Alter ist eine sorgfältige Abwägung der Risiken und Vorteile der unterschiedlichen Klappentypen essentiell.<sup>31;86-91</sup> Beide Klappen weisen Vor- und Nachteile auf, eine „ideale Klappe“ gibt es zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht.

Die biologische Klappe zeichnet sich durch ihre exzellente Hämodynamik, ihre geringe Thrombogenität, ihrer Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionen sowie der nicht notwendigen Antikoagulation aus.<sup>78;41-51</sup> Insbesondere das Risiko der Blutungskomplikationen kann durch die Implantation einer biologischen Klappe signifikant reduziert werden.<sup>11;169-180 46;485-91, 56;82-7</sup> Yap et al beschreiben außerdem eine durch Implantation einer biologischen Klappe oft beobachtete vollständige Remission der linksventrikulären Hypertrophie sowie einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion. Ein wesentlicher Nachteil stellt aber die strukturelle Degeneration dieser Klappenart dar. Diese erfordert in Abhängigkeit des Alters des Patienten zum Zeitpunkt der Erstimplantation zumeist einen weiteren Klappenersatz.<sup>46;485-91, 64;893-904, 65;364-70, 73;464-8,468-9</sup> Das Risiko einer Reoperation ist bei einer biologischen Prothese im Vergleich zu einer mechanischen um den Faktor 1,9 erhöht.<sup>73;464-8,468-9</sup> Die Dynamik der strukturellen Degeneration der Klappe ist abhängig vom Alter des Patienten und wird vor allem bei jüngeren Patienten vermehrt beobachtet.<sup>64;893-904, 65;364-70, 77;491-504</sup> Auf der anderen Seite geht die mechanische Klappe mit einer lebenslang andauernden Antikoagulation einher. Dies birgt wesentliche Blutungs-, Thrombose- und Embolierisiken, die bei älteren Patienten vermehrt zu beobachten sind. Dementsprechend ist eine allgemeine Empfehlung jüngeren Patienten eher eine mechanische Klappenprothese zu implantieren, um das Risiko der Reoperation zu vermindern, während man älteren Patienten oft den biologischen Klappenersatz empfiehlt, da die Lebenserwartung häufig so niedrig ist, dass keine Reoperation zu Lebzeiten mehr zu erwarten ist. Als Fazit sei aber betont, dass man die Vor- und die Nachteile der unterschiedlichen Klappen gut abwägen und dem individuellen Profil des Patienten anpassen muss. Es gibt nicht die ideale Klappe für die unterschiedlichen Altersgruppen. Diese Entscheidung sollte nach guter

Abwägung ein Konsens des Patienten, des Herzchirurgen und des behandelnden Kardiologen in Anbetracht des einzelnen Individuums sein.

### **1.6.3 Fortschritt der Klappenchirurgie**

Eine kardiochirurgische Intervention stellt eine große Belastung für den Organismus des Patienten dar. Aus diesem Grund sind Optimierungen der Operationstechnik sowie Perfektionierung in Bezug auf die Art und Beständigkeit des Implantats von signifikanter Bedeutung. Sie unterliegen einer stetigen Entwicklung.

So wurde statt der medianen Sternotomie in einigen Zentren in der nahen Vergangenheit die partielle mediane Sternotomie praktiziert. Die Hoffnung bestand darin, zum einen durch eine reduzierte Invasivität des chirurgischen Eingriffes eine geringere Belastung für den Patienten darzustellen und zum anderen ein besseres kosmetisches Resultat zu erzielen. Die Ergebnisse der minimal invasiven Chirurgie bei Aortenklappenersatz sind sehr zufriedenstellend. Bei Vergleichsstudien zwischen der partiellen medianen Sternotomie und der konventionellen Sternotomie in Bezug die postoperativen Verläufe und kosmetischen Ergebnisse zeigte sich in vielen Studien bei der minimal invasiven Methode ein geringerer stationärer Krankenhausaufenthalt, verminderte Operationszeiten sowie weniger postoperative Komplikationen wie Bluttransfusionen, immense Volumenverluste durch Drainagefluss oder Wundinfektionen. <sup>10;1053-5, 12;460-5,465-6, 49;80-3, 54;333-8, 57;472-5, 71;537-41</sup>

Unabhängig von den direkten postoperativen Variablen waren die kosmetischen Ergebnisse sichtlich verbessert, so dass zum Teil die Länge der Hautinzision von ca. 24 cm auf ca. 8 cm verkürzt werden konnte. <sup>12;460-5,465-6, 57;472-5</sup> Diese Begebenheit war ursächlich für die oftmals beobachtete schnellere Genesung und Mobilität sowie für die postoperativ verbesserte Stabilität des Sternums. Nur eine Studie zeigte lediglich eine verminderte Operationszeit und ein verbessertes kosmetisches Resultat. Optimierungen in der postoperativen Ventilation, in der Reduktion der Intensivzeit oder des gesamten Krankenhausaufenthaltes wurden dort im Gegensatz zu den anderen genannte Studien nicht beobachtet. <sup>54;333-8</sup> Es zeigen sich anhand dieser Studien durchaus positive Resultate der minimal invasiven Operationstechnik, die auch die Belastung für den Patienten minimieren zu scheinen, so dass wir in naher Zukunft sicherlich vermehrt diese Verfahren beobachten werden.

In Bezug auf die Operationsmethode sind einige weitere minimalinvasive Verfahren in Erprobung. Praktiziert wird zum Beispiel „Corvalve“, eine interventionelle Herzkatheteruntersuchung, bei der über den Zugang der Femoralgefäße ein Klappenersatz erfolgt. Nachteilig bei diesem Verfahren ist die Notwendigkeit eines ausreichend großen Gefäßes beziehungsweise einer ausreichend kleinen Klappe. Weiterhin erfolgt die

Positionierung am schlagenden Herzen, was das Arbeiten für den Herzchirurgen erschwert. Eine weitere neue Technik ist die transapikale Aortenklappenimplantation. Hier wird die Klappe auf einen Stent fixiert und von der Herzspitze aus positioniert. Die Herzspitze wird nach erfolgreicher Positionierung wieder verschlossen. Dieses Verfahren hat den bedeutenden Vorteil, dass hier bessere Varianten der Größen möglich sind. Weiterhin besteht die Möglichkeit zur Anbringung eines Cuffs, durch den eine Risikosenkung in Bezug auf ein paravalvuläres Leck ermöglicht wird. Die transapikale Aortenklappenimplantation stellt eine problemlose Operationsindikation bei Risikopatienten dar. Im Februar 2006 wurde beispielsweise eine prospektive Studie für diese Interventionsmethode initiiert, dessen Einschlusskriterien unter anderem ein Mindestalter von fünfundsiebzig Jahren war. Große Hoffnung wird in vollendoskopische Operationen gesetzt. Solche sind an der Mitralklappe zum Teil schon etabliert, an der Aortenposition auch denkbar, aber noch nicht vollständig realisiert worden.

In Bezug auf die Beschaffenheit der Klappe wird versucht, die Vorteile beider Klappen miteinander zu vereinen. So wäre es das Optimum, ein Implantat zu entwickeln, das die Langlebigkeit einer mechanischen und die physiologische Hämodynamik einer biologischen Klappe gemeinsam hat. Es wird weiter versucht, die Physiologie der nativen Klappe an der mechanischen zu imitieren, während beispielsweise durch unterschiedliche Aufbereitungsmethoden die Homografts in ihrer Langlebigkeit positiv beeinflusst werden sollen. Wegen der physiologischen Hämodynamik wird an der Modifizierung der biologischen Prothesen gearbeitet.<sup>38</sup> Bei dem sogenannten „Tissue engineering“ handelt es sich beispielsweise um eine durch Stammzellen auf bestimmten Nährmedien gezüchtete Zellen, die nach Bebrütung auf porcine Klappenmodelle angesetzt und dann in den Körper des Menschen implantiert werden sollen. Nach der Implantation erfolgt eine rasche Besiedelung durch Endothel, was zu einer Humanisierung der Prothese führt und diese athrombogen machen soll. Dieser Ersatz ist zu dem jetzigen Zeitpunkt noch im Stadium der Tierversuche.

34;1-7, 81;519-24

Innovationen der Klappenmodifikation sind dementsprechend die schon zugelassenen Konservierungsverfahren von Homografts. Vorerst in experimenteller Entwicklung sind künstlich hergestellte Klappenmatrizes sowie Taschenklappen aus Polyurethan.

Durch diese Fortschritte soll für den Patienten ein Implantat entwickelt werden, welches nicht durch Klappendegeneration in seiner Langlebigkeit eingeschränkt ist und zusätzlich in seiner Hämodynamik den physiologischen Klappen entspricht, wodurch eine Antikoagulation gegebenenfalls nicht mehr obligat sein soll.

## **2 Fragestellung**

In diesem Abschnitt der Arbeit soll ein Überblick über die statistisch zu erörternden Fragen dieser Dissertation geschaffen werden. Unterschiedliche Fragen über die Häufigkeitsverteilungen unseres Kollektivs über die Resultate, die Operationsmodalitäten sowie den potentiellen Einflussfaktoren werden aufgeführt.

### **2.1 Patientencharakteristika:**

- Wie viele Patienten wurden insgesamt reoperiert und wie viele bekamen einen Erstersatz der Aortenklappe?
- Befindet sich eine unterschiedliche Anzahl von Patienten in den verschiedenen Zeitperioden, in denen die Operationen realisiert worden sind?
- Bestehen in diesem Kollektiv signifikante Unterschiede in der Geschlechterverteilung?
- Wie alt sind die Patienten in unserem Kollektiv im Schnitt, wenn sie einen Aortenklappenersatz bekommen?
- Wie unterscheidet sich diese Verteilung zwischen den Erst- und den Reoperierten?

### **2.2 Operationscharakteristika:**

- Welcher Klappentyp wurde wie häufig gewählt?
- Wie ist die Verteilung der unterschiedlichen Klappentypen in den unterschiedlichen Altersgruppen?
- Wie häufig wurde genau welche Operationsart durchgeführt und wie unterscheiden sich diesbezüglich die beiden Fraktionen?
- Wie ist die genaue prozentuale Aufteilung der verschiedenen Implantattypen in der Gesamtheit und zwischen den beiden Gruppen der Erstoperierten und der Reoperierten im Vergleich?
- Wie häufig wurde welche Diagnose gestellt, um die Indikation eines Ersatzes der Aortenklappe zu stellen?
- Wie war die mittlere Operationsdauer?
- Unterscheiden sich die beiden Gruppen in dieser Hinsicht voneinander?
- Differiert die Abklemmzeit der Aorta zwischen den Primärpatienten und den Patienten mit einer Reoperation?

- Wie lang war die mittlere Verweildauer dieser Patienten nach der Operation auf der Intensivstation?
- Unterscheiden sich die beiden Kollektive hinsichtlich dieses Faktors?

### **2.3 Resultate der Letalitäten**

In diesem Abschnitt soll erörtert werden, wie die Letalitäten der beiden Gruppen im Vergleich nach unterschiedlichen Zeiträumen sind. Anhand der Berechnungen der Letalitäten nach 30 Tagen, nach 3 Monaten, nach einem Jahr, nach fünf Jahren und nach 10 Jahren angefertigt wurden, sollen hier folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie hoch ist die Frühletalität?
- Wie unterscheiden sich die beiden Gruppen untereinander hinsichtlich der Letalität nach 3 Monaten?
- Wie unterscheiden sich beide Gruppen bezüglich der Letalität nach einem Zeitraum von einem Jahr?
- Wie ist die Letalität nach 5 Jahren?
- Wie ist die Kaplan – Meier – Überlebensanalyse nach 10 Jahren bei beiden Gruppen im Vergleich?

### **2.4 Potentielle Einflussfaktoren auf die Letalität:**

Dieser Teil soll durch Kaplan- Meier- Überlebensanalysenkurven zeigen, ob verschiedene Faktoren einen Einfluss auf die Spätletalität haben. Zum einen soll dies in der Gesamtheit, zum anderen für beide Gruppen im Vergleich evaluiert werden.

Dabei werden folgende Faktoren und deren Einfluss auf die Spätletalität untersucht:

- Hat der präoperative NYHA- Status einen Einfluss auf die Spätletalität?
- Unterscheiden sich die beiden Geschlechter in der Überlebensanalyse?
- Beeinflusst das Alter bei der Operation das kumulative Überleben?
- Inwieweit bestehen Unterschiede zwischen beiden Kollektiven?
- Hat die Zeitperiode, in der jener Eingriff stattgefunden hat, eine Wirkung auf die kumulative Überlebensrate beider Fraktionen?
- Beeinflusst die Dringlichkeit der Operation die Spätletalität der Patienten?
- Bestehen diesbezüglich Differenzen zwischen der Gesamtheit und innerhalb beider Gruppen?

- Wird die Überlebensrate dadurch beeinflusst, ob es sich um eine mechanische oder um eine biologische Klappe handelt?
- Unterscheiden sich die Letalitäten signifikant innerhalb der verschiedenen Implantattypen?
- Hat die vor der Operation gestellte Diagnose einen Einfluss auf das kumulative Überleben?
- Und wie unterscheiden sich diesbezüglich die beiden Kollektive?
- Wie sind die unterschiedlichen Überlebensraten in Abhängigkeit von der Art der stattgefundenen Operation?

## **2.5 Kaplan Meier in 2 Varianten**

Im letzten Abschnitt sollen zwei potentielle Untersuchungsmethoden mit ihren Vor- und Nachteilen kontrovers diskutiert werden.

- Welche ist die sinnvollere Weise eine Datenerhebung dieses Kollektivs zu machen?
- Welche Schwierigkeiten tun sich bei diesem Kollektiv und der retrospektiven Analyse dessen auf?
- Wie differieren die kumulativen Überlebensraten wenn man mit den unterschiedlichen Ansätzen arbeitet?

## **2.6 Die Fragen der Multivariaten Analyse**

Im vierten Absatz der Ergebnisse soll anhand der multivariaten Analyse mit einer COX-Regression und mit einem logistischen Regressionsmodell die einzelnen Faktoren und deren Einfluss auf die Mortalität separat untersucht werden.

- Welcher der unterschiedlichen Faktoren ist ein unabhängiger Einflussfaktor auf die Sterblichkeit?
- Wie unterscheiden sich diese Variablen unter Einbeziehung und Missachtung der Zeit?

## **3 Material/ Methodik**

### **3.1 Allgemein Material**

In dieser Arbeit wurden Patienten, die von 1987 bis zum Jahre 2000 am Deutschen Herzzentrum München einer Operation im Rahmen eines isolierten Aortenklappenersatzes unterlagen, retrospektiv untersucht. Das Kollektiv dieser Studie besteht aus insgesamt 1271 konsekutiven Patienten. Von diesen 1271 Patienten erhielten insgesamt 1172 Patienten einen Erstersatz der Aortenklappe, während 99 Patienten zum zweiten Mal operiert wurden. Insgesamt waren dementsprechend nur 7,8% Patienten an der Gesamtheit Patienten mit einer Reoperation. Es wurden 479 weibliche und 792 männliche Patienten an der Aortenklappe operiert. Bei den Reoperierten war der prozentuale Anteil der Frauen mit weniger als 10% an der Gesamtheit der Reoperierten deutlich niedriger als bei den Erstoperierten. Das mittlere Alter bei der Operation war bei den Erstoperierten 62,8 Jahre während es bei den Reoperierten mit 59 Jahren geringer war. Insgesamt wurden in unserem Kollektiv mit 55% die größte Anzahl der operativen Korrekturen im Alter von 61-80 Jahren durchgeführt. Im Verlauf der Zeit konnte durch Aufteilung in drei unterschiedliche Zeitperioden beobachtet werden, dass insgesamt eine Zunahme der operativen Korrekturen stattgefunden hat. Der Anteil der Reoperationen ist in unserem Kollektiv im Laufe der Zeit jedoch gesunken. Als Patientengut wurden ausschließlich Patienten mit einer isolierten Aortenklappenendoprothese rekrutiert. Patienten mit einer Klappenplastik und/oder einem Ersatz an einer anderen Klappe wurden ausgeschlossen. Sowohl Patienten mit einer zusätzlichen Trikuspidalklappenendoprothese als auch Patienten mit einem Ersatz an der Mitralklappe wurden nicht berücksichtigt. Als weitere Ausschlusskriterien galten die Komplikation einer akuten Endokarditis als Grund für den Ersatz der Aortenklappe, sowie der Eingriff der Aortenklappenendoprothese als Notfall-Operation. Auch jene Patienten, die einer zusätzlichen chirurgischen Versorgung im Sinne einer Implantation eines Bypasses oder eines Conduits bedurften, wurden in diesem Kollektiv nicht berücksichtigt. Das Ziel der Einschlusskriterien war, ein homogenes Patientenkollektiv mit so wenig potentiellen Einflussfaktoren wie möglich zu schaffen.

### **3.2 Allgemein Methodik**

Im Deutschen Herzzentrum München bekamen von 1987 bis zum Jahre 2000 1271 Patienten einen isolierten Ersatz der Aortenklappe. Bei 1172 Patienten handelte es sich bei dieser Operation um den primären Ersatz, während es sich bei 99 Patienten um eine Reoperation handelte. Die Datei wurde über eine Abfrage des Archivs erstellt. Durch unterschiedliche Modalitäten wurde versucht, von den im Deutschen Herzzentrum München operierten Patienten Informationen über den postoperativen Verlauf zu erhalten. Anfänglich wurden die Patienten per Telefon kontaktiert. Im Verlauf konnte anhand standardisierter Fragen Informationen über postoperative Komplikationen, Blutungen und Thrombembolien sowie dem Wohlbefinden des Patienten nach der Operation eingeholt werden. Des Weiteren wurden die Patienten, die nicht persönlich erreicht werden konnten, angeschrieben und mittels eines standardisierten Fragebogens (Fragebogen im Anhang) zum postoperativen Verlauf befragt. Ferner wurden mit Hilfe der Kooperation der Kardiologen des Deutschen Herzzentrums München die Dateien der kardiologischen Ambulanz auf neuere Informationen der Patienten untersucht. Hierdurch konnte in einigen Fällen aktuelle Daten bezüglich des Wohlbefindens der Patienten oder einer Änderung der Adresse erhoben werden. Für die restlichen fehlenden circa 320 Patienten wurden unterschiedliche Maßnahmen zum Erreichen eines möglichst vollständigen Follow-Ups in Anspruch genommen. Insbesondere bei Patienten, deren Operationszeitraum schon länger zurücklag, konnten verfilmte Archivakten zur Hilfe genommen werden, um an detaillierte Informationen zu gelangen, die bis zu diesem Zeitpunkt nicht bekannt waren. Weiterhin konnten zum Teil Änderungen der Anschrift und andere Informationen über das Wohlbefinden unserer Patienten bei den hausärztlichen Kollegen in Erfahrung gebracht werden. Als letzte Instanz wurde schließlich noch ein Anschreiben an das Einwohnermeldeamt verfasst, mit der Bitte, uns über Umzüge oder eventuelle Todesfälle zu unterrichten.

### **3.3 Follow-up**

Von den 1271 Patienten wurden 1223 erreicht. Das entspricht einem Follow-up von insgesamt 96,2%. Von lediglich achtundvierzig Patienten konnten keine Informationen gewonnen werden. Diese sogenannten „lost cases“ sind durch verschiedene Faktoren entstanden. Zum größten Teil erschwerte der lang zurückliegende Operationszeitraum (zum Teil 13 Jahre) ein lückenloses Follow-up. Patienten sind in dieser Zeit verzogen oder verstorben, haben die Hausärzte gewechselt oder diese praktizieren nicht mehr. Nach

Ausschöpfung aller uns zur Verfügung stehenden Möglichkeiten konnte von den verbleibenden fehlenden Patienten keine weiteren Informationen eruiert werden.

### **3.4 Statistische Auswertung**

Die Dateneingabe erfolgte in einer Excel Tabelle (Programm Microsoft Excel 2000). Nach Erreichen eines Follow-ups von 96,2% wurde die Datei für die nachfolgende statistische Auswertung in ein SPSS Format konvertiert. Für die statistische Analyse wurde SPSS 11.5 für Windows verwendet (SPSS Inc. Chicago, IL; USA) Die statistische Auswertung erfolgte unter Mitwirkung des Institutes für medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München. Überlebensraten in Patientengruppen wurden nach der Produkt-Limit Methode geschätzt und mittels Kaplan Meier Kurven dargestellt. Übersichten von Häufigkeitsverteilungen kategorialer Merkmale nach Patientengruppen wurden in Form von Kreuztabellen erstellt und entsprechende bivariate Zusammenhänge mit dem Chi<sup>2</sup>- Test geprüft. In der multivariablen Überlebenszeitanalyse (COX- Regression) wird der simultane Einfluss der patienten- und krankheitsspezifischen Variablen auf das Risiko für das Auftreten von Todesfällen (sog. Ereignissen) modelliert. Dabei können Risiko Verhältnisse zwischen verschiedenen Patientengruppen geschätzt und damit Aussagen über die prognostische Wertigkeit der betrachteten Einflussgrößen getroffen werden. Während bei der Cox-Regression die Zeit bis zum Ereigniseintritt bei der Effektschätzung Berücksichtigung findet, gehen bei der ebenfalls angewandten logistischen Regressionsanalyse nur die Ereignisse ein. In diesem Ansatz können dann, als Annäherung für das Relative Risiko, so genannte Odds Ratio Werte (Chancen Verhältnisse) geschätzt werden, falls keine Informationen über die Ereigniszeiten vorliegen.

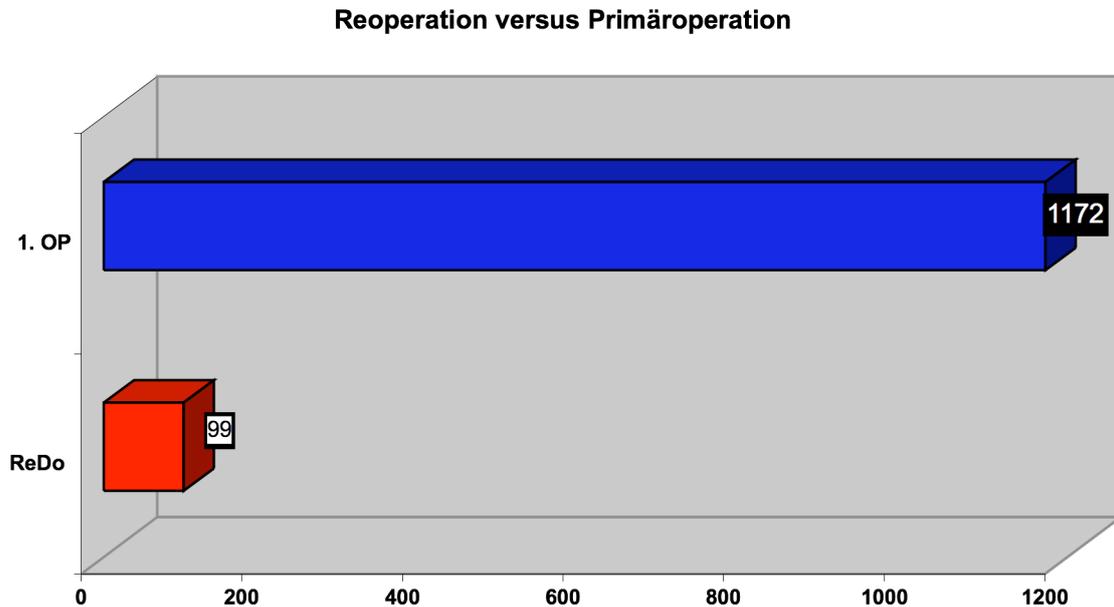
## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Patientencharakteristika**

#### **4.1.1 Primär - versus Reoperation**

In dem Gesamtkollektiv von 1271 Patienten befinden sich 99 Patienten, bei denen eine Reoperation an der Aortenklappe stattgefunden hat, bei den restlichen 1172 Patienten handelt es sich um einen Primärsatz der Aortenklappe. Prozentual erhielten somit 7,8% der

Gesamtheit des Studienkollektivs Patienten eine Reoperation. Die nachfolgende Abbildung verdeutlicht diesen Sachverhalt grafisch.



**Abbildung 7:** Quantitative Verteilung zwischen Reoperation und Primäroperation

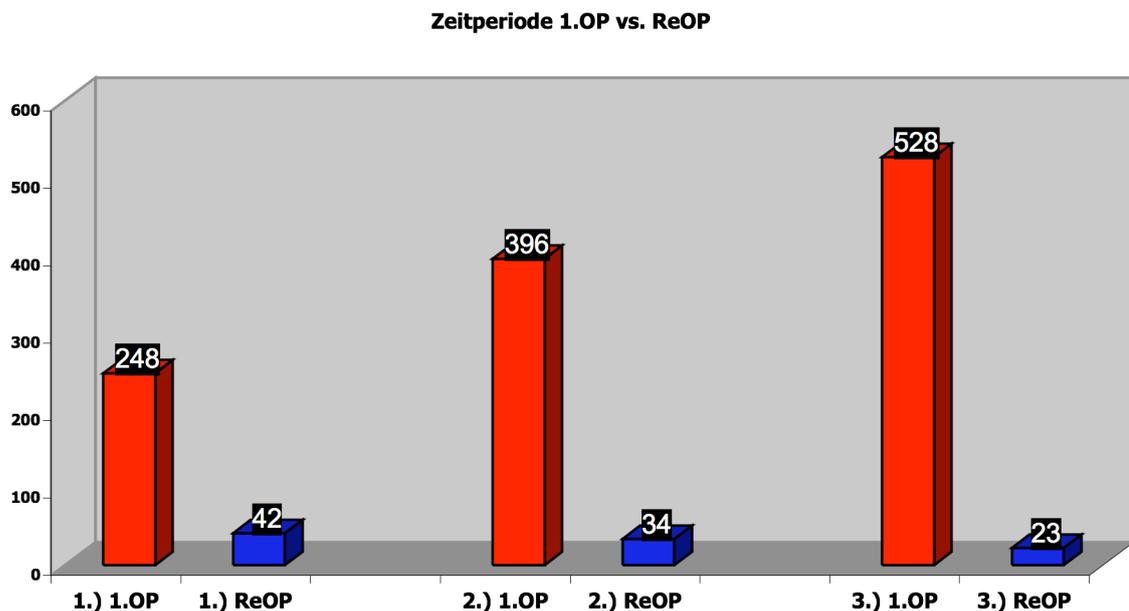
### 4.1.2 Zeitperiode

In unserer Studie wurde der Untersuchungszeitraum von 1987 bis 2000 in drei verschiedene Zeitperioden unterteilt. Die erste war von 1987 bis 1990, die zweite von 1991-1995 und die letzte von 1996 bis einschließlich 2000. Anhand der nachfolgenden Grafik erkennt man insgesamt einen Anstieg der durchgeführten Operationen des Aortenklappenersatzes im Laufe der Zeit. Bei genauer Betrachtung kann man sehen, dass dies vorrangig auf die Erstoperationen zurückzuführen ist. Bei den Reoperationen ist ein Rückgang der durchgeführten Operationen zu verzeichnen.

Zeitraum		1. OP	Re OP	Gesamt
1986-1990	Anzahl	248	42	290
	% von Zeitraum	85,50%	14,50%	100%
	% von OP	21,20%	42,40%	22,80%
1991-1995	Anzahl	396	34	430
	% von Zeitraum	92,10%	7,90%	100%
	% von OP	33,80%	34,30%	33,80%
1996-2000	Anzahl	528	23	551
	% von Zeitraum	95,80%	4,20%	100%
	% von OP	45,10%	23,20%	43,40%
Gesamt	Anzahl	1172	99	1271
	% von Zeitraum	92,20%	7,80%	100%
	% von OP	100%	100%	100%

**Abbildung 8:** Kreuztabelle Zeitraum 1.OP versus Reoperation

Bei den Patienten mit einem Primärerersatz sieht man in der ersten Zeitperiode eine Patientenanzahl von 248, in der zweiten sind es 396 und die dritte Periode beinhaltet 528 Patienten. Bei den Patienten, die einer Reoperation bedurften, sind es 1987-1990 42 Patienten, dann 34 Patienten, und in der dritten Operationsperiode von 1996-2000 sind 23 Patienten reoperiert worden. Der  $\text{CHI}^2$ -Test nach Pearson zeigt einen Wert von kleiner als 0,001 und ist somit statistisch signifikant. Die nachfolgende Darstellung veranschaulicht diesen Sachverhalt grafisch.



**Abbildung 9:** Säulendiagramm Zeitperiode 1. OP versus Reoperation

Quantitativ fand im Laufe der Zeit eine prozentuale Zunahme der durchgeführten Eingriffe statt. Bezogen auf das Gesamtkollektiv wurden in der ersten Zeitperiode 22,8%, in der zweiten 33,8%, und im dritten Zeitabschnitt 43,4% der Interventionen durchgeführt. Die beiden unterschiedlichen Gruppen im Vergleich betrachtend ist die Verteilung wie folgt:

In der Gruppe der Primäroperierten befinden sich in der ersten Periode 21,1%, in der zweiten 33,8% und im letzten Zeitraum ist mit 45,9% der Großteil zu finden. Die Gruppe der Rezidivpatienten zeigt ein anderes Ergebnis. Hier ist Hauptanteil der Operationen mit 42,4% der Patienten in der ersten Periode. Die zweite Fraktion beinhaltet 34,3% der Operationen, während die dritte mit 23,3% quantitativ die geringste ist.

### 4.1.3 Geschlecht

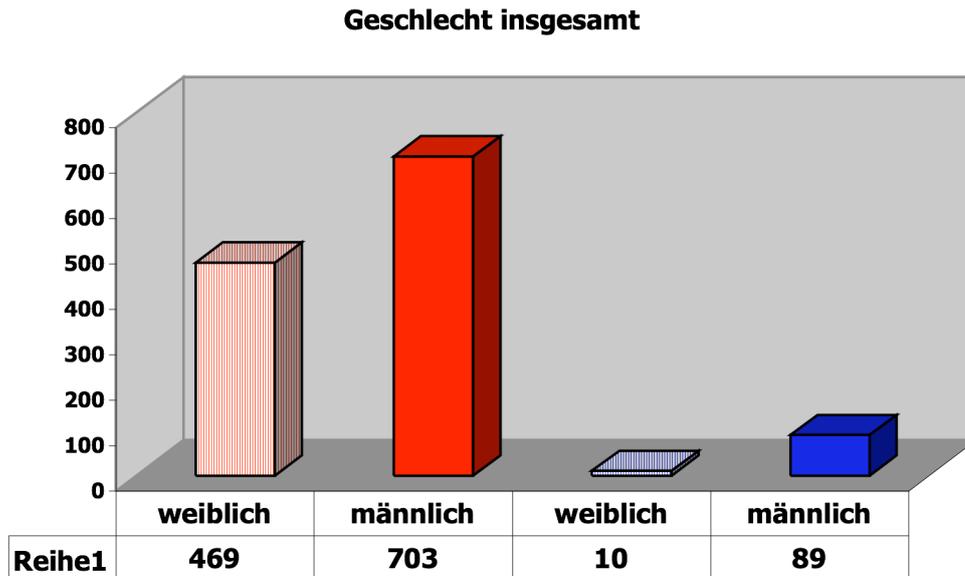
Anhand der nachfolgenden Kreuztabelle kann man die Häufigkeitsverteilung des unterschiedlichen Geschlechts in den beiden zu untersuchenden Gruppen erkennen.

**Kreuztabelle Geschlecht 1.Op versus Reoperation**

Geschlecht		1. OP	Re OP	Gesamt
weiblich	Anzahl	469	10	479
	% von Geschlecht	97,90%	2,10%	100%
	% von OP	40,00%	10,10%	37,70%
männlich	Anzahl	703	89	792
	% von Geschlecht	88,80%	11,20%	100%
	% von OP	60%	89,90%	62,30%
Gesamt	Anzahl	1172	99	1271
	% von Geschlecht	92,20%	7,80%	100%
	% von OP	100%	100%	100%

**Abbildung 10:** Kreuztabelle Geschlecht 1.Op versus Reoperation

Es zeigt sich, dass insgesamt die männlichen Patienten häufiger einem isolierten Aortenklappenersatz unterlagen als Frauen. Die absolute Zahl der männlichen Patienten beträgt 792, während nur 479 weibliche Patienten einen Aortenklappenersatz erhielten. Dies entspricht einem Prozentsatz von 62,3% gegenüber 37,7%. Der Vergleich beider Gruppen zeigt, dass sowohl bei den Primärpatienten als auch bei den Reoperierten das männliche Geschlecht überwiegt. Die prozentuale Verteilung ist bei den Patienten mit einer Reoperation aber signifikant höher. Sie entspricht in der Gruppe männlich zu weiblich 89,9% zu 10,1%. Im CHI<sup>2</sup>-Test war  $p < 0,001$ . Die im Anschluss dargestellte Grafik demonstriert anhand eines Balkendiagramms die Aufteilung beider Geschlechter bei Erstoperation und Reoperation im Vergleich.



**Abbildung 11:**Säulendiagramm Geschlechterverteilung insgesamt

Die prozentuale Verteilung bei den zum ersten Mal operierten Patienten von männlichen zu weiblichen Patienten beträgt 60% zu 40%, während es bei den Patienten mit einer Reoperation 89,9% zu 10,1% ist.

#### 4.1.4 Mittleres Alter bei der Operation

Die Operationen dieses Kollektivs fanden vom Januar 1987 bis zum Dezember 2000 im Deutschen Herzzentrum München statt. Bei den Patienten mit einer Reoperation war der jüngste Patient 24 Jahre alt, während der älteste Patient, der einer sekundären Operation an der Aortenklappe unterlag, 86 Jahre alt war. Bei den Patienten, die einen primären Aortenklappenersatz bekommen haben, ist der jüngste Patient 20,2 Jahre alt und der älteste 90,29 Jahre. Im Vergleich zu den Patienten, die einer primären Operation unterlagen, ist das Durchschnittsalter bei den reoperierten Patienten geringer. Es beträgt dort 59,15 Jahre während es bei Patienten mit einem Erstersatz 62,86 Jahre ist. Folgende Grafik veranschaulicht den Sachverhalt.

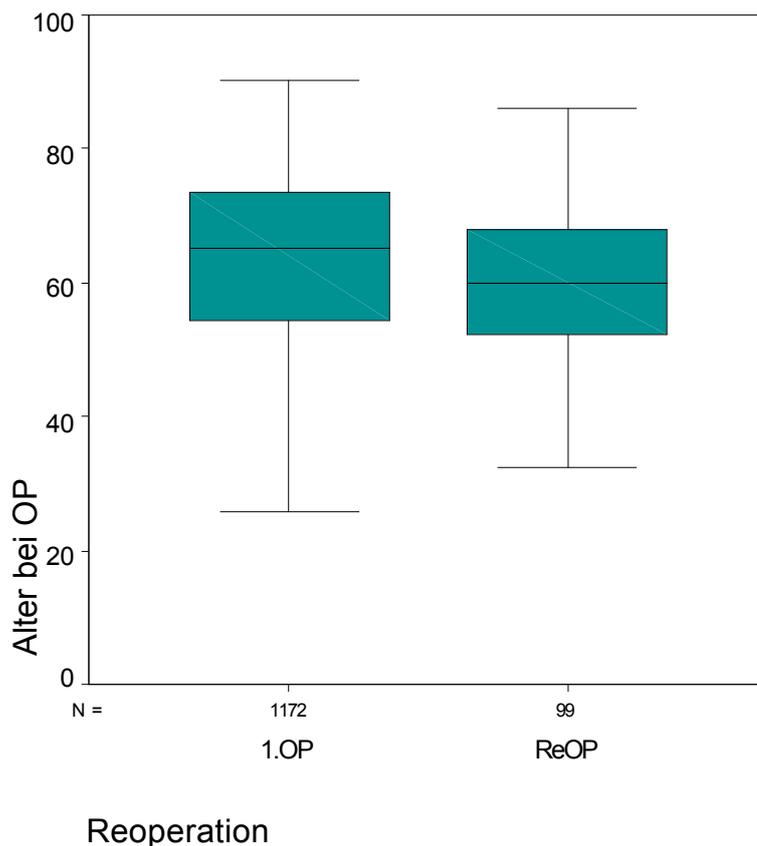
**Mittleres Operationsalter in Jahren**

Operationsart	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert
1.OP	1172	20,23	90,29	62,86
Re OP	99	24,14	86,04	59,15

**Abbildung 12:** Mittleres Operationsalter in Jahren

Das nachfolgende Box-Plot- Diagramm verdeutlicht die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf das Alter bei der Operation. Es wird grafisch deutlich, dass die Reoperierten im Durchschnitt jünger sind als diejenigen, die zum ersten Mal operiert worden sind.

**Alter bei der Operation**



**Abbildung 13:** Boxplot Diagramm; Alter bei der Operation

Der Mann-Whitney-Test weist mit  $p < 0,002$  eine asymptotische Signifikanz auf. Der Median des Alters in den Box-Plot Diagrammen zeigt bei den Primäroperierten ein Alter von circa 63 Jahren, während es bei den Rezidivpatienten im Mittel bei ca. 59 Jahre ist.

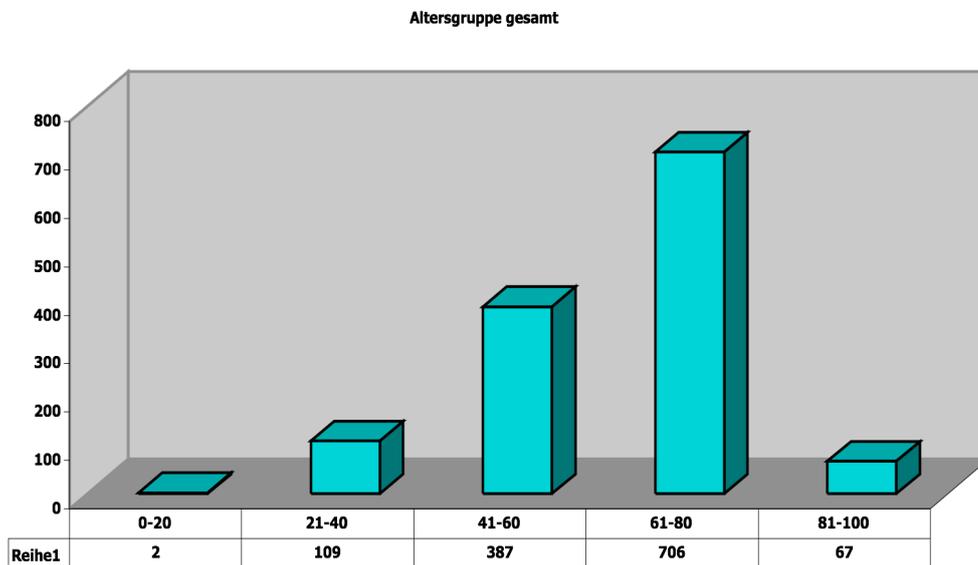
### 4.1.5 Einteilung in Altersgruppen

Die nachfolgende Darstellung zeigt die Verteilung der unterschiedlichen Altersgruppen zum Zeitpunkt der Operation. Es wurde hier in fünf Gruppen unterteilt. Die erste beinhaltet die Patienten von 18 bis 20 Jahren und die zweite die von 21 bis 40 Jahre. Diese Unterteilung wird in zwanziger Schritten fortgeführt, bis die letzte Gruppe diejenigen Patienten von 81 Jahren bis zum ältesten Patienten des Kollektivs, der 92,6 Jahre alt ist, einschließt.

**Kreuztabelle Altersgruppen 1.OP versus Reoperation**

Operationsart		ALTERSGRUPPEN					Gesamt
		18-20 y	21-40 y	41-60 y	61-80 y	81-100 y	
1.Op	Anzahl	2	101	343	661	65	1172
	% von OP	,2%	8,6%	29,3%	56,4%	5,5%	100,0%
Re-Op	Anzahl	0	8	44	45	2	99
	% von OP	,0%	8,1%	44,4%	45,5%	2,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	2	109	387	706	67	1271
	% von OP	,2%	8,6%	30,4%	55,5%	5,3%	100,0%

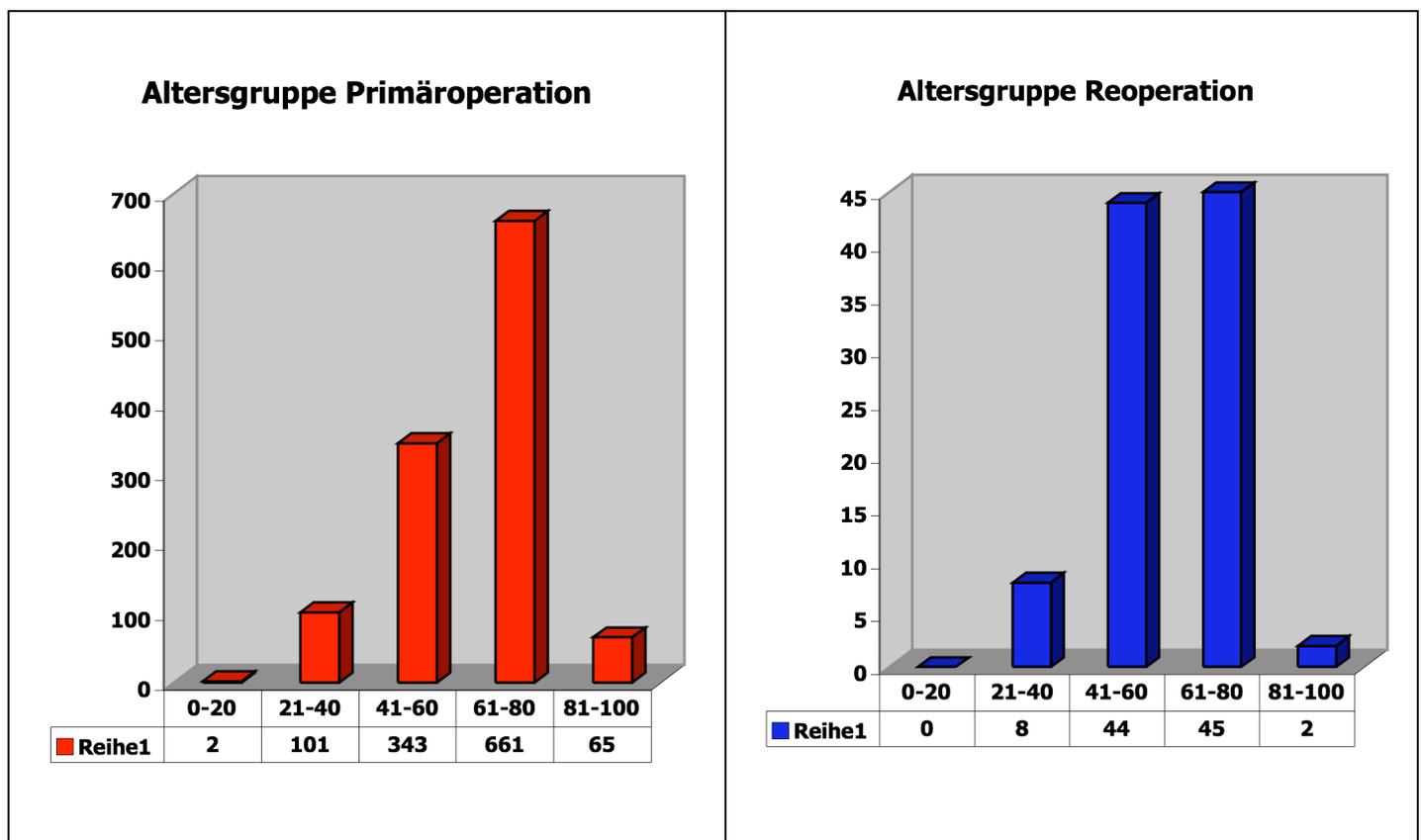
**Abbildung 14:** Kreuztabelle Altersgruppen 1.OP versus Reoperation



**Abbildung 15:** Säulendiagramm; Aufteilung in Altersgruppen

Der CHI<sup>2</sup>-Test von Pearson weist bei der Verteilung der Altersgruppen bei der Operation eine statistische Signifikanz von unter 0,024 auf. In der Kreuztabelle wird ersichtlich, dass in beiden Gruppen der größte Teil in der Altersgruppe drei und vier ist. Sowohl bei den Primärpatienten als auch bei den Patienten mit Reoperation sind befinden sich nahezu 90%

aller Patienten in diesen beiden Altersgruppen. In der Gesamtheit des Patientengutes ist die prozentuale Verteilung in der ersten Gruppe 0,2%, in der Zweiten 8,6%, in der Dritten 30,5%, in der vierten Fraktion bei 55,6% und in der letzten befinden sich 5,2%. Die Verteilung innerhalb beider Altersgruppen differiert jedoch bei den Primär- und den Rezidivpatienten. Die genaue Verteilung von den Gruppen drei und vier ist bei den Erstoperierten von Gruppe drei zu vier bei 29,3% zu 56,4%, während die Verteilung bei den reoperierten Patienten mit 44,4% zu 45,5% ausgeglichener ist. Diesen Sachverhalt verdeutlichen die beiden nachfolgenden Diagramme im Vergleich.



**Abbildung 16:** Aufteilung in Altersgruppen Primäroperation und Reoperation im Vergleich

Dieses Balkendiagramm verdeutlicht abermals das erhöhte Alter der Primärpatienten im Vergleich zu den Rezidivpatienten.

Es stellte sich weiterhin die Frage inwieweit sich die Verteilung des Geschlechtes in Abhängigkeit vom Alter der Patienten verändert. Aufgrund dessen wurde eine Untersuchung der Geschlechterverteilung in den fünf unterschiedlichen Altersgruppen angeschlossen.

Das nachfolgende Diagramm demonstriert dies grafisch.

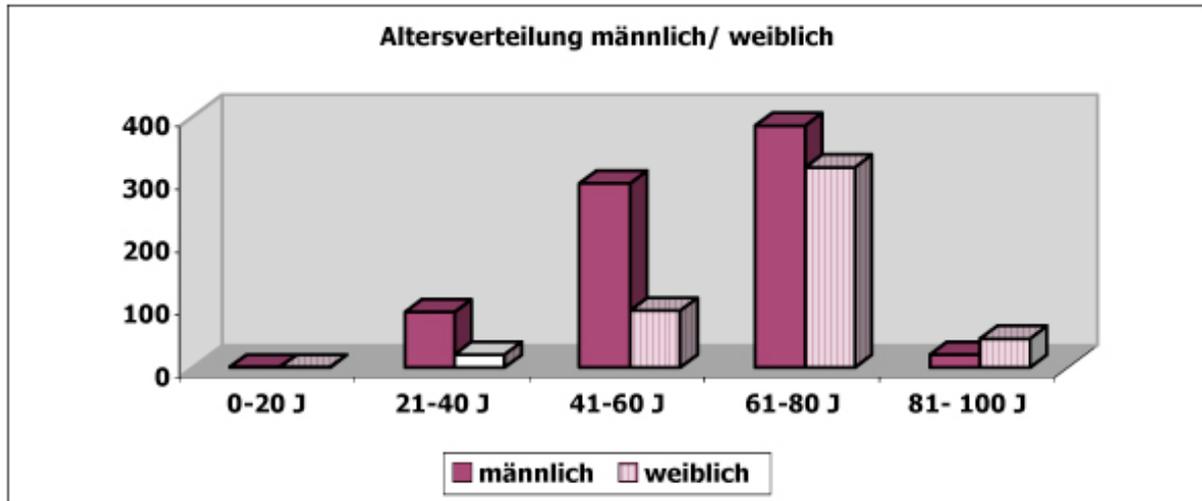


Abbildung 17: Altersverteilung männlich/ weiblich

Anhand dieser Grafik wird deutlich, dass die Patientenzahl weiblichen Geschlechts mit zunehmendem Alter prozentual zunimmt. Auch bei den Überlebensanalysen sei zu berücksichtigen, dass das Geschlecht nicht isoliert gesehen werden kann, da die weiblichen Patienten im Schnitt ein höheres Alter bei der Operation aufweisen als die männlichen. Aus diesem Grund hat die Gesamtheit der weiblichen Patienten gegebenenfalls schon präoperativ eine niedrigere Lebenserwartung als die männlichen Patienten.

## 4.2 Häufigkeitsverteilungen

### 4.2.1 Klappentyp

In diesem Abschnitt soll nun die Häufigkeitsverteilung in der Gesamtheit und in den einzelnen Gruppen der Implantation von biologischen und mechanischen Klappen verdeutlicht werden. Der  $\chi^2$ -Test zeigt mit einem Wert von kleiner als 0,001 die statistische Signifikanz.

#### Kreuztabelle Klappentyp mechanisch versus biologisch

Klappentyp		1. OP	Re Op	Gesamt
mechanisch	Anzahl	672	80	752
	% von mech	89,40%	10,60%	100%
	% von OP	57,30%	80,80%	59,20%

biologisch	Anzahl	500	19	519
	% von bio	96,30%	3,70%	100%
	% von OP	42,70%	19,20%	40,80%
Gesamt	Anzahl	1172	99	1271

Abbildung 18: Kreuztabelle Verteilung der Klappentypen

Die Kreuztabelle verdeutlicht, dass in der Gesamtheit die Zahl der mechanischen Klappen mit 752 höher ist, als die der biologischen Implantate (519). Die prozentuale Verteilung in der Gruppe der Erstoperierten mechanisch zu biologisch beträgt 57,3% zu 42,7%. Bei den Reoperierten ist dieser prozentuale Unterschied mit 80,8% höher bei den mechanischen Klappenprothesen im Gegensatz zu 19,2% bei den biologischen Implantaten.

Die nachfolgenden Diagramme in Vergleich dienen der Verdeutlichung beider Fraktionen.

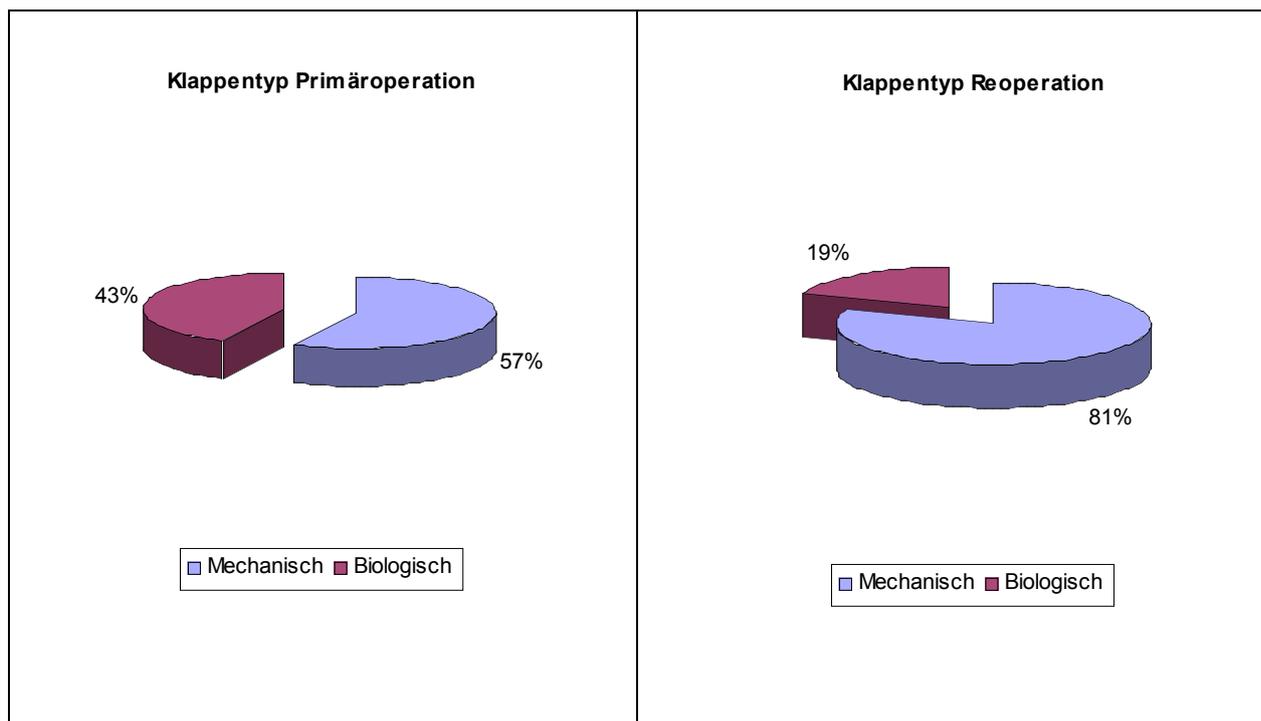
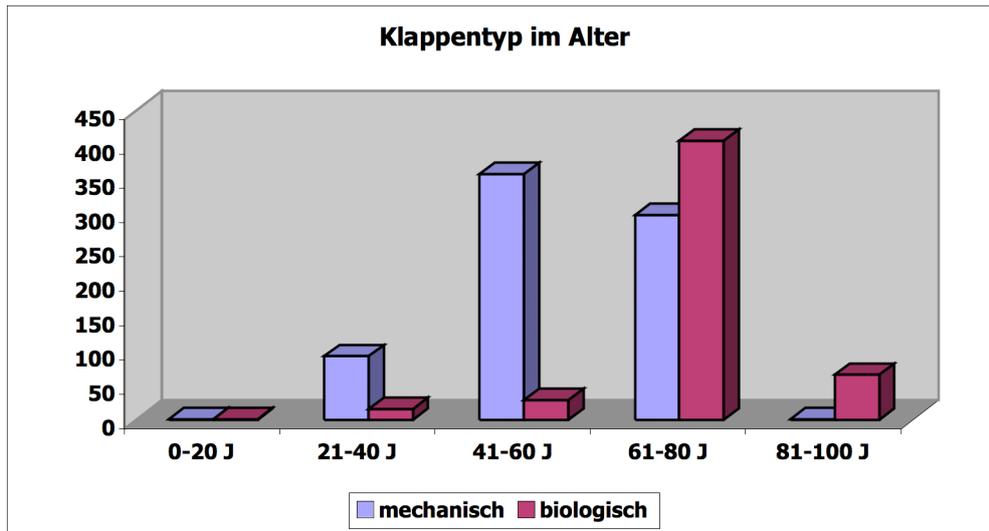


Abbildung 19: Kreisdiagramm Klappentyp Vergleich 1.OP vs. ReOP

Bei den Primärpatienten haben wir eine gesamte Anzahl von 1172 Patienten, wovon 57,3% ein mechanisches Implantat bekamen, während 42,7% einen biologischen Ersatz erhielten. Den Unterschied zwischen beiden Gruppen im Vergleich, zeigen die oben dargestellten Diagramme eindrücklich.

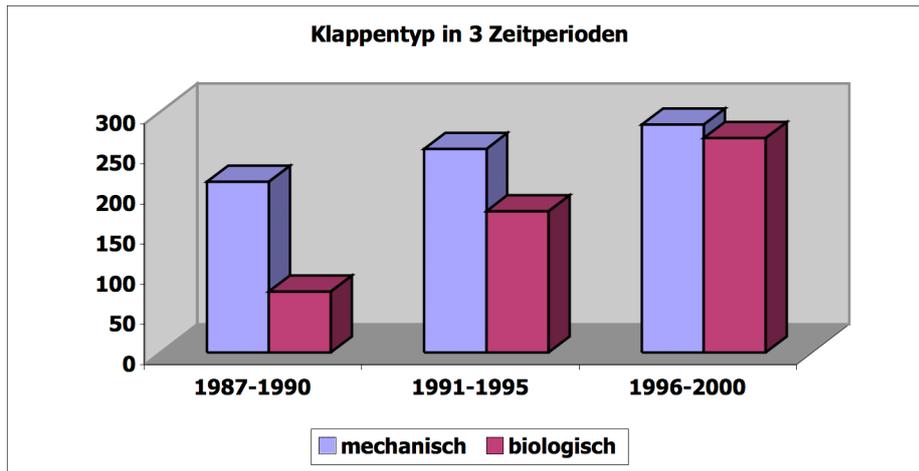


**Abbildung 20:** Klappentyp im Alter

Das oben dargestellte Diagramm veranschaulicht die Zahlenverteilung der mechanischen und biologischen Klappenimplantate in Abhängigkeit von dem Alter bei der Operation. Hier wird grafisch deutlich, dass mit zunehmendem Alter weniger mechanische und mehr biologische Klappen implantiert wurden. Somit muss man bei der Betrachtung der Überlebensanalysen auch mit einbeziehen, dass das Überleben der Patienten mit biologischer Klappe immer bedeutet, dass die Patienten schon bei der Operation ein höheres Alter und somit ein geringeres Überleben aufwiesen als es bei den Patienten mit einem mechanischen Ersatz der Fall ist. Bis zum 60. Lebensjahr wurde der Großteil der Aortenklappenersätze durch eine mechanische Klappe durchgeführt. Im Alter von 61-80 Jahren ist der Anteil der biologischen Klappenprothesen zunehmend und in der Gesamtheit prozentual fast identisch mit den mechanischen (42% mechanisch gegenüber 57% biologischer Ersatz). In der Altersgruppe der Patienten von 81-100 Jahre wurden von 67 Patienten, 66 mit einem biologischen Ersatz versehen, während nur ein Patient eine mechanischen Prothese erhielt.

Des Weiteren untersuchten wir die unterschiedlichen Verteilungen der beiden Klappentypen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Klappenersatzes. Wie schon erwähnt unterteilten wir unser Studienkollektiv in die drei folgenden Zeitperioden: von 1987-1990, 1991-1995 und von 1996- 2000.

Das nachfolgende Diagramm soll die Verteilung der mechanischen und biologischen Klappenersätze in den unterschiedlichen Zeitperioden darstellen.



**Abbildung 21:** Klappentyp (mechanisch/ biologisch) in drei Zeitperioden

Hier zeigt sich deutlich, dass im Laufe der Zeit zum einen die Gesamtanzahl der operativen Eingriffe zunimmt, zum anderen der Anteil der biologischen Ersatzklappen mit zunehmender Zeit prozentual ansteigt. In der ersten Zeitperiode war das Verhältnis von mechanischen zu biologischen Ersatzklappen noch 73% zu 27%, während es von 1991-1995 schon 59% zu 41% betrug und in der letzten Zeitperiode eine weitere Angleichung der prozentualen Verteilung mit 52% mechanische Ersatzklappen und 48% biologischer Klappenersatz stattgefunden hat.

#### 4.2.2 Klappenmodell

Die nachfolgenden Darstellungen unterscheiden nicht nur zwischen den biologischen und den mechanischen Klappen, sondern auch innerhalb dieser zwei Gruppen zwischen den am häufigsten eingesetzten Implantaten. Insgesamt wurde der Implantatschlüssel in acht Untergruppen aufgeteilt. Es wurden die vier am häufigsten implantierten biologischen sowie die vier am häufigsten implantierten mechanischen Klappen dargestellt.

Die Codierungsnummer fängt bei den mechanischen Klappen an. 1 ist die Björk-Shiley-Monostrut, 2 die Carbomedics, 3 die St. Jude Medical und 4 sind selten implantierte mechanische Klappen. Anschließend folgen die biologischen Klappen. Die Nummer 5 ist die Biocor-Klappe, 6 die Biologische Perimount, 7 die Hancock T505 und Nummer 8 beinhaltet biologische Klappen, die selten implantiert worden sind.

Mit Hilfe der im Folgenden dargestellten Kreuztabelle soll der Unterschied in Bezug auf die Häufigkeitsverteilung der implantierten Klappentypen in den beiden Untersuchungsgruppen aufgezeigt werden.

Kreuztabelle Klappenmodell 1.OP versus Reoperation

		IMPLANTAT								Gesamt
		1	2	3	4	5	6	7	8	
Operationsart		Björk-Shiley	Carbomedics	St.Jude Medical	Sonstige mech	Biocor	Bio. Perimount	Hancock T505	Sonstige bio	
		1.OP	Anzahl	116	388	108	60	224	102	97
	% von OP	9,9%	33,1%	9,2%	5,1%	19,1%	8,7%	8,3%	6,6%	100,0%
	% von Implantat	83,5%	90,9%	87,8%	95,2%	96,1%	97,1%	98,0%	93,9%	92,2%
ReOP	Anzahl	23	39	15	3	9	3	2	5	99
	% von OP	23,2%	39,4%	15,2%	3,0%	9,1%	3,0%	2,0%	5,1%	100,0%
	% von Implantat	16,5%	9,1%	12,2%	4,8%	3,9%	2,9%	2,0%	6,1%	7,8%
Gesamt	Anzahl	139	427	123	63	233	105	99	82	1271
	% von OP	10,9%	33,6%	9,7%	5,0%	18,3%	8,3%	7,8%	6,5%	100,0%
	% von Implantat	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Abbildung 22: Kreuztabelle Implantatverteilung

Nachfolgendes Kreisdiagramm verdeutlicht den Sachverhalt nochmals grafisch in der Gesamtheit ohne eine Aufteilung in die Gruppen der Primäroperationen und der Rezidivoperationen vorzunehmen.

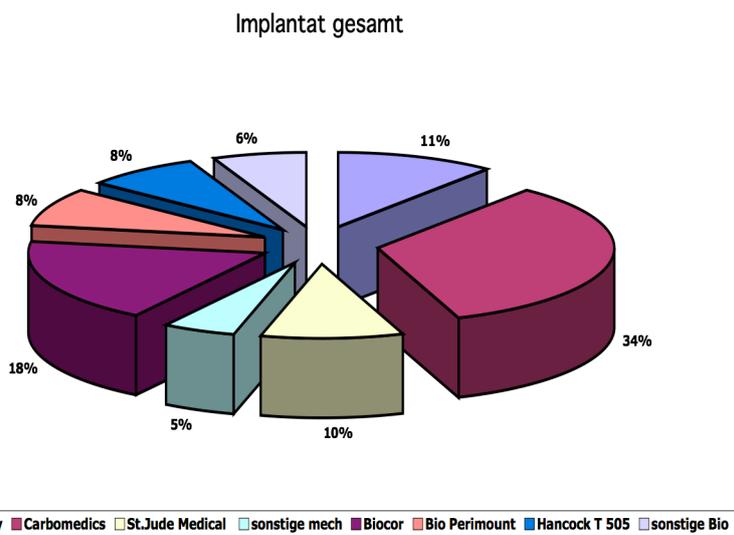


Abbildung 23: Kreisdiagramm Implantatverteilung in der Gesamtheit

Die oben stehende Tabelle zeigt, dass die in der Gesamtheit sowohl mit ihrer absoluten Zahl als auch in der prozentualen Verteilung (33,6%) am häufigsten implantierte Klappe die mechanische Carbomedics Doppelflügelklappe ist. Dies trifft sowohl auf die Gruppe der Erstoperierten als auch für die Patienten mit einer Sekundäroperation zu. An zweiter Stelle bei den Primärpatienten folgt die Biocor- Klappe während es sich bei den Reoperierten um eine weitere mechanische Klappe, die Björk-Shiley-Monostrut handelt. In diesem Punkt sei nochmals auf die unterschiedlichen Klappentypen und ihre Verteilung zu verweisen, wo auch deutlich wurde, dass bei den Patienten, die einer sekundären Intervention bedurften, weit häufiger ein mechanischer Ersatz der Aortenklappe erfolgte.

Die nachfolgenden Diagramme heben nochmals grafisch die Unterschiede bezüglich des Implantatschlüssels in den beiden Gruppen separat hervor.

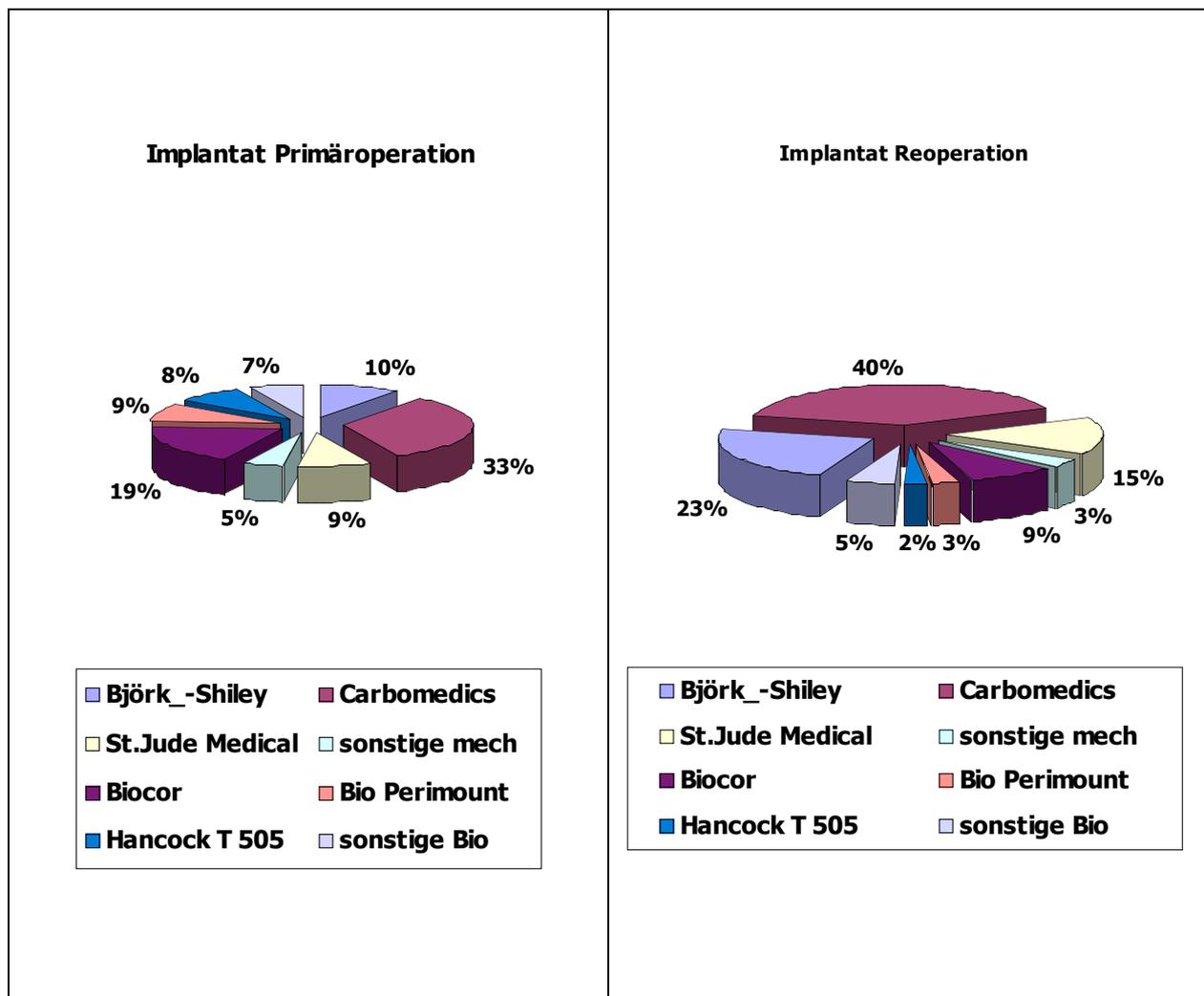


Abbildung 24: Kreisdiagramm Implantatverteilung Vergleich 1.OP vs. ReOp

Es wird ersichtlich, dass bei den Erstoperierten Patienten vermehrt unterschiedliche Klappen implantiert wurden. Die Carbomedics Doppelflügelklappe wurde mit 33% am häufigsten implantiert. Darauf folgt die Biocorklappe mit 19% und mit 10% ist die Björk-Shiley, die am dritthäufigsten implantierte Klappe. Die anderen Gruppen variieren mit einer Prozentzahl von 5-9 % an der Gesamtheit der implantierten Klappen bei Erstersatz. Insgesamt ist zu sagen, dass bei einem Erstersatz die biologischen Klappen vergleichbar häufig implantiert werden, während bei den Patienten mit Reoperation die mechanischen Implantate überwiegen. Das Bestehen von signifikanten Unterschieden bestätigte auch der durchgeführte  $\text{CHI}^2$ -Test, der eine asymptotische Signifikanz von  $p < 0,001$  aufwies. In der Gruppe der Erstoperierten wurde am häufigsten die Doppelflügelklappe Carbomedics implantiert, gefolgt von der Biocor Klappe. Den dritten Platz teilen sich fast vier verschiedene Klappentypen: Die beiden mechanischen Klappen Björk-Shiley und St. Jude Medical sowie die biologische Klappen Bio Perimount und die Hancock T505. Bei den zum zweiten Mal operierten Patienten machen die mechanischen Klappenprothesen den größten Teil der implantierten Klappen aus. Dies sind die Carbomedics Doppelflügelklappe (40%), folgend die Björk-Shiley Monostrut (23%) und schließlich die St.Jude Medical Klappe (15%).

Das nachfolgende Diagramm soll die unterschiedliche Verteilung der Klappenmodelle in Abhängigkeit von dem Alter bei der Operation darstellen. Es wird ersichtlich, dass die Carbomedics Klappe am häufigsten in der Gesamtheit implantiert wurde, aber mit zunehmendem Alter weniger. In der Altersgruppe der 81-100 jährigen wurde beispielsweise bei insgesamt 67 Patienten nur eine Carbomedics Klappe und dafür 26 Biocor Klappen implantiert, die beispielsweise im Alter von 21-40 Jahren nur sechs Mal implantiert wurde. In der Gesamtheit verdeutlicht dieses Diagramm spezifischer die Veränderung der verringerten Implantation der mechanischen und die vermehrte Implantation der biologischen Klappen mit zunehmenden Alter. Im Alter von 61-80 Jahren ist die am häufigsten implantierte Klappe die biologische Biocor Klappe (27%), dicht gefolgt von der mechanischen Carbomedics Klappe (23%).

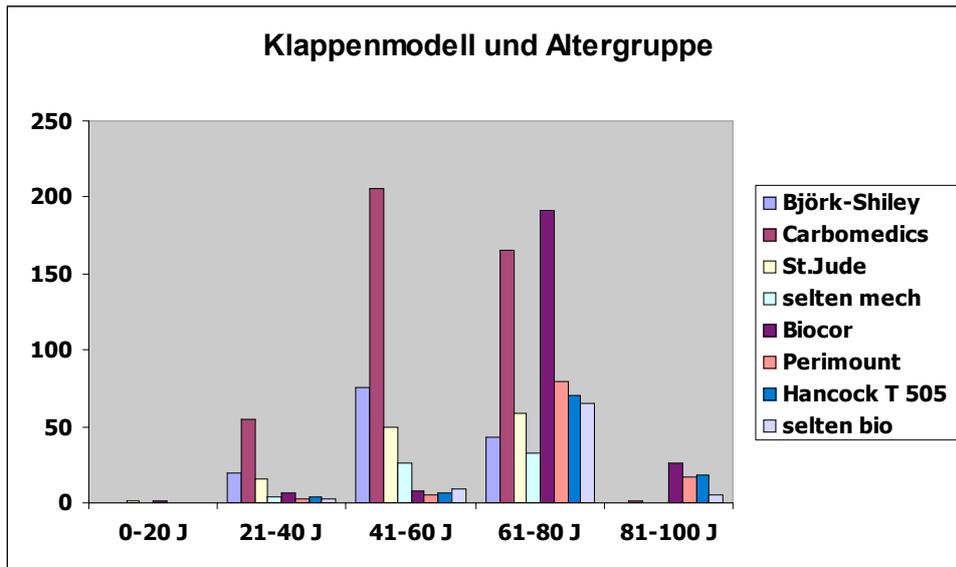


Abbildung 25: Klappenmodell und Altersgruppe

### 4.2.3 Diagnose zur Operation

Nachfolgend ist die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Diagnosen, die als Indikation zur Operation galten, tabellarisch dargestellt. Es wurden acht Hauptdiagnosen unterschieden. Das kombinierte Aortenventrium vor der Primäroperation ist mit der Zahl eins codiert, Nummer zwei sind die Patienten mit einer valvulären Aortenstenose, während die Patienten, die unter einer Aortenklappeninsuffizienz leiden, in der dritten Gruppe zu finden sind. Sowohl bei den Patienten mit einer Erstoperation als auch bei denen, die zum zweiten Mal operiert worden sind, schließt die Gruppe acht alle sonstigen Diagnosen ein. Nummer vier bis sieben sind alle Diagnosen, die bei den Reoperierten zur zweiten Operation geführt haben. Die Nummer vier sind die Patienten mit Bioprothese bei denen eine strukturelle Degeneration eingetreten ist. Fünf sind Patienten mit einer mechanischen Klappe, die wegen eines paravalvulären Lecks einen erneuten Ersatz bedurften. In der Gruppe sechs befinden sich die Patienten mit einer mechanischen Klappe mit Protheseninsuffizienz als erneute Operationsindikation, während in der siebten Fraktion alle Patienten mit einer mechanischen Klappe sind, bei denen eine Prothesenthrombose aufgetreten ist. In der achten Gruppe befinden sich wie schon erwähnt die unter sonstige Diagnosen zusammengefassten Indikationen zum Klappenwechsel. Im Anschluss wird grafisch die Verteilung der Diagnoseschlüssel dargestellt. In der Gesamtheit haben die Gruppe eins mit dem kombinierten Aortenklappenventrium (40,0%) und Fraktion zwei mit der Aortenstenose (38%) eine nahezu identische Verteilung. Darauf folgt die Aortenklappeninsuffizienz mit 15,0%. Das Schlusslicht bilden die Reoperationen. Der Großteil

der Patienten mit einer zweiten Operation sind mit 6% diejenigen, bei denen die biologische Klappe wegen struktureller Degeneration ersetzt werden musste. Die reoperierten Patienten, deren mechanische Klappe ersetzt werden musste, stellte mit 2% in der Gesamtheit eine Minderheit dar. Folgende grafische Darstellung soll die Indikation zur Operation noch einmal separat für beide Gruppen aufzeigen.

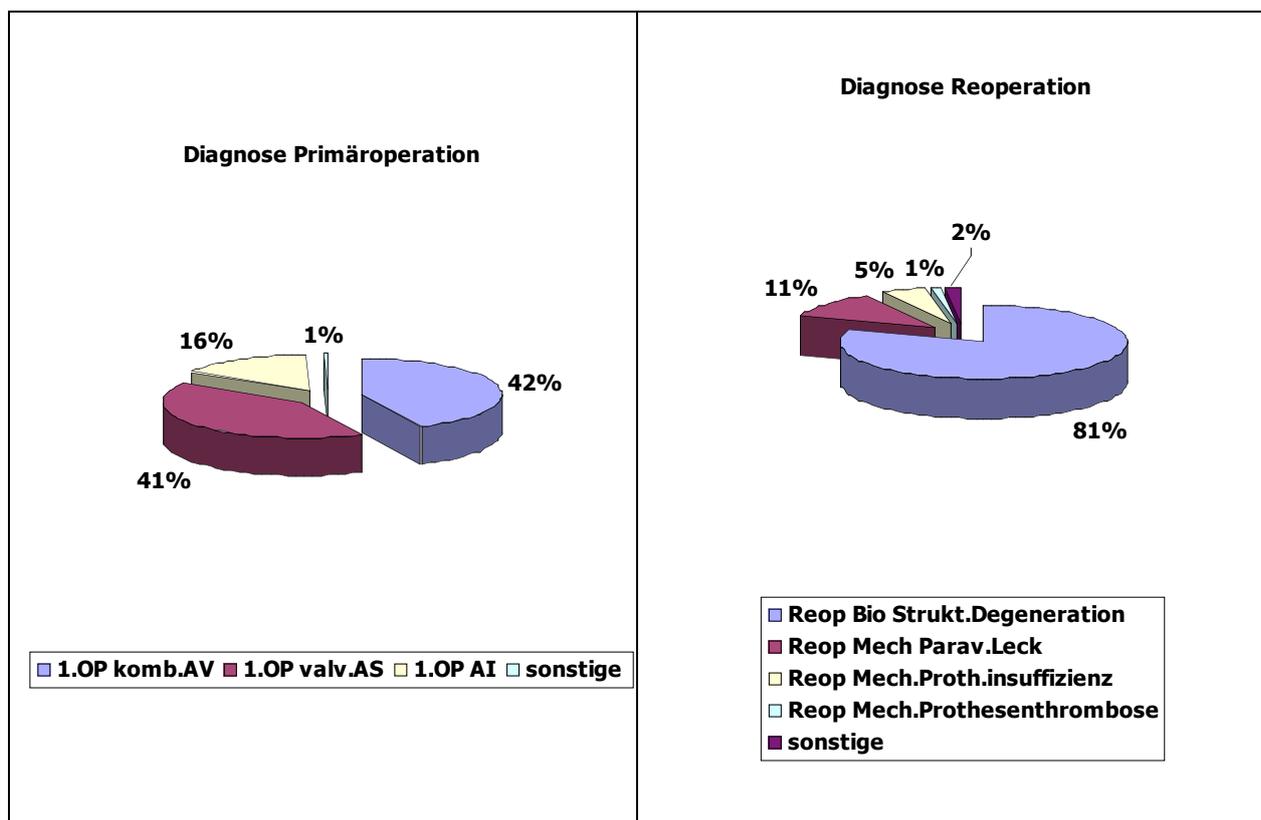


Abbildung 26: Kreisdiagramme Diagnoseverteilung 1.OP vs. ReOp

Aus den beiden vergleichenden Diagrammen wird ersichtlich, dass die Patienten, die einem ersten Aortenklappenersatz unterlagen, vorrangig an einem kombinierten Aortenklappenvitium (42%) litten. Quantitativ dicht darauf folgend handelte es sich um valvuläre Aortenstenose (41%) und die Aortenklappeninsuffizienz kommt bei den Primärpatienten lediglich mit einer Häufigkeit von 16% vor. Sonstige Diagnosen sind bei den Erstoperierten mit einer absoluten Zahl von sechs und einem Prozentsatz von 1% in Bezug auf die Gesamtheit der Primäroperierten sehr gering. Bei den Rezipatienten differiert die Verteilung sehr von jener der Erstoperierten. Dies zeigt auch die asymptotische Signifikanz des  $\chi^2$ - Testes nach Pearson mit  $p < 0,001$ . Bei dem Großteil der Gesamtheit der reoperierten Patienten ist die häufigste Indikation zur operativen Intervention mit 81% eine strukturelle Degeneration der biologischen Klappe. 11% der Patienten mit Reoperation

mussten sich einer zweiten Operation unterziehen, da ihre mechanische Klappe ein paravalvuläres Leck hatte, während 5% der Patienten mit mechanischer Klappe einen erneuten Ersatz aufgrund einer Protheseninsuffizienz erhielten. Nur 1% der Patienten mit sekundärem Aortenklappenersatz erlitt eine Prothesenthrombose und weniger als 1% der Gesamtheit befindet sich in der Gruppe unter „sonstige Diagnosen“ .

**4.2.4 Operation**

Hier werden die Verteilung und die Häufigkeit der genau durchgeführten Operationen dargestellt. Es wurde in sechs verschiedene Gruppen unterteilt. Die erste beinhaltet die Patienten, die einen Primärerersatz mit einer mechanischen Klappen erhielten, in der zweiten Gruppe befinden sich die Patienten, bei denen dieser Erstersatz mit einer biologischen Klappe durchgeführt wurde. In der dritten und vierten Gruppe sind Patienten, bei denen eine biologische Klappen ersetzt wurden musste. In der dritten Gruppe mittels einer mechanischen Klappe, während dies in der vierten Gruppe durch eine biologische Klappe geschah. Die fünfte Gruppe beinhaltet Patienten mit einer Reoperation. Bei Ihnen ist die mechanische Erstprothese durch eine zweite mechanische Klappe ersetzt worden. Und in der sechsten Gruppe befinden sich alle Patienten, deren Operation selten durchgeführt wurde und die deshalb unter „sonstige“ codiert wurden. Der CHI<sup>2</sup>-Test der Häufigkeitsverteilung zeigt eine asymptotische Signifikanz von p kleiner als 0,001 und ist somit statistisch signifikant.

**Kreuztabelle Art der Operation 1.OP versus Reoperation**

Operationsart		Operation						Gesamt
		1.Op mech	1.Op.bio	ReOp bio durch mech	ReOp bio durch bio	ReOp mech durch bio	ReOp mech durch mec	
1.Op	Anzahl	672	500	0	0	0	0	1172
	% von OP	57,3%	42,7%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
Re-Op	Anzahl	0	0	65	17	2	15	99
	% von OP	,0%	,0%	65,7%	17,2%	2,0%	15,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl	672	500	65	17	2	15	1271
	% von OP	52,9%	39,3%	5,1%	1,3%	,2%	1,2%	100,0%

**Abbildung 27:** Kreuztabelle Art der Operation Vergleich 1.OP vs. ReOp

Man erkennt, dass in unserem Kollektiv bei den Primärpatienten der Aortenklappenersatz mit einer mechanischen Klappe im Vergleich zu dem mit einer biologischen Klappe mit 57,3% zu

42,7% häufiger ist. Bei den Patienten mit einer Sekundäroperation wird der Großteil von dem Ersatz einer biologischen Klappe durch eine mechanische Prothese gemacht (65,7%). Die Reoperation, in der eine biologische Klappe durch eine biologische und die, wo eine mechanische durch eine mechanische ersetzt wurden, sind in der prozentualen Verteilung an der Gesamtheit der Sekundäroperationen mit 17,2% und 15,2% nahezu identisch. Selten wurde eine mechanische Klappe durch eine biologische ersetzt (2%). Die im Anschluss dargestellte Grafik verdeutlicht die Gesamtverteilung der durchgeführten Eingriffe.

Operation gesamt

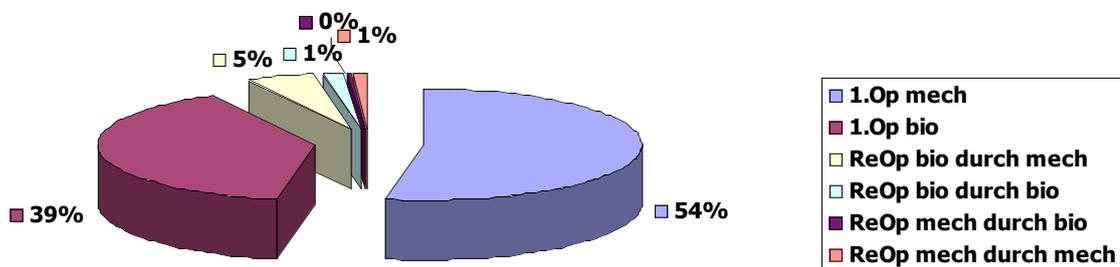


Abbildung 28: Verteilung der Eingriffe in der Studienpopulation

Es wird ersichtlich, dass der Grossteil der durchgeführten Eingriffe ein Primärerersatz mit einer mechanischen Klappe (54%) ist, der gefolgt wird von dem ersten Aortenklappenersatz mit einer biologischen Klappe (39,2%). Bei den Sekundäroperationen wurde hauptsächlich eine biologische Klappe durch eine mechanische ersetzt. Der Prozentsatz an der Gesamtheit der Operationen beträgt lediglich 5,2 Prozent. Die weiteren Fraktionen werden quantitativ auf die Gesamtheit betrachtet in nur 1% der Fälle durchgeführt. Dabei ist jedoch auch die niedrige Fallzahl der Rezidivpatienten im Vergleich zu den Erstoperierten zu bedenken. Nachfolgende Grafik verdeutlicht optisch die Verteilungen der Operationen separat für beide Gruppen.

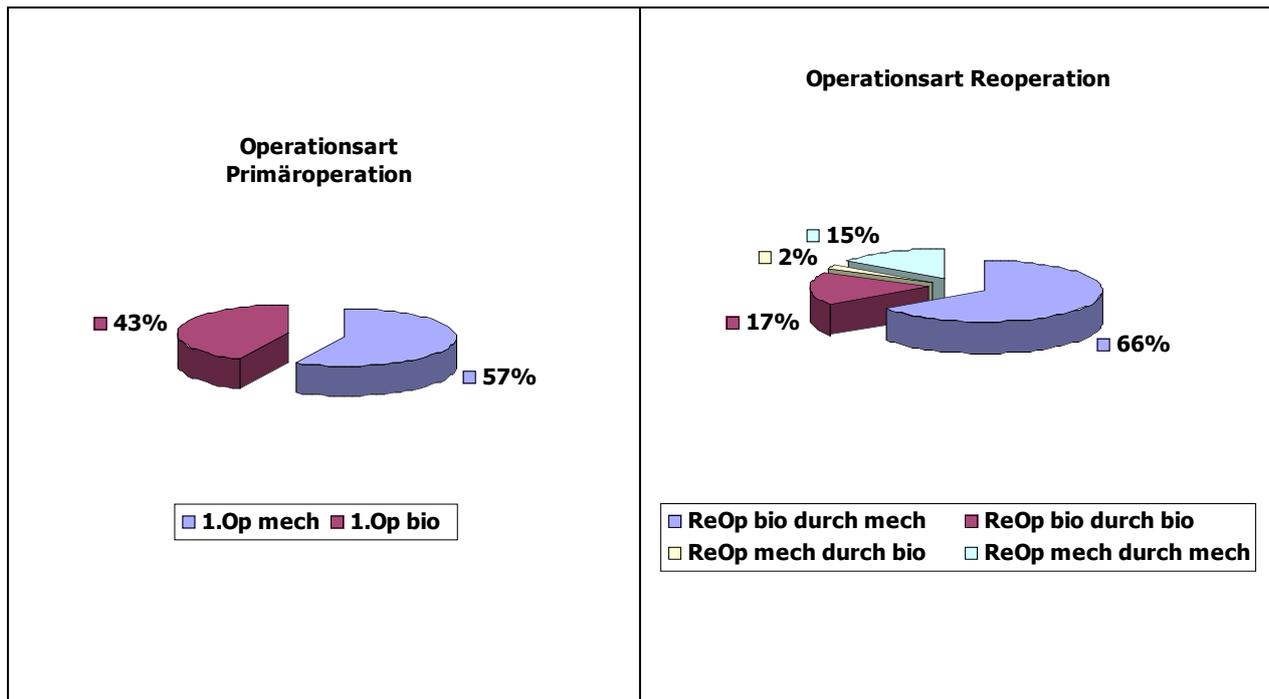


Abbildung 29: Kreisdiagramm Art der Operation Vergleich 1.OP vs. ReOp

Im nachfolgenden Diagramm wurde zusätzlich die Operationsart innerhalb der unterschiedlichen Altersgruppen grafisch dargestellt.

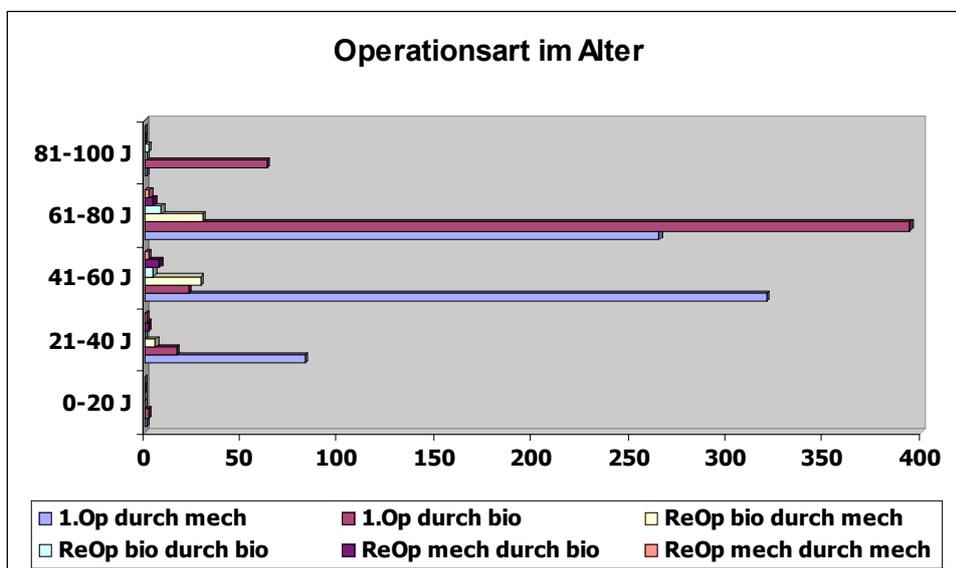


Abbildung 30: Operationsart im Alter

Hier wird deutlich, dass der Großteil der jüngeren Patienten einen Primärsatz durch eine mechanische Klappe hatte, während mit zunehmendem Alter die Implantation einer mechanischen Klappe geringer wird und der Anteil der implantierten biologischen Klappen

stetig steigt. Sogar im Alter von 41-60 Jahren ist der Anteil derer, die einen Primärerersatz mit einer biologischen Klappe bekamen, sehr niedrig. Die Reoperierten bekamen zumeist einen Ersatz der biologischen Klappe durch eine mechanische. Im hohen Alter wurden dann auch aufgrund der kurzen Lebenserwartung die biologischen Klappen erneut durch biologische Klappen ausgetauscht.

### 4.2.5 Operationsdauer

Inwieweit sich die zu vergleichenden Gruppen in Bezug auf die Dauer der Operation unterscheiden, soll im nachfolgenden Punkt erörtert werden. Grafisch zeigt sich hier ein Box-Plot Diagramm, das zum einen die Gruppe der Erstoperierten zum anderen die Gruppe der Reoperierten separat darstellt. Man kann erkennen, dass sich die Operationsdauer in den beiden Gruppen unterscheidet.

## Operationszeit

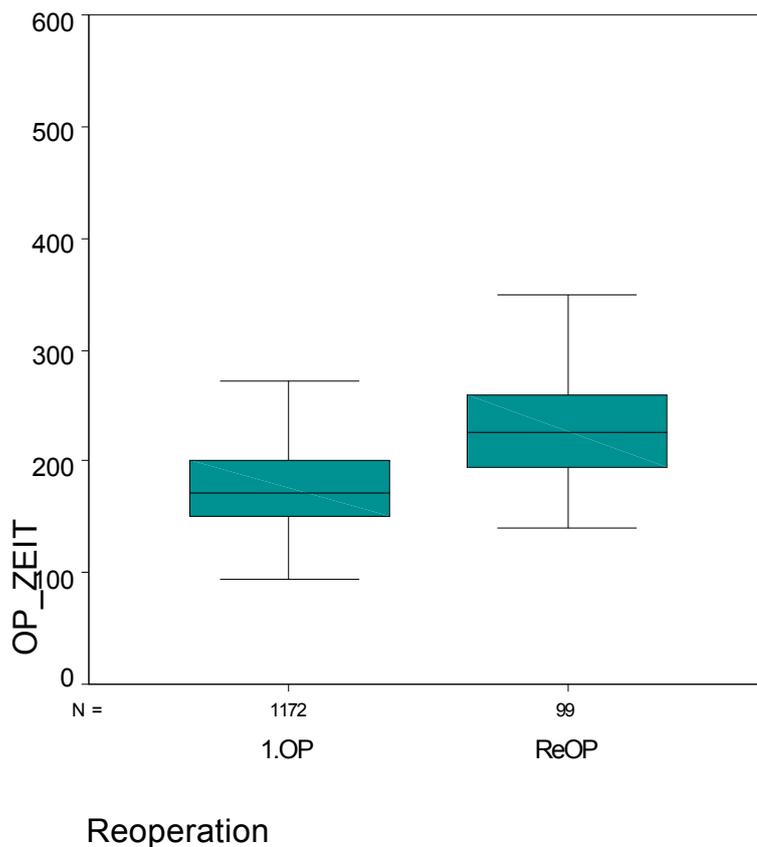


Abbildung 31: Boxplot Operationszeit im Vergleich

Auch der Mann Whitney Test bestätigt dies rechnerisch mit einer asymptotischen Signifikanz von  $p < 0,001$ . Der Median bei den Erstoperierten Patienten betrug 172 min während er bei den Rezipatienten 225 min war. Die Operation war also im Schnitt ungefähr 60 Minuten länger bei den Patienten, die ein zweites Mal operiert werden mussten. Des Weiteren unterscheidet sich die maximale Operationsdauer bei den beiden zu vergleichenden Gruppen. Die Erstoperierten hatten eine maximale Operationszeit von 435 min während bei den Rezipatienten die längste Dauer des Eingriffes bei 540 min war. Auch die minimale Zeit der Operation unterscheidet sich in beiden Gruppen. Sie beträgt bei den Erstoperierten 95 min während sie bei den Rezipatienten 140 Minuten andauerte.

### 4.2.6 Abklemmzeit der Aorta

Im nachfolgenden Punkt soll die Differenz der Abklemmzeit der Aorta bei beiden operativen Eingriffen grafisch dargestellt werden. Das Box-Plot- Diagramm verdeutlicht den Unterschied.

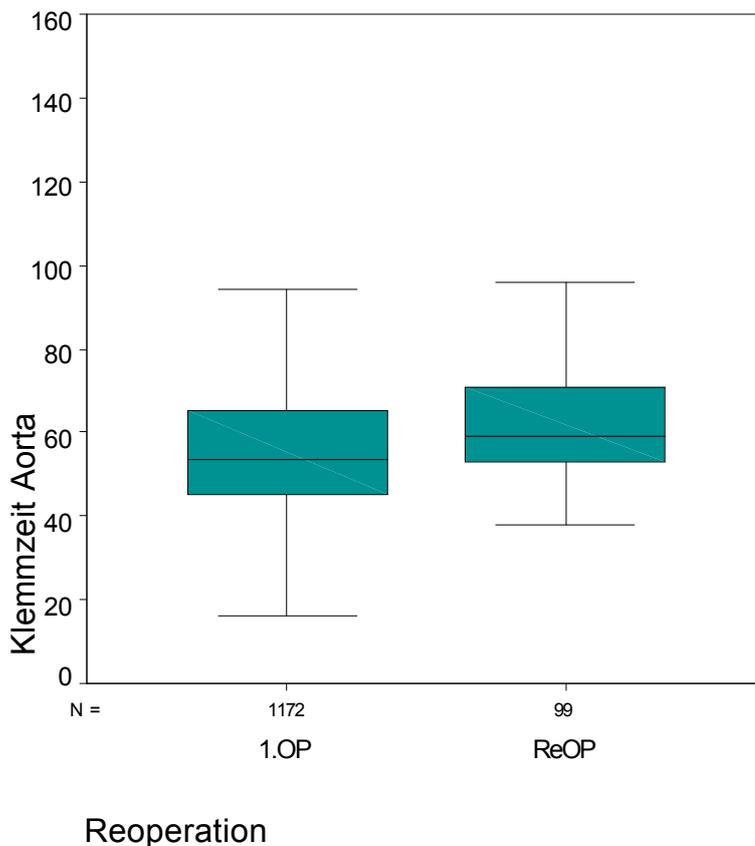


Abbildung 32: Boxplot Abklemmzeit der Aorta im Vergleich

Es zeigt sich im Schnitt eine wesentlich längere Abklemmzeit bei den Patienten mit einem Reersatz als bei denen mit einer Erstoperation. Der nicht-parametrische Test nach Mann-Whitney bestätigt diese Grafik mit einer asymptotischen Signifikanz von  $p$  kleiner als 0,001. Der Median beider Operationen unterscheidet sich um 6 Minuten. Bei den Erstoperierten beträgt er 53 Minuten, während er bei den reoperierten Patienten 59 Minuten ist. Abschließend kann man also sagen, dass die Reoperierten im Durchschnitt neben einer erhöhten Dauer der Operation auch eine längere Abklemmzeit der Aorta benötigen.

### 4.2.7 Tage auf Intensivstation

Im Folgenden soll die Verweildauer auf der Intensivstation der Patienten nach der Operation im Vergleich dargestellt werden. Das nachfolgend dargestellte Box-Plot stellt grafisch die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen dar.

### Tage auf der Intensivstation

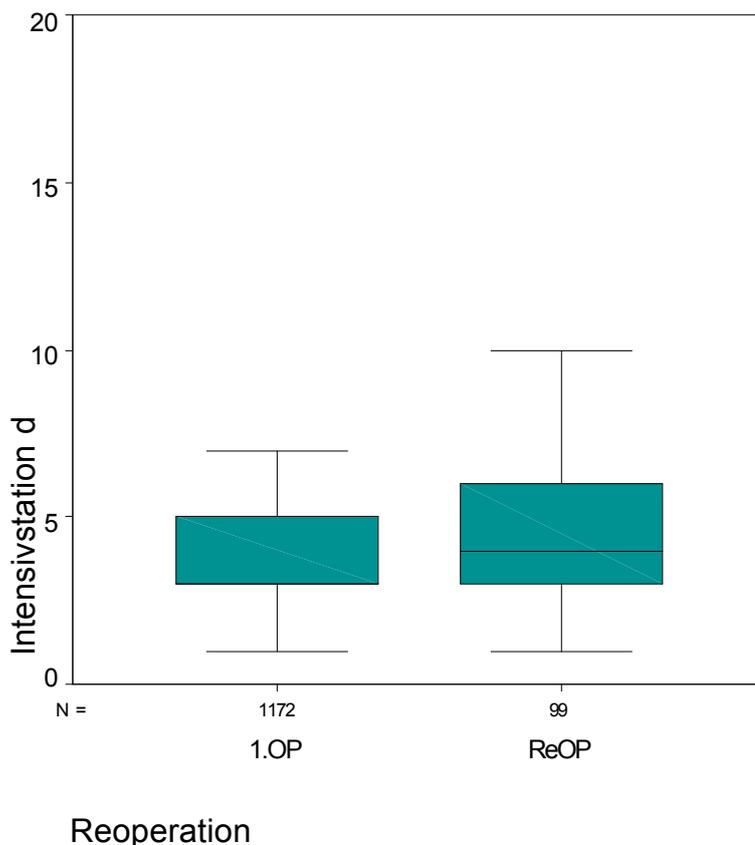


Abbildung 33: Boxplot Tage auf der Intensivstation im Vergleich

Es zeigt eine klare Differenz zwischen der Verweildauer auf der Intensivstation der Erstoperierten und der Reoperierten. Der Mann-Whitney-Test bestärkt die Grafik mit einer errechneten asymptotischen Signifikanz von  $p < 0,002$ . Der Median der Intensivtage zeigt bei den Erstoperierten drei Tage, während er bei den Rezipdivpatienten einen Tag länger ist. Die Erstoperierten konnten zum Teil am ersten postoperativen Tag die Intensivstation verlassen, während die Reoperierten meistens einen Tag dort verbrachten.

### 4.3 Letalitäten

#### 4.3.1 30 Tages Frühletalität

Anhand der nachfolgenden Diagramme kann man vergleichend die 30 Tages Frühletalitäten der Patienten mit Primär- und Sekundäroperation betrachten.

### Überlebensfunktionen

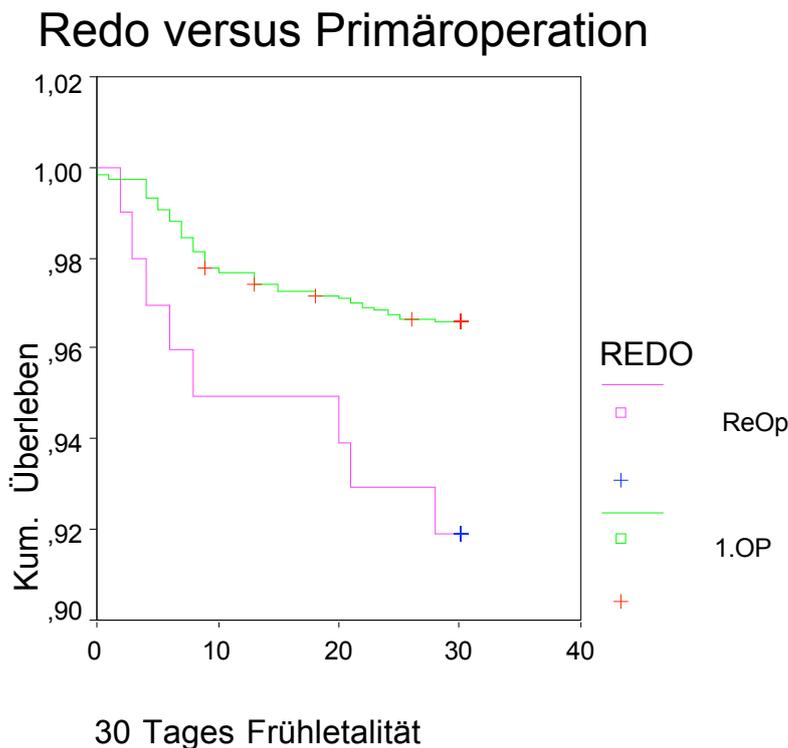


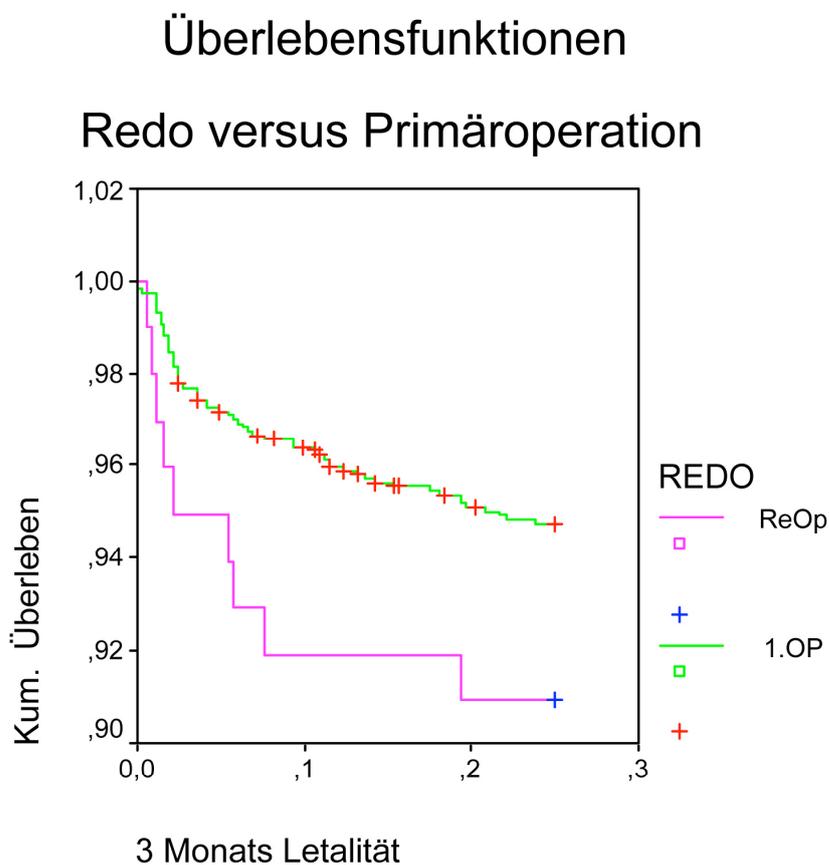
Abbildung 34: Kaplan Meier- 30 Tages Frühletalität im Vergleich

Auf der Y- Achse ist das kumulative Überleben von 1,0 bis 0,9 dargestellt, auf der X-Achse sind in zehner Schritten die Anzahl der Tage aufgezeichnet. Beide Gruppen separat betrachtend, kann man signifikante Unterschiede erkennen. Das kumulative Überleben nach

30 Tagen beträgt bei den Erstoperierten 0,966, während es bei den Reoperierten nach 30 Tagen 0,919 ist. Das heißt, dass nach 30 Tagen von den Primärpatienten 3,4% verstorben sind, während es von den Reoperierten 8,1% waren. Dabei sei aber zu bedenken, dass die Gesamtzahl der Reoperierten mit einer absoluten Zahl von 99 sehr gering ist. Die 30 -Tages - Frühletalität in der Gesamtheit beider Gruppen beträgt 3,9 %.

### 4.3.2 3 Monats Letalität

Nachfolgend ist das kumulative Überleben für die ersten drei Monate nach Operation im Vergleich dargestellt.

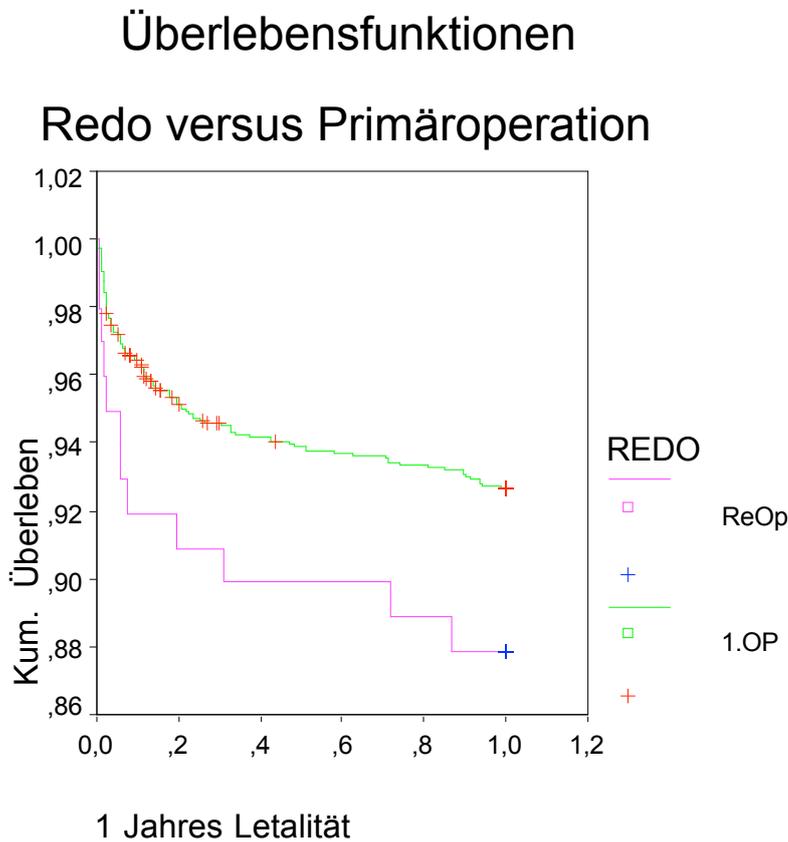


**Abbildung 35:** Kaplan- Meier- 3 Monats-Letalität im Vergleich

Die Letalität nach drei Monaten differiert auch hier. Der Anteil Überlebender ist bei den Primärpatienten 0,948 während sie bei den Rezidivpatienten 0,909 ist. Das heißt, dass nach 3 Monaten 5,2% der Erstoperierten und 9,1 % der reoperierten Patienten verstorben sind. Das kumulative Überleben nach drei Monaten in der Gesamtheit beträgt 5,6%.

### 4.3.3 1 Jahres Letalität

Im Anschluss die Ein-Jahres-Letalität der Primärpatienten und der Reoperierten im Vergleich. Die Kaplan- Meier- Überlebensanalyse soll dies grafisch verdeutlichen.



**Abbildung 36:** Kaplan- Meier- 1- Jahres- Letalität im Vergleich

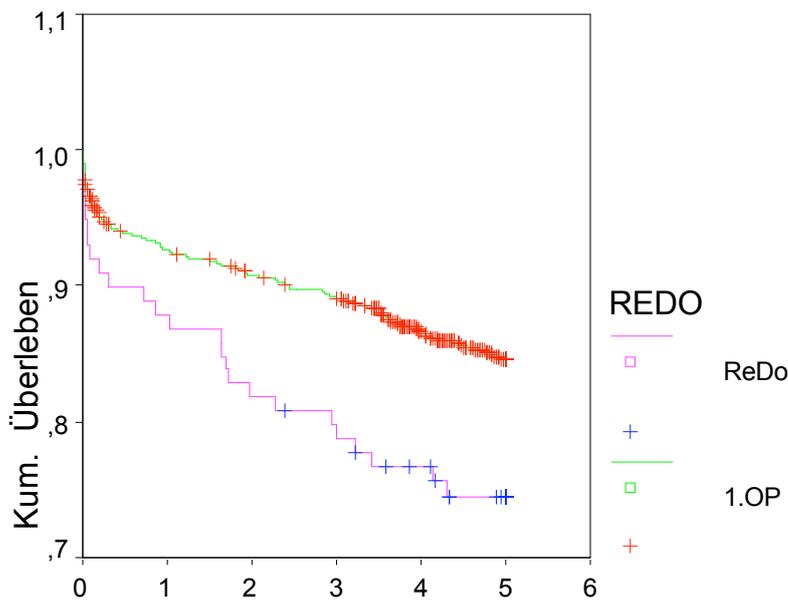
Das kumulative Überleben nach einem Jahr ist bei den Primärpatienten 0,927 während es bei den Rezidivpatienten mit 0,88 niedriger ist. Anders ausgedrückt sind nach einem Jahr von den Primärpatienten 7,3% sowie 12,2% der Rezidivpatienten verstorben. In der Gesamtheit sind nach einem Jahr 7,7% der Patienten verstorben.

### 4.3.4 5- Jahres Letalität

Im Folgenden die grafische Darstellung der 5-Jahres-Letalität der Erstoperierten und Reoperierten. Schon im Überblick wird die Diskrepanz der Mortalität beider Gruppen nach fünf Jahren deutlich.

## Überlebensfunktionen

### Redo versus Primäroperation



5 Jahres Letalität

**Abbildung 37:** Kaplan- Meier- 5- Jahres- Letalität im Vergleich

Das kumulative Überleben ist auf der Y- Achse von 1,0 bis 0,7 dargestellt. Auf der X-Achse sind in 1-Jahres-Schritten die Jahre von 0 bis 6 dargestellt. Nach fünf Jahren beträgt das kumulative Überleben der Erstoperierten 0,85 während es bei den Patienten mit Reoperation 0,75 ist. Nach 5 Jahren sind dementsprechend 14,8% der Erstoperierten und 25% der Reoperierten verstorben. Die gesamte 5-Jahres-Letalität beider Fraktionen zusammengefasst beträgt 15,7%.

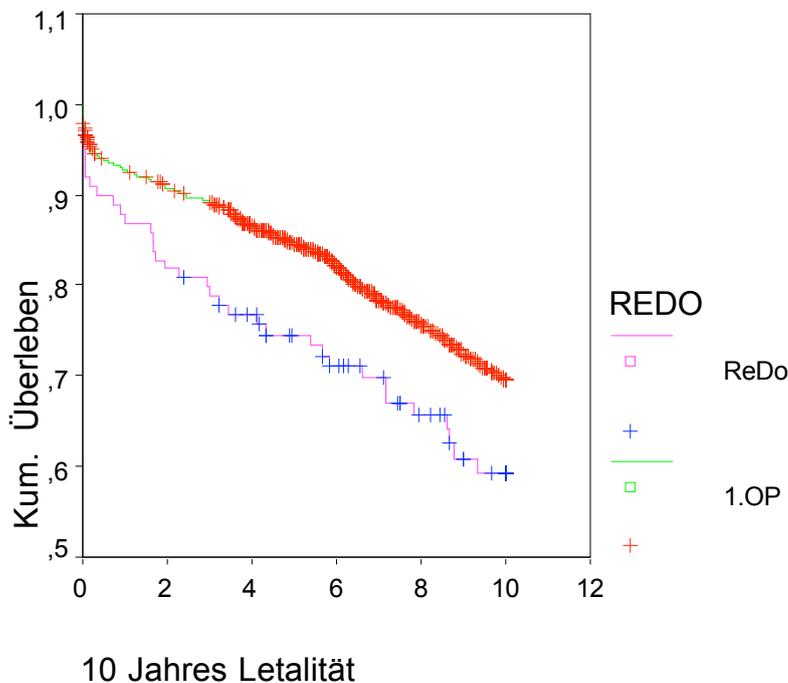
### 4.3.5 10- Jahres Letalität

Nachfolgend nun die grafische Darstellung der Letalität über den Zeitraum von zehn Jahren im Vergleich zwischen erstoperierten und reoperierten Patienten. Die kumulativen

Überlebensraten sind auf der Y-Achse von 1,0 bis 0 dargestellt, die Zeitachse stellt in zweier Schritten die Anzahl der Jahre von 0 bis 12 dar.

## Überlebensfunktionen

### Redo versus Primäroperation



**Abbildung 38:** Kaplan-Meier- 5- Jahres- Letalität im Vergleich

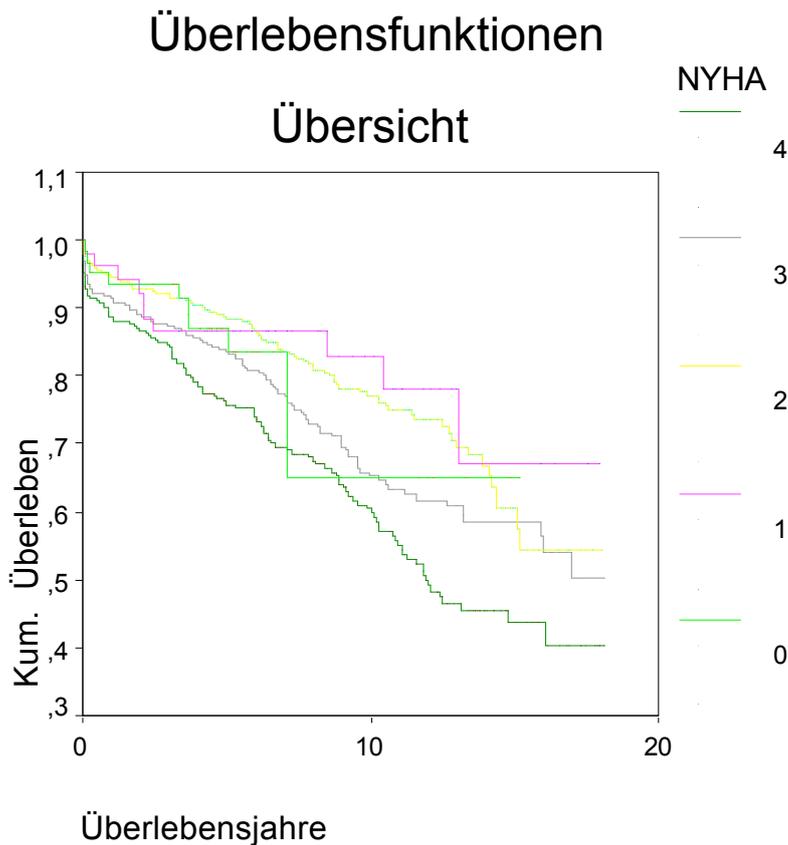
Nach 10 Jahren beträgt das kumulative Überleben bei den Reoperierten 0,63, während es bei den Primärpatienten mit 0,76 höher ist. Nach 10 Jahren sind dementsprechend 23,3% der Primärpatienten und 36,4% der Rezidivpatienten verstorben. Von der Gesamtheit des Patientengutes sind nach 10 Jahren 24,4% verstorben.

#### 4.4 Spätletalität und ihre Einflussgrößen

Hier soll anhand unterschiedlicher Überlebenskurven analysiert werden, ob bestimmte Faktoren einen Einfluss auf die Mortalität haben und welches Ausmaß dieser hat. Es wurden folgende Einflussgrößen untersucht: NYHA, Geschlecht, Alter, Zeitperiode, Dringlichkeit der Operation, Klappentyp, Implantat bzw. Klappenmodell, Diagnose sowie die Operationsart.

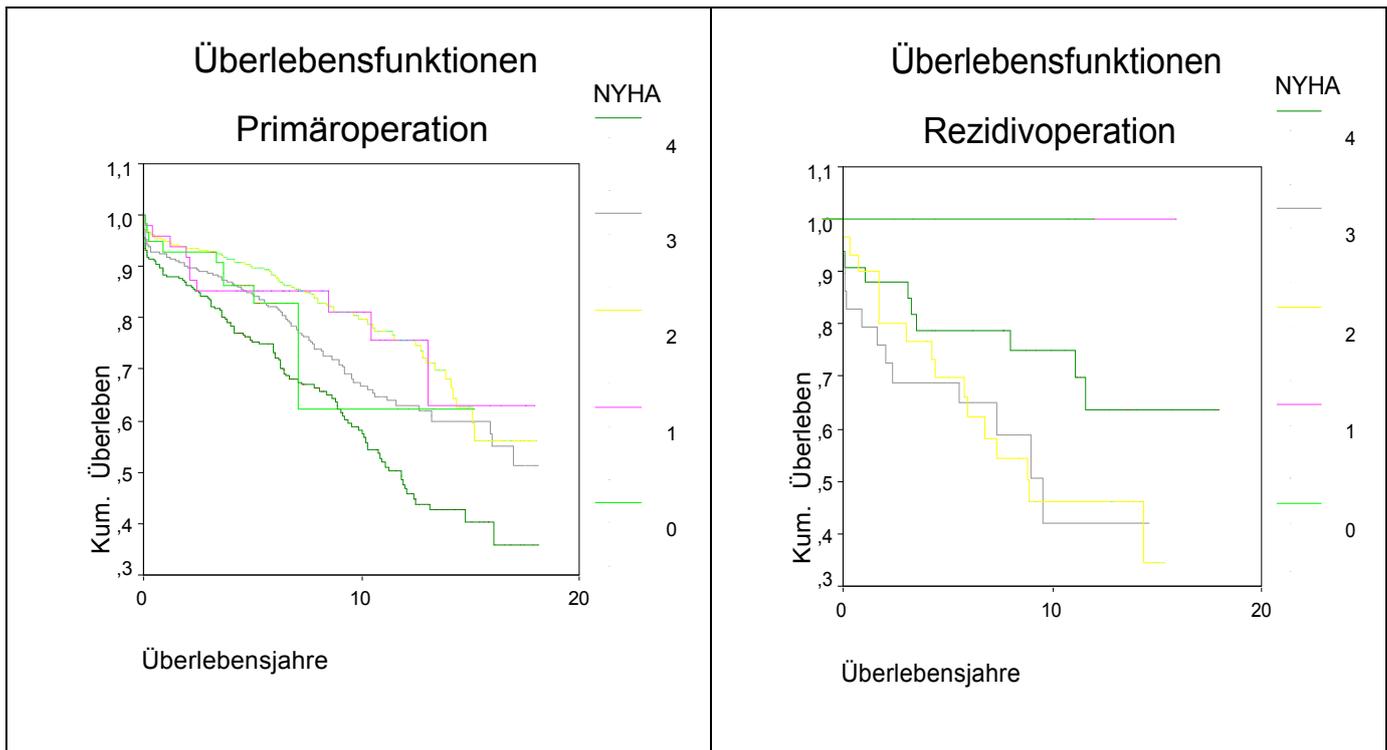
### 4.4.1 NYHA

Es wurde in dieser Studie einmalig präoperativ ein NYHA- Status eines jeden Patienten dokumentiert. Untersucht wird, ob dieser Faktor einen Einfluss auf das postoperative Überleben der Patienten hat und wie ausgeprägt dieser ist. Die folgenden Grafiken versanschaulichen dies und unterscheiden die verschiedenen NYHA Gruppen von 0-IV.



**Abbildung 39:** Kaplan- Meier- NYHA in der Gesamtheit

Es zeigt sich, dass sich Unterschiede in Bezug auf das kumulative Überleben abhängig von dem NYHA- Status ergeben. Diese Grafik verdeutlicht, dass Patienten mit dem NYHA Status I ein signifikant besseres Überleben haben, als diejenigen mit einem schlechteren Status. Das mittlere Überleben bei Patienten mit einem NYHA- Status I beträgt beispielsweise 14,48 und ist mit ansteigenden NYHA Status stetig sinkend, bis es bei einem NYHA Status IV bei einem mittleren Überleben von 11,43 Jahren liegt. Auch der statistische Log rank Test bestätigt diese Signifikanz mit einem P-Wert von <0,001. Die folgenden zwei Diagramme sollen die Unterschiede innerhalb beider Kollektive darstellen.

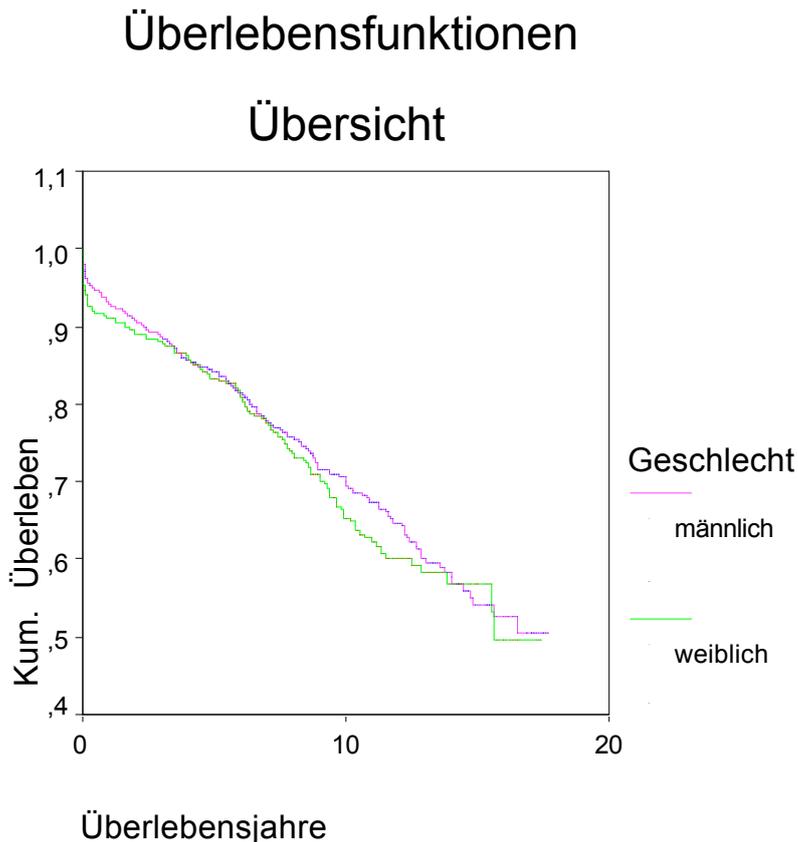


**Abbildung 40:** Kaplan- Meier- NYHA im Vergleich 1.OP vs. ReOp

Anhand der oben stehenden Diagramme lassen sich Differenzen zwischen den beiden zu untersuchenden Fraktionen verdeutlichen. In der Gruppe der Primärpatienten zeigt sich ähnlich wie in der Übersicht, dass die Spätletalität in einem engen Zusammenhang mit der klinischen NYHA Klasse steht. Das heißt, dass das kumulative Überleben für die Gruppe NYHA I beispielsweise mit einem medianen Überleben von 14,11 Jahren höher ist, als für NYHA VI mit einem medianen Überleben von 11,09 Jahren. Bei den reoperierten Patienten scheint das mediane Überleben der Patienten der NYHA- Klasse IV mit 13,3 Jahren höher zu sein, als das der Patienten der NYHA Klasse II (9,3 Jahre). Zu bedenken gilt bei diesen Grafiken die unterschiedliche Fallzahl der einzelnen Fraktionen und die damit zum Teil fragliche Repräsentativität.

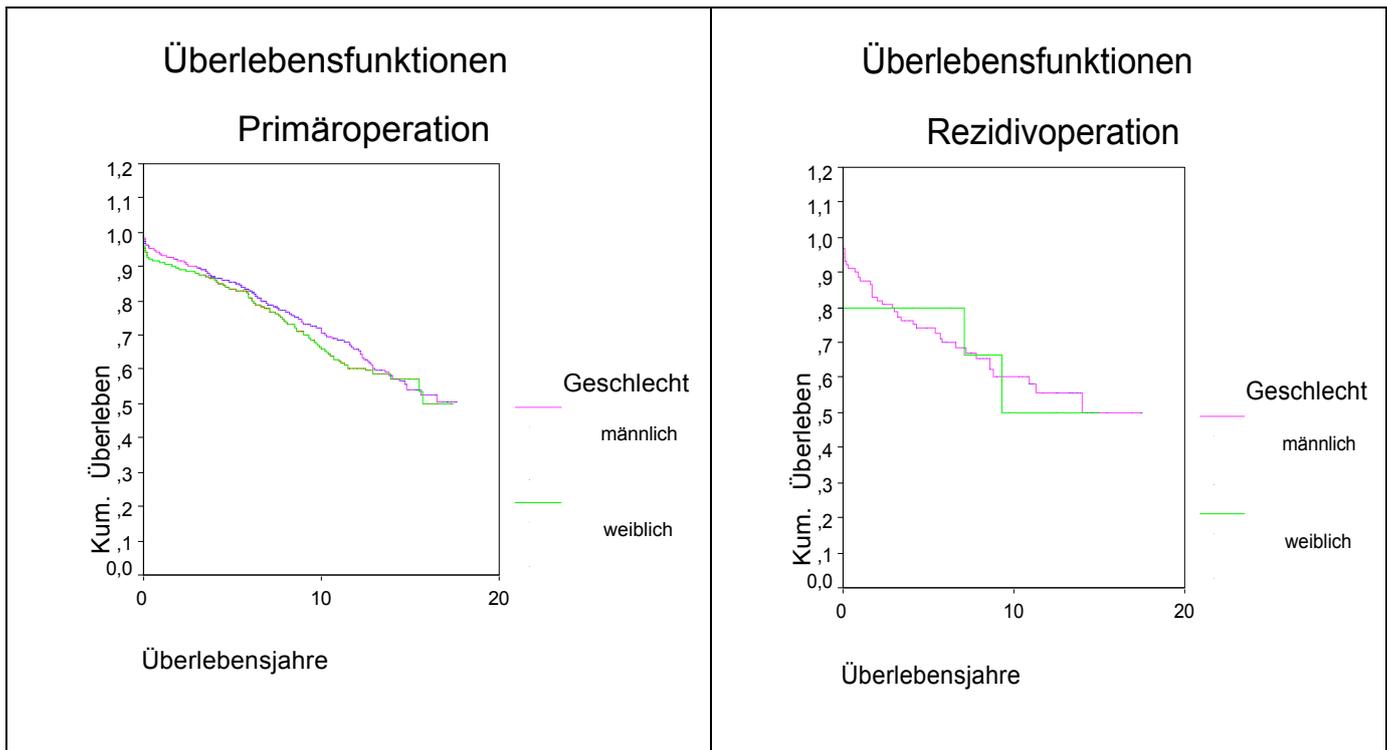
#### 4.4.2 Geschlecht

In diesem Punkt soll geklärt werden, ob das Geschlecht einen Einfluss auf die Mortalität nach einem Ersatz der Aortenklappe hat. Das unten dargestellte Diagramm gibt Aufschluss.



**Abbildung 41:** Kaplan-Meier- Geschlecht in der Gesamtheit

Die rosafarbene Kurve steht für das männliche Geschlecht, die grüne für das weibliche. Anhand der Überlebensanalyse nach Kaplan Meier erkennt man, dass die weiblichen Patienten eine geringfügig erhöhte Letalität aufweisen. Kurze Zeit nach dem Eingriff ist die Diskrepanz relativ hoch, dann gibt es eine Phase, in der die beiden Geschlechter eine nahezu identische Operationsmortalität haben und schlussendlich kann man das Fazit ziehen, dass Frauen in unserer Studie eine marginal höhere Letalität nach einem Aortenklappenersatz aufweisen. Ob dieser Sachverhalt ähnlich ist, wenn man das gesamte Patientenkollektiv in die zwei Fraktionen der Primäroperation und der Rezidivoperation aufteilt, zeigt sich in den nachfolgenden Diagrammen.



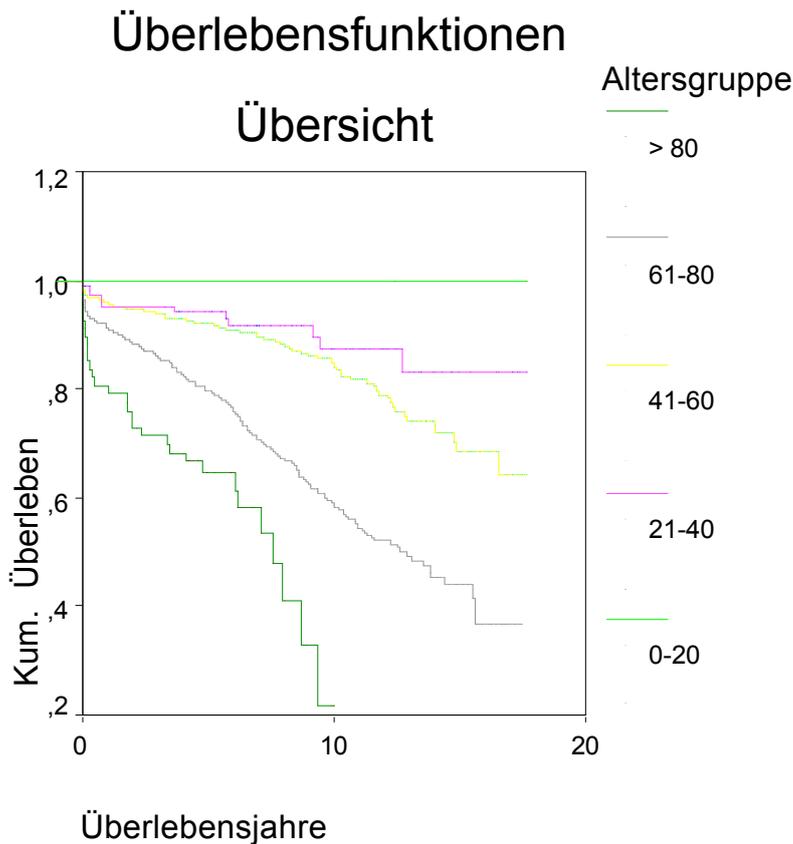
**Abbildung 42:** Kaplan-Meier-Geschlecht im Vergleich 1.Op vs. ReOP

Obige Grafiken stellen den Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Langzeitüberleben beider Gruppen dar. Da der Großteil der Gesamtheit der Patienten eine Primäroperation hatte, zeigt das Diagramm der Primärpatienten eine ähnliche Aufteilung wie das der Übersichtsdarstellung. Hier ist die Operationsletalität bei den weiblichen Patienten marginal erhöht und zeigt schlussendlich dasselbe kumulative Überleben wie es bei den männlichen Patienten der Fall ist. Dies ist nach 18 Jahren 0,5. Das gesamte kumulative Überleben bei der Gruppe der Reoperierten entspricht einem ähnlichen Verhältnis wie in der ersten Gruppe und beträgt nach 16 Jahren 0,49. Bei den Patienten mit einer Sekundäroperation erscheint die Mortalität zu Beginn bei den weibliche Patienten niedriger zu sein als bei den männlichen. Im Gesamtverlauf ist kein signifikanter Unterschied vorhanden. Erwähnenswert zur weiteren Interpretation ist aber die Tatsache, dass bei den Reoperierten lediglich eine Gesamtzahl von zehn weiblichen Patienten vorhanden ist und dementsprechend der Vergleich zwischen beiden Geschlechtern fraglich repräsentativ ist.

#### 4.4.3 Alter bei Operation

Um einen besseren Überblick über das Alter der Patienten bei der Operation zu bekommen, wurde eine Unterteilung in verschiedene Altersgruppen vorgenommen. Die Gruppe 1

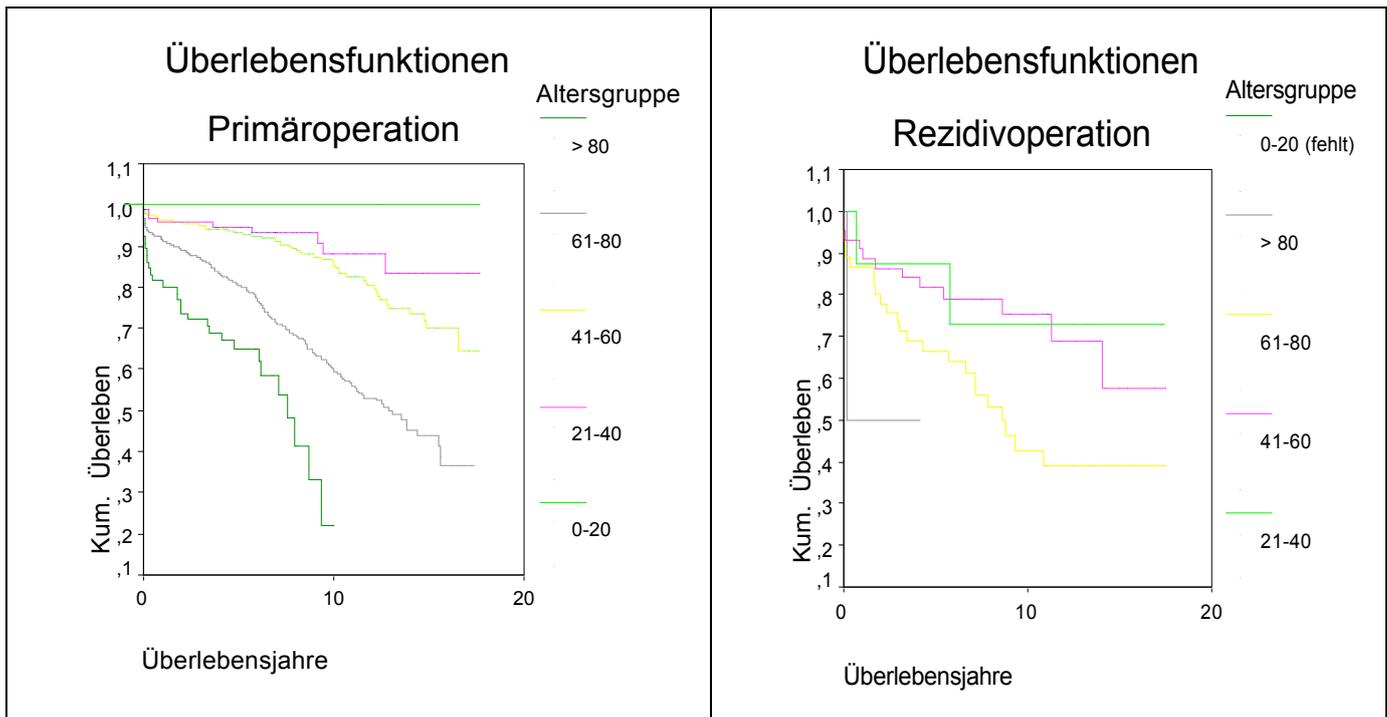
beinhaltet die Patienten von 18 bis 20, in der Gruppe 2 befinden sich die von 21 bis 40 und dann wird in zwanziger Schritten weiter fortgefahren. Die Gruppe fünf beinhaltet die ältesten Patienten vom Alter von 81 Jahren bis zum ältesten Patienten mit 92 Jahren. Inwieweit das Alter zum Zeitpunkt der Operation einen Einfluss auf die Spätletalität hat, stellt die im Anschluss dargestellte Kaplan Meier Analyse dar.



**Abbildung 43:** Kaplan-Meier- Altersgruppe in der Gesamtheit

Diese Darstellung veranschaulicht grafisch, dass mit steigendem Alter bei der Operation die Spätletalität signifikant ansteigt. Da dies auch ohne eine Operation der physiologische Verlauf wäre, ist eine Korrelation mit dem operativen Eingriff fraglich.

Die im Nachfolgenden dargestellten Diagramme sollen separat zum einen für die Erstoperierten zum anderen für die Rezidivpatienten die Spätmortalität in Bezug auf das Alter bei der Operation darstellen.



**Abbildung 44:** Kaplan-Meier- Altersgruppe im Vergleich 1.OP vs. ReOP

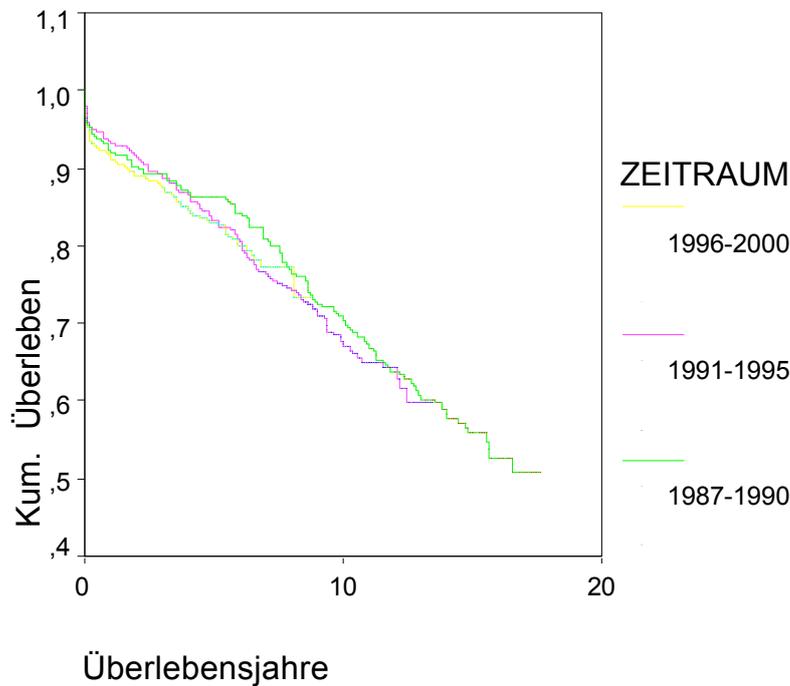
In den oben dargestellten Analysen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untergruppen. Diese verdeutlichen den schon in der Übersicht gewonnenen Eindruck, dass mit dem steigenden Alter zum Zeitpunkt der Operation die Spätletalität erhöht ist. Dies gilt sowohl für Primärpatienten als auch für Patienten, die einer Reoperation unterlagen. Erneut sei bei den Reoperierten wegen der niedrigen Fallzahl auf die Schwierigkeit einer exemplarischen Darstellung hinzuweisen.

#### 4.4.4 Zeitperiode

Es wurde in drei Operationszeiträume unterteilt. Die erste beinhaltet alle Operationen von 1987 bis 1990, die zweite diejenigen von 1991 bis 1995 und die dritte und letzte erfasst alle operativen Eingriffe, die von 1996 bis zum Jahre 2000 stattgefunden haben. Anhand einer Überlebensanalyse soll die Frage geklärt werden, ob der Zeitpunkt, an dem der Eingriff stattgefunden hat, einen Einfluss auf die Spätletalität ausübt.

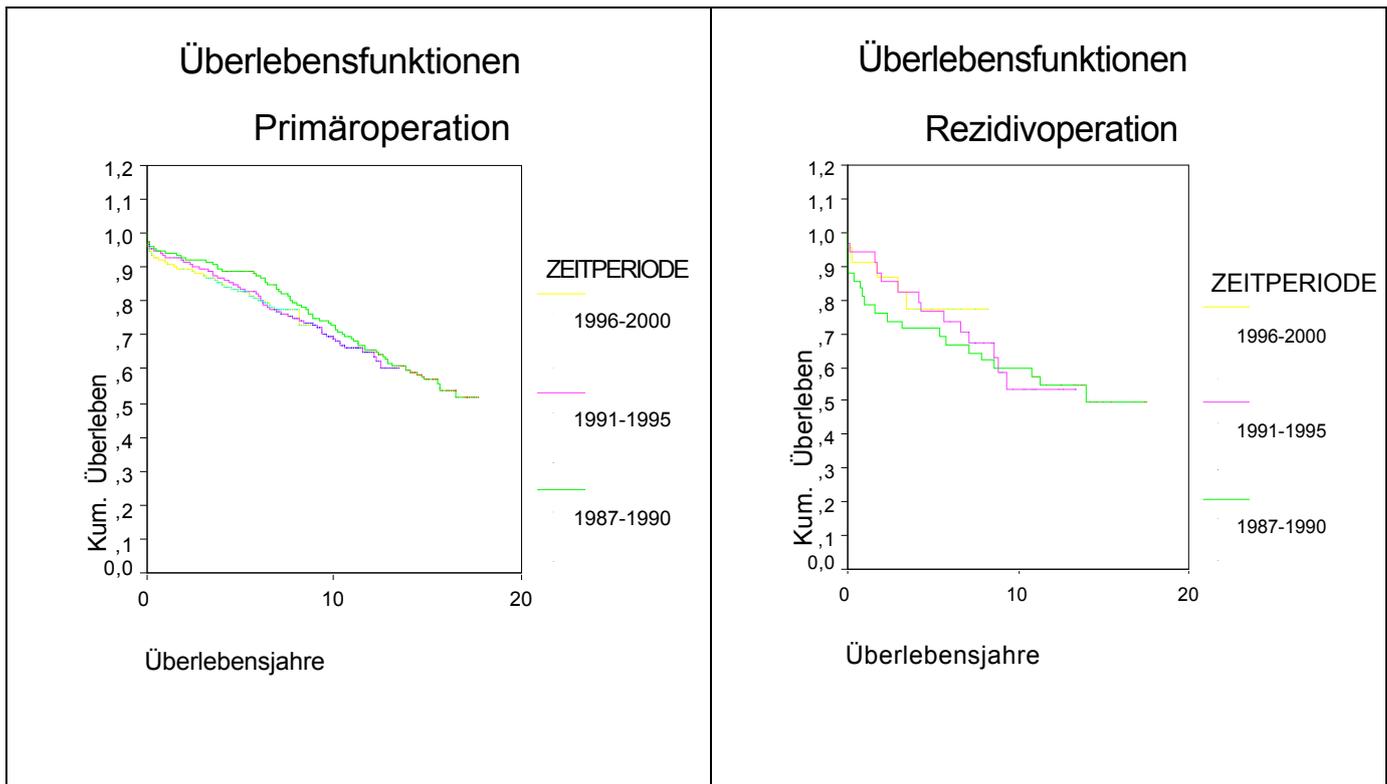
## Überlebensfunktionen

### Übersicht



**Abbildung 45:** Kaplan- Meier- Zeitperioden in der Gesamtheit

Anhand dieses Diagramms lässt sich erkennen, dass sich die unterschiedlichen Gruppen anfänglich bezüglich ihrer Spätletalität nicht signifikant unterscheiden. Ab dem 10. Überlebensjahr kann man erkennen, dass von der ersten Gruppe noch 69% leben während es von der 2. Gruppe nur noch 65% sind. Die Patienten, die in der dritten Zeitperiode operiert worden sind, konnten wegen des kurz zurückliegenden Operationszeitpunktes nicht 10 Jahre postoperativ beurteilt werden. Der Beobachtungszeitraum dieser Patienten endet nach circa 8 Jahren. Die nachfolgend aufgeführten Analysen sollen die Frage klären, ob sich dieser Sachverhalt bei separater Betrachtung der Primärpatienten und der Reoperierten ähnlich verhält.



**Abbildung 46:** Kaplan- Meier-Zeitperioden im Vergleich 1.OP vs. ReOP

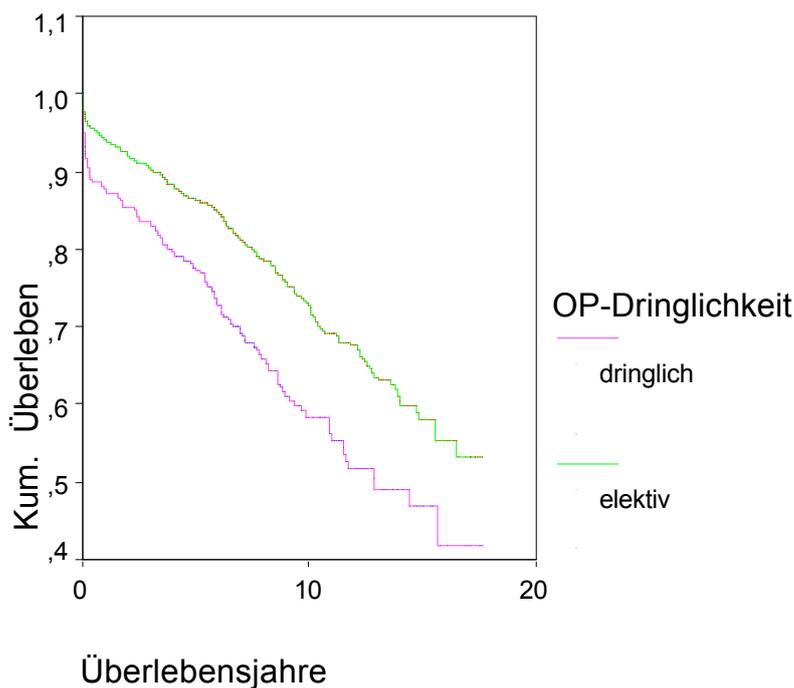
Mittels der isoliert dargestellten Überlebensanalysen lässt sich folgendes Fazit ziehen: Bei den Patienten, die einer Primäroperation unterlagen ist das kumulative Überleben nach 10 Jahren bei den unterschiedliche Fraktionen nahezu identisch mit dem der oben dargestellten Kaplan- Meier-Kurve der Gesamtheit. Es unterscheidet sich marginal um 0,2. Nach 5 Jahren jedoch ist das kumulative Überleben der Patienten der 1.Zeitperiode besser (0,9), während das kumulative Überleben der 2. und 3 Zeitperiode nur bei 0,84 liegt. Bei den Reoperierten sind signifikante Unterschiede zu verzeichnen. Nach zehn Jahren ist das kumulative Überleben der Periode 2 bei 0,53 während es bei Patienten der 1. Fraktion 0,6 ist. Die Patienten, die in der letzten Zeitperiode operiert worden sind, konnten bis zum jetzigen Zeitpunkt nur 8 Jahre nach beobachtet werden. Zu diesem Zeitpunkt lebten noch circa 80% aller Patienten dieser Gruppe. Diese Patienten haben somit die beste Spätletalität, es bleibt aber zu beachten, dass die absolute Zahl der in diese Gruppe zugehöriger Patienten nur 23 beträgt.

### 4.4.5 Operationsdringlichkeit

In diesem Kollektiv wurden zwei verschiedene Gruppen bezüglich der Operationsdringlichkeit unterteilt. Die mit 1 codierte Fraktion steht für einen elektiven Eingriff, die mit einer 2 codierte Gruppe beinhaltet die Operationen, die einer erhöhten Operationsdringlichkeit bedurften. Der elektive Eingriff ist dadurch definiert, das der Operationszeitpunkt frei gewählt wurde. Als eine dringliche Operation wurde diejenige genannt, bei der entweder der stationäre Aufenthalt zwischen Diagnosestellung und Operation nicht unterbrochen wurde, oder bei der die Operation binnen der nächsten 48 Stunden stattgefunden hat. Mit Hilfe der nachfolgenden Analyse soll eruiert werden, ob die Dringlichkeit des operativen Eingriffes einen Einfluss auf die Spätletalität nach einem Aortenklappenersatz hat.

## Überlebensfunktionen

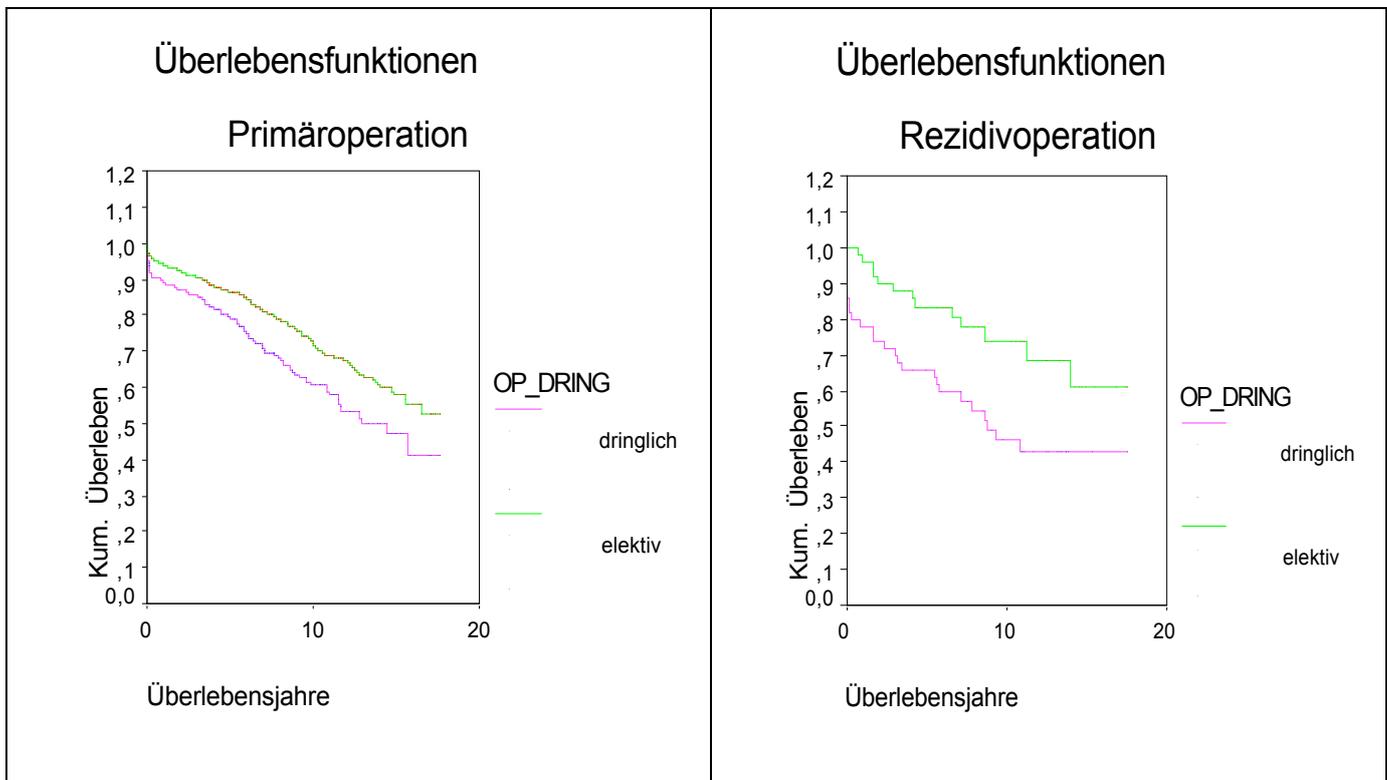
### Übersicht



**Abbildung 47:** Kaplan- Meier-Op-Dringlichkeit in der Gesamtheit

In der beigefügten Überlebensanalyse zeigt sich, dass die Letalität in der Gesamtheit des Patientenkollektivs bei einer erhöhten Operationsdringlichkeit signifikant höher ist, als die bei einem elektiven Eingriff. Das kumulative Überleben liegt bei einer erhöhten Operationsdringlichkeit nach 10 Jahren bei 0,58 während es bei einem elektiven Eingriff bei

0,71 liegt. Die nachfolgenden Diagramme zeigen diesen Sachverhalt noch einmal separat für die Primär- und die Sekundärpatienten.

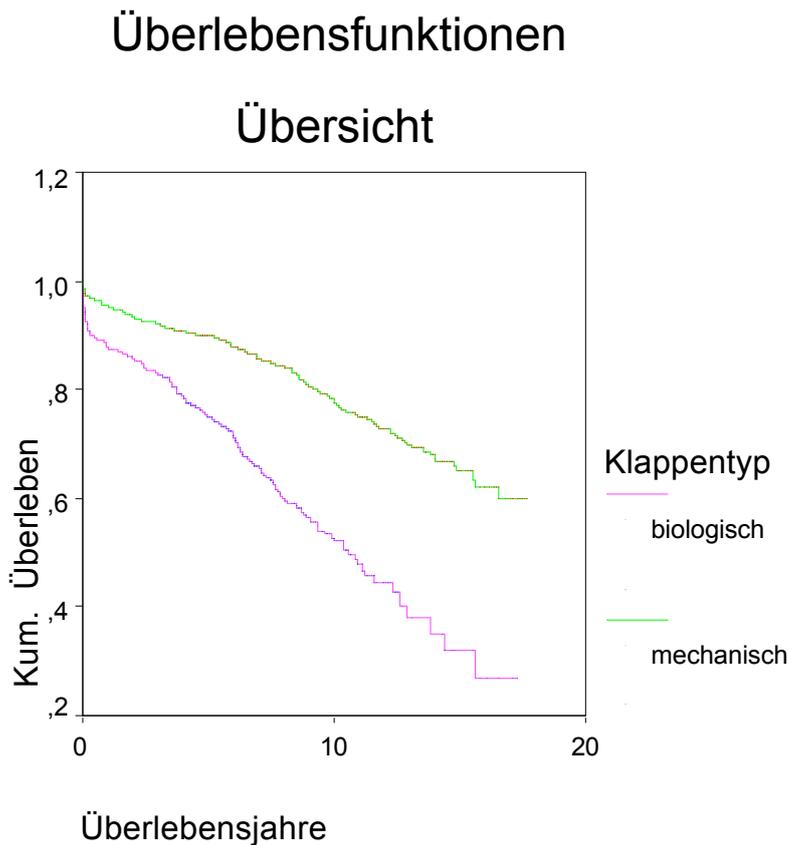


**Abbildung 48:** Kaplan- Meier- Op- Dringlichkeit im Vergleich 1.OP vs. ReOP

Beide Diagramme verdeutlichen den Sachverhalt, dass die Spätmortalität bei einer erhöhten Dringlichkeit der Operation höher ist. Bei den Primärpatienten ist das kumulative Überleben nach 10 Jahren bei einem elektiven Eingriff 0,71 während es bei einer dringlichen Operation 0,62 beträgt. Diese Diskrepanz ist bei den Reoperierten höher. Hier weisen die elektiven Patienten ein kumulatives Überleben von 0,75 auf, während dies bei den Patienten mit einer dringlichen Indikation zum Wechsel der Aortenklappe bei 0,45 liegt. Die Unterschiede sind somit statistisch signifikant und insbesondere der Vergleich beider Gruppen zeigt deutliche Diskrepanzen. Der Log-Rank Test für die Patienten mit einer ersten Operation zeigt ein mittleres Überleben von 13,56 bei einer Signifikanz von  $p = 0,0002$ . Bei den Patienten, die zum zweiten Mal operiert wurden, beträgt dagegen das mittlere Überleben 6,86 Jahre bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

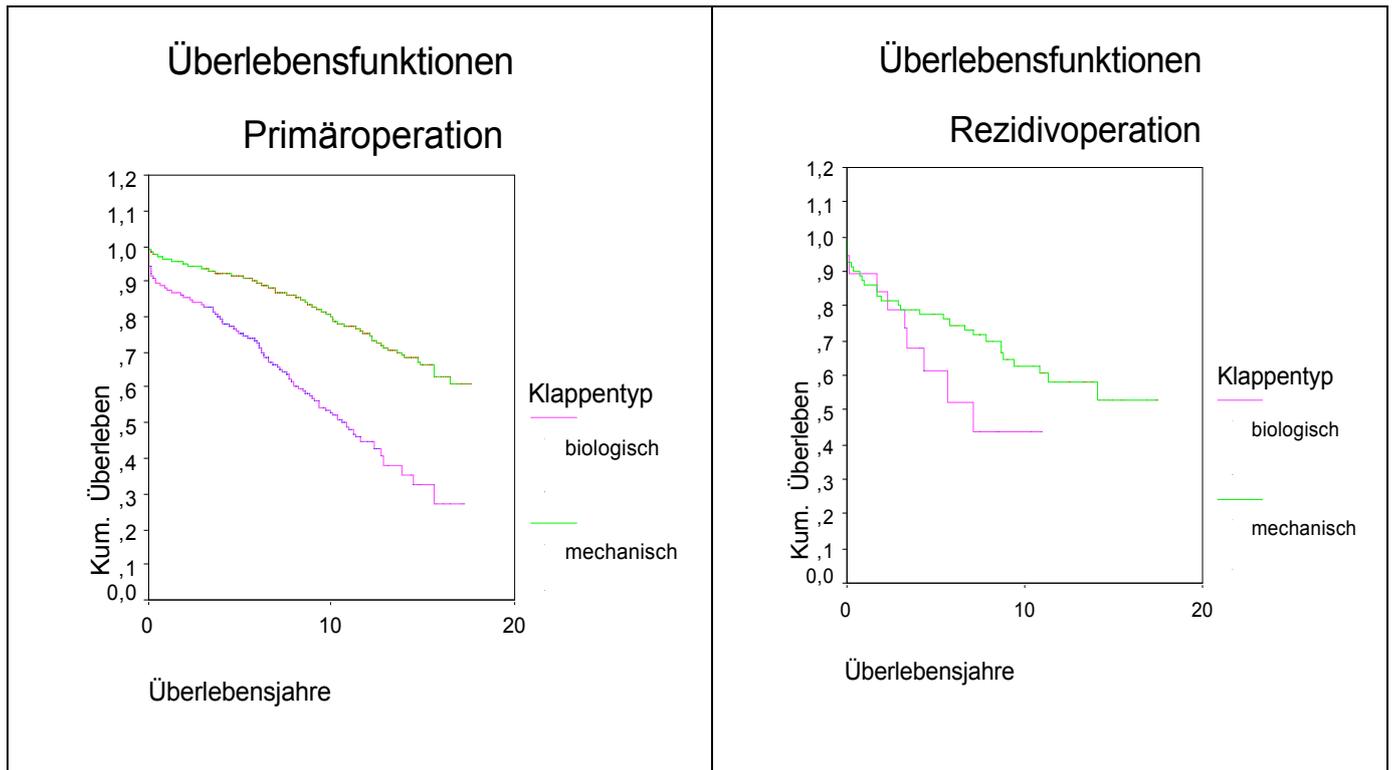
#### 4.4.6 Klappentyp

In diesem Unterpunkt soll der Einfluss der Art der implantierten Klappe d.h. biologisch oder mechanisch auf die Spätmortalität untersucht werden. Nachfolgend ist eine Kaplan Meier Überlebensanalyse mit der Gesamtheit des Patientenkollektivs dargestellt sowie eine die zwei Gruppen (mechanisch vs. Biologisch) vergleichende Grafik.



**Abbildung 49:** Kaplan-Meier- Klappentyp in der Gesamtheit

Es wird deutlich, dass die Patienten mit einer mechanischen Klappe gegenüber denen mit einer biologischen ein signifikant besseres Überleben aufweisen. Das kumulative Überleben nach 10 Jahren liegt bei der Gruppe mit einem biologischen Ersatz bei 0,52 während es bei den Patienten mit einem mechanischen Implantat 0,79 ist. Wie sich dieser Sachverhalt bei Aufteilung des Kollektivs nach Primär- und Reoperation verhält, zeigen die nachfolgenden Grafiken.



**Abbildung 50:** Kaplan- Meier- Klappentyp im Vergleich 1.Op vs. ReOP

Bei den Primärpatienten zeigt sich eine ähnliche Aufteilung wie in der Übersicht. Die Spätletalität bei den Patienten, die einen mechanischen Ersatz bekommen haben, weist nach 10 Jahren ein kumulatives Überleben von 0,82 auf, während es bei den Erstoperierten mit einer biologischen Klappe nur 0,55 beträgt. Bei den Reoperierten zeigt sich im Verlauf ein ähnliches Bild, jedoch mit einigen Modifikationen. Diese sind vorrangig auf den niedrigen prozentualen Anteil mit 7,8% an der Gesamtheit zurückzuführen. Des Weiteren beträgt die absolute Zahl der Patienten mit einer biologischen Klappe bei den Reoperierten lediglich zehn. Dementsprechend ist die vergleichende Beurteilung schwierig, da schon ein verstorbener Patient ein zehntel dieser Patientengruppe ausmacht. In der Gesamtheit zeigt sich bei den Patienten mit einer zweiten Operation ein ähnliches Bild. Die Patienten mit einer mechanischen Klappe weisen insgesamt ein besseres kumulatives Überleben auf. Nach 10 Jahren ist das kumulative Überleben bei den Reoperierten für die Patienten mit einem mechanischen Ersatz 0,66, während es bei denen mit einer biologischen Klappe 0,45 ist.

#### 4.4.7 Klappenmodell

Insgesamt wurde bei der hohen Anzahl an operierten Patienten eine Vielzahl von unterschiedlichen Klappenmodellen implantiert. Im Ganzen wurden sechs verschiedene

mechanische und neun unterschiedliche biologische Klappen implantiert. Um eine bessere Übersicht zu gewährleisten, wurden von jedem Klappentyp jeweils die drei am häufigsten eingesetzten Implantate aufgeführt und die weiteren, unter sonstige biologische beziehungsweise unter sonstige mechanische zusammengefasst. Es soll untersucht werden, ob nicht nur der Klappentyp an sich, sondern auch das Modell der Klappe einen Einfluss auf die Spätletalität hat. Das nachfolgende Diagramm zeigt dies in der Übersicht.

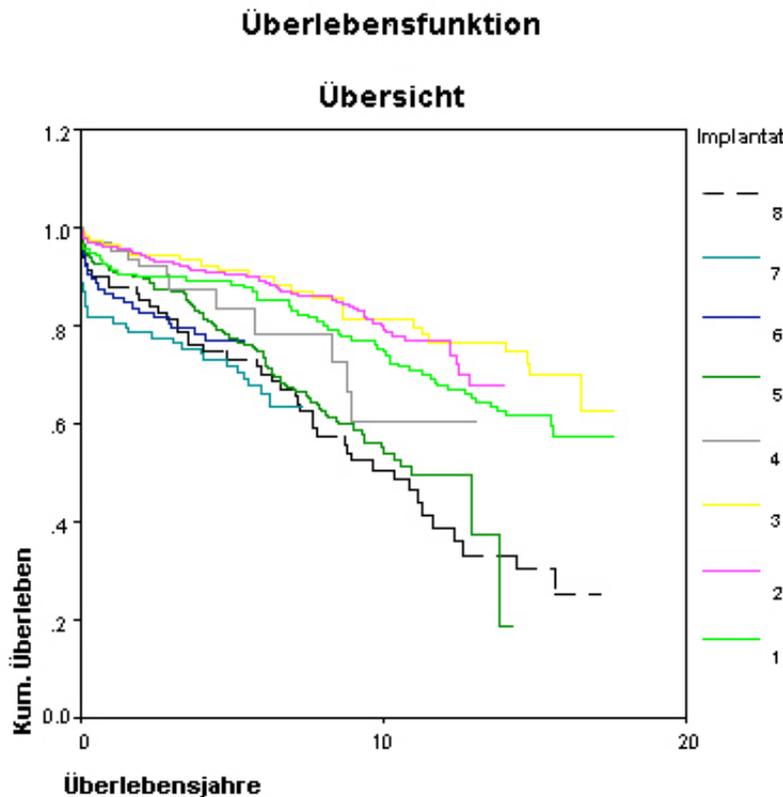


Abbildung 51: Kaplan- Meier- Implantatverteilung in der Gesamtheit

Dieses Diagramm verdeutlicht die Aussage des bei den Klappentypen schon dargestellten Sachverhalts, dass die biologischen Prothesen eine höhere Spätletalität aufweisen als die mechanischen. Innerhalb dieser zwei Fraktionen bestehen aber weitere Unterschiede. Der Log-Rank Test zeigt ein Signifikanzniveau von unter 0,001. Hier zeigt sich, dass insgesamt das beste Überleben die mechanische St.Jude (Nr. 3) mit einem medianen Überleben von 15,03 Jahren hat, während das schlechteste die biologische Perimount (Nr.6) (4,57 Jahre) hat. Somit kann man folgenden Aussagen treffen: das höchste mean Überleben mit 15,03 Jahren hat die St. Jude Medical Klappe, gefolgt von der Björk- Shiley- Klappe mit 13,85 Jahren. Dann folgt die Carbomedics Klappe mit einem mittleres Überleben von 12,27 Jahren und die weiteren sonstigen Klappentypen mechanischer Art. Das beste Überleben der

biologischen Klappen haben die unter sonstige selten verwendeten Prothesen mit einem mean Überleben von 10,01. Das mittlere Überleben der Biocor Klappe ist mit 9,81 Jahren gut, während die T- Hancock Klappe ein mean Überleben von 5,59 Jahren aufweist. Die biologische Perimount bietet in unserer Studie in der Überlebensanalyse nach Kaplan Meier das Schlusslicht mit einem mean Überleben von 4,57 Jahren. Mit Hilfe der unten stehenden Analysen soll die Frage geklärt werden, ob ein ähnlicher Sachverhalt zwischen den Primär- und den Rezidivpatienten bezüglich der Spätletalität der unterschiedlichen Implantate besteht.

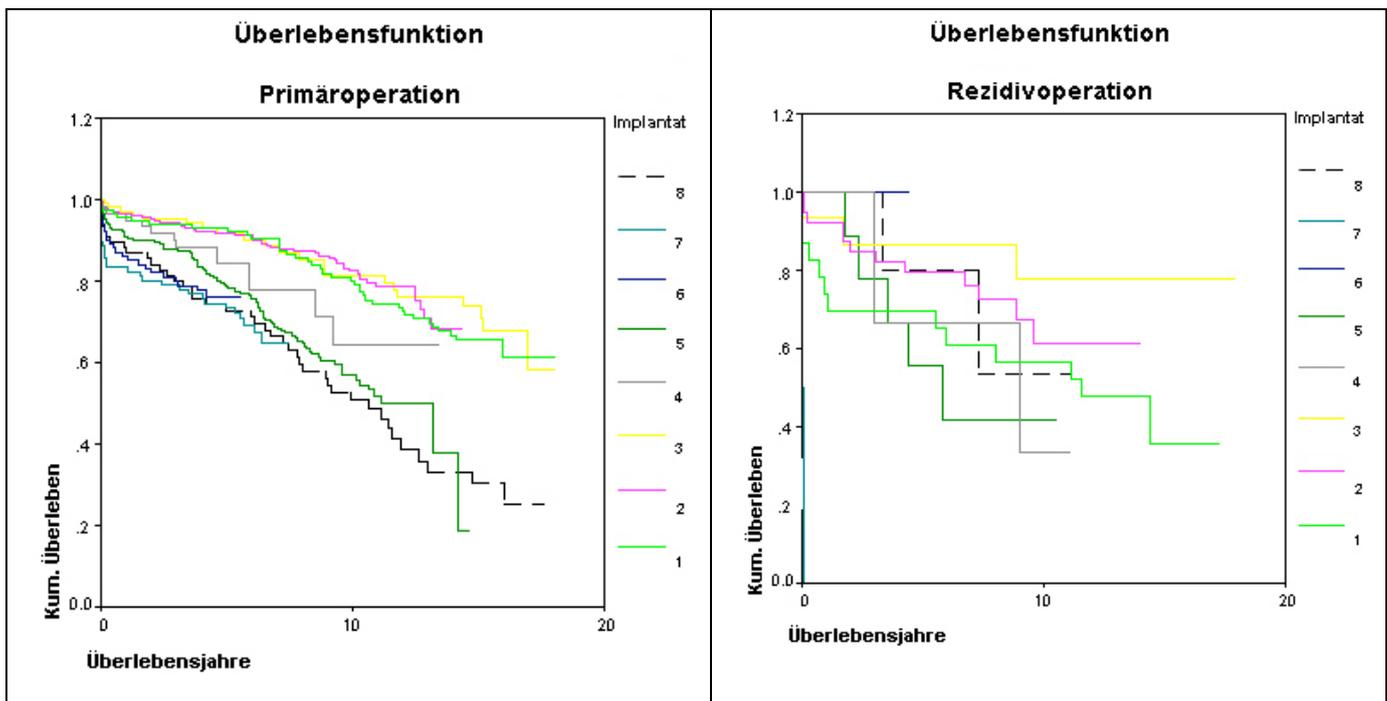


Abbildung 52: Kaplan- Meier- Implantate im Vergleich 1.Op vs. ReOp

Bei beiden Kaplan Meier Überlebensanalysen im Vergleich wird die Differenz der Mortalität der unterschiedlichen Gruppen deutlich. Das bestätigt auch der log-rank- Test mit einer Signifikanz von unter 0,001. Bei beiden Analysen kann man dieselbe Aufteilung wie die der Gesamtheit sehen. Im Vergleich zu den biologischen Prothesen zeigen die mechanischen Klappen ein besseres kumulatives Überleben zeigen die mechanischen Klappen. In beiden Untergruppen zeigt die St. Jude Medical Klappe das beste kumulative Überleben, während die biologische Perimount Klappe in beiden Fraktionen das geringste Überleben aufweist. Der Vergleich verdeutlicht außerdem, dass die Primärpatienten in der Gesamtheit ein höheres Überleben aufweisen als die Patienten mit einer Reoperation. Das mean-Überleben von der

Carbomedics Klappe beispielsweise ist beiden an der dritten Stelle, bei den Primärpatienten beträgt es 12,44 Jahre während es bei den Reoperierten 10,49 Jahre beträgt.

### 4.4.8 Diagnose

Jedem operativen Eingriff ging eine Diagnose als Indikationsstellung der operativen Intervention voraus. Da diese zum Teil sehr vielfältig waren, wurde zur besseren Struktur eine Aufteilung in die am häufigsten diagnostizierten Pathologien vorgenommen. In den ersten drei Untergruppen befinden sich die Patienten, die eine Erstoperation bekommen haben. Gruppe eins beinhaltet alle Patienten mit einem kombinierten Aortenvitium, in Fraktion zwei sind die valvulären Aortenstenosen und drei beinhaltet die Patienten mit einer Aorteninsuffizienz. Dann folgen verschiedene Diagnosen, die als Indikation zu einer Zweitoperation gestellt wurde. In Gruppe vier befinden sich Patienten mit einer biologischen Klappe, die wegen struktureller Degeneration ausgetauscht werden muss. Nun folgen die mechanischen Klappen, die einer Reoperation bedurften. Fraktion 5 wegen eines paravalvulären Lecks, Gruppe 6 wegen einer Protheseninsuffizienz und im Kollektiv sieben geschah der Austausch wegen einer Prothesenthrombose. In der achten und letzten Gruppe sind die seltenen Diagnosen unter „sonstige“ zusammengefasst. Durch die nachfolgende Überlebensanalyse soll die Frage geklärt werden, ob die erstellte präoperative Diagnose einen Einfluss auf die Spätletalität nach Aortenklappenersatz hat.

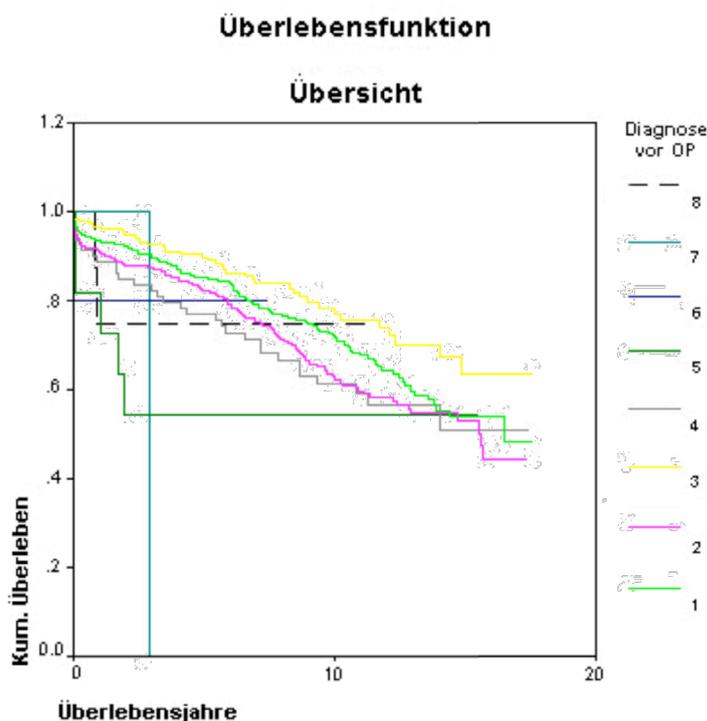


Abbildung 53: Kaplan- Meier- Diagnose in der Gesamtheit

Das Diagramm betrachtend, wird deutlich, dass abhängig von der Diagnosestellung Differenzen in Bezug auf das Überleben bestehen. Das bestätigt auch der log-rank Test mit einem p Wert von  $<0,005$ . Das beste Überleben haben die Primärpatienten mit einer Aortenklappeninsuffizienz, dann folgen die Patienten mit einem kombinierten Vitium und diejenigen mit einer valvulären Aortenstenose. Von den Reoperierten zeigt sich das beste kumulative Überleben bei den Patienten, deren biologische Klappe wegen einer strukturellen Degeneration ersetzt werden muss (12,02 Jahre). Das schlechteste mean-Überleben weisen die Patienten auf, deren mechanische Klappe wegen einer Prothesenthrombose ersetzt werden muss (3,01 Jahre). Das mean-Überleben der unterschiedlichen Gruppen ist wie folgt: 1.OP mit Aorteninsuffizienz 14,51 Jahre, 1.OP mit kombiniertem Aortenvitium 13,22 Jahre, 1.OP mit einer valvulären Aortenstenose 12,33 Jahre, Reoperation einer biologischen Klappe wegen struktureller Degeneration 12,02 Jahre, Reoperation einer mechanischen Klappe wegen einer paravalvulären Lecks 9,93 Jahre, sonstige selten gestellte Operationsindikationen 8,65 Jahre, Ersatz einer mechanischen Klappe wegen einer Protheseninsuffizienz 5,44 Jahre und das geringste mean Überleben zeigt der Ersatz einer mechanischen Klappe wegen einer Prothesenthrombose mit 3,01 Jahren. Im nachfolgenden sollen die Indikationen zur Operation beider Gruppen getrennt voneinander im Vergleich grafisch dargestellt werden.

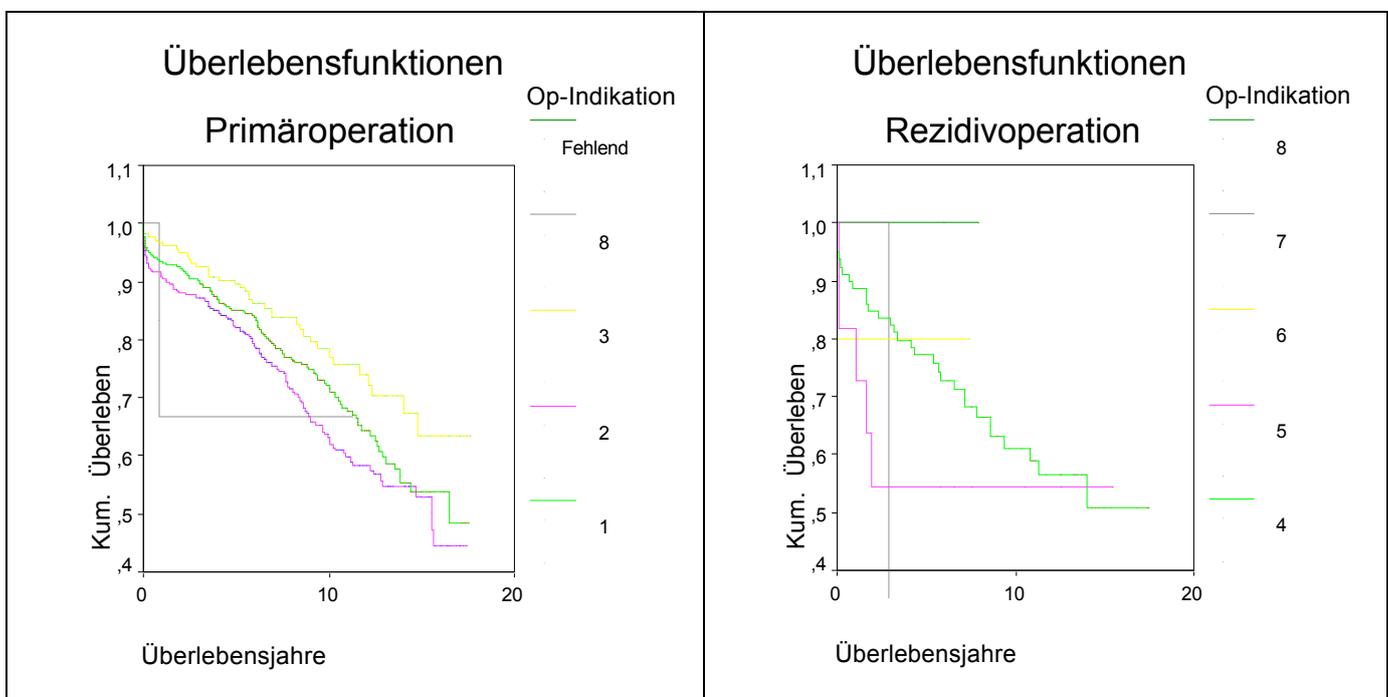
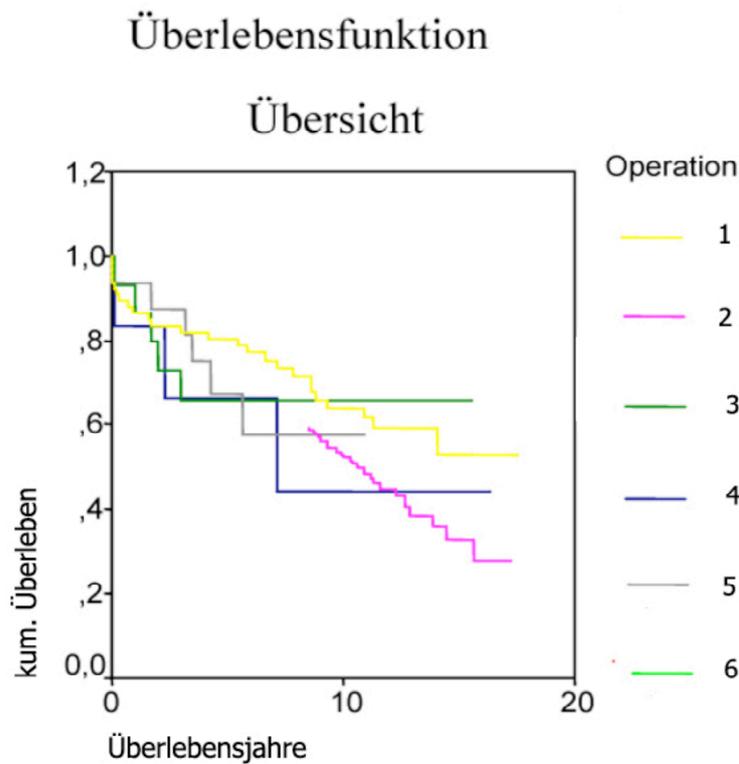


Abbildung 54: Kaplan-Meier- Diagnose im Vergleich 1.Op vs. ReOP

Es zeigt sich, wie in der Gesamtübersicht bei den Primärpatienten schon gesehen, dass die Patienten mit einer Aorteninsuffizienz das beste mean-Survival haben mit 14,51 Jahren. Gefolgt von dem kombinierten Aortenvitium mit 13,22 Jahren und der valvulären Aortenstenose mit einem marginal niedrigeren mean Überleben von 12,33 Jahren. Die Patienten, deren Operationsindikation unter „sonstige Diagnosen“ zusammengefasst worden sind, sind wegen der niedrigen absoluten Zahl nicht suffizient vergleichend zu beurteilen. Rechnerisch und auch grafisch wird aber deutlich, dass diese Patienten das niedrigste mean Überleben mit 7,98 Jahren hatten. In der Kaplan Meier Überlebensanalyse der Patienten mit einer Reoperation wird die Schwierigkeit der grafischen Darstellung wegen des vergleichsweise kleinen Kollektivs ersichtlich. Das mean Überleben ist, wie schon im Gesamtüberblick ersichtlich, bei den Patienten deren biologische Klappe wegen struktureller Degeneration ersetzt werden muss mit 12,02 Jahren am höchsten. Dann folgt der Ersatz einer mechanischen Klappe aufgrund eines paravalvulären Lecks, dann die Protheseninsuffizienz und das geringste mean Überleben weist auch hier der Wechsel der mechanischen Klappe wegen einer Prothesenthrombose auf.

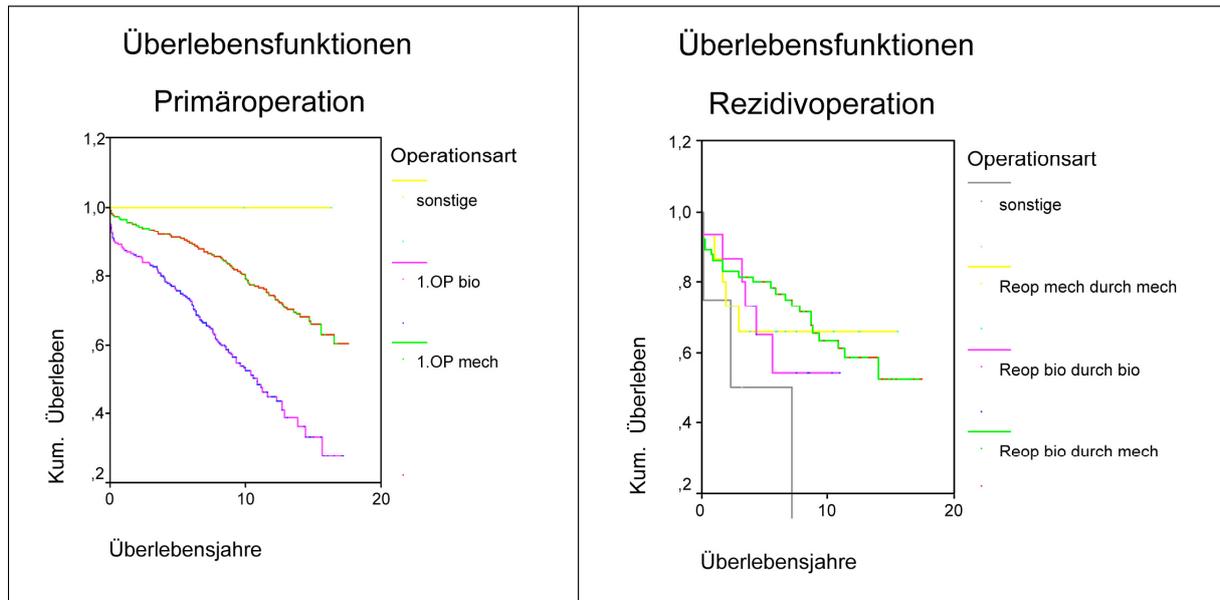
#### **4.4.9 Operation**

Auch die durchgeführten Operationen wurden unterschiedlich codiert und deren Einfluss auf die Spätletalität anhand einer Kaplan-Meier-Überlebensanalyse untersucht. Insgesamt geschah eine Aufteilung in sechs Untergruppen. Die erste beinhaltet den Erstersatz mit einer mechanischen Klappe, der zweite den mit einer biologischen, Fraktion drei schließt den Reersatz einer biologischen Klappe durch eine mechanische ein, während vier den Reersatz der biologischen durch eine weitere biologische beinhaltet. In dem Kollektiv fünf befinden sich die Patienten deren mechanische Klappe durch eine erneute mechanische ersetzt wurde während die Fraktion sechs alle weiteren, nicht frequentiert durchgeführten Operationen, die unter dem Begriff „sonstige“ laufen, beinhaltet. Ob und in welchem Maße die verschiedenen Operationen einen Einfluss auf die Spätletalität haben, verdeutlicht die anschließend dargestellte Überlebensanalyse.



**Abbildung 55:** Kaplan- Meier- Operationsverfahren in der Gesamtheit

Grafisch wird die Differenz der Überlebenskurven einzelner Untergruppen deutlich. Der Log-rank- Test bestätigte die signifikanten Unterschiede der einzelnen Fraktionen mit einem p-Wert von  $<0,001$ . Es zeigt sich, dass der Primärerersatz mit einer mechanischen Klappe die beste Spätletalität (mean Survival von 14,66 Jahren) aufweist, während der Ersatz mit einer biologischen Klappe mit einem mean Überleben von 10,44 Jahren eine geringere Spätletalität aufweist als die Reoperation in der die biologische Klappe durch eine mechanische (mean: 12,34) oder die mechanische durch eine weitere mechanische Klappe ersetzt wird (11,03 Jahre). Bei den Reoperationen, bei denen eine biologische Klappe ersetzt wird, ist die Spätletalität höher als bei denen, wo eine mechanische Prothese ausgetauscht wurde. Das geringste mean Überleben (7,65 Jahre) weist die Gruppe der Reoperierten Patienten auf, bei denen eine biologische Klappe durch eine weitere biologische Prothese ersetzt wurde. Im Weiteren ist eine Aufgliederung in die Patientengruppen der erstoperierten und der reoperierten vorgenommen worden, um Differenzen bezüglich der Spätletalität im Vergleich verdeutlichen zu können.



**Abbildung 56:** Kaplan- Meier- Operationsverfahren im Vergleich 1.Op vs. ReOp

Die grafische Aufteilung beider Untergruppen zeigt deutlich die Differenzen in Bezug auf das kumulative Überleben. Die unterschiedlichen mean- Überlebensjahre der Fraktionen wurden oben schon im Detail erwähnt.

### 4.5 Kaplan Meier in zwei Varianten

In diesem Kapitel sollen zwei unterschiedliche Sichtweisen bei der Analyse der Überlebenszeiten von erst- und reoperierten Patienten gegenüber gestellt werden. Die Definition „reoperiert“, welche für einen Teil der Patienten die im Zeitraum 1987-2000 operiert wurden, getroffen wurde, muss bei der statistischen Analyse der Überlebenszeiten als zeitabhängige Kovariable aufgefasst werden. So ist ein Patient, der seine erste Operation beispielsweise im Jahr 1985 hatte, bis zum Zeitpunkt seiner Zweit- OP (z.B. 1987) der Gruppe der Erstoperierten zugehörig. Vergleicht man nun die Zeit bis zum Todeseintritt zwischen der Erst- und reoperierten Patienten ausgehend jeweils von Datum der 1. OP ( also auch für die reoperierten Patienten), können sich aufgrund der längeren Beobachtungsdauer in der Re-OP Gruppe (denn eine Erst-Operierter kann schließlich frühestens 1987 eingeschlossen worden sein, ein Re-operierter mehrere Jahre davor), insgesamt bessere Mortalitätsraten für die mehr als einmal operierten Patienten ergeben. Reoperierte Patienten mit schlechter Prognose sind z.B. gar nicht erst bis in das Jahr 1987 gekommen, sondern vorher schon verstorben, so dass die zur Verfügung stehenden reoperierten Personen womöglich eine Selektion „prognostisch guter“ Patienten darstellen. Die Problematik ist in den zwei nachfolgenden Kaplan- Meier Abbildungen dargestellt. Für reoperierte Patienten

wird dabei zur Berechnung der Überlebenszeit einmal vom 1. OP- Datum (Abbildung 1- rechts) und einmal vom Re- OP- Datum ausgegangen. (Abbildung 1- links)

Anhand der ersichtlichen unterschiedlichen Überlebenszeitverteilungen in den Kaplan Meier Grafiken wird die Differenz beider Betrachtungswinkel deutlich. Wird auch für die im Zeitraum 1987-2000 reoperierten Patienten vom 1. OP Datum (vor 1987) ausgegangen (Abb.1. rechts), so ergibt sich für diese Patientengruppe ein besseres Gesamtüberleben als für die Patienten mit 1.OP im Erfassungszeitraum. In der Berechnung der Mittelwerte unterscheiden sich die beiden Gruppen nur marginal. So ist der Mittelwert des Überlebens bei den Patienten, bei denen von der ersten Operation gerechnet wurde 8,0 Jahre während es bei den Überlebensrechnungen, wo die Erstoperation nicht berücksichtigt wurde 7,3 Jahre ist. Hier sei aber zu beachten, dass bei den Reoperierten auch die Gruppe der Erstoperierten mit einbezogen wurde, so dass aufgrund des geringen prozentualen Anteils an der Gesamtheit keine signifikanten Unterschiede zu erwarten sind. Das maximale Überleben hingegen unterscheidet sich signifikant. Das beträgt bei Einbeziehung der Erstoperation bei den Reoperierten 31,76 Jahre, während es ohne dessen Berücksichtigung lediglich 17,64 Jahre beträgt.

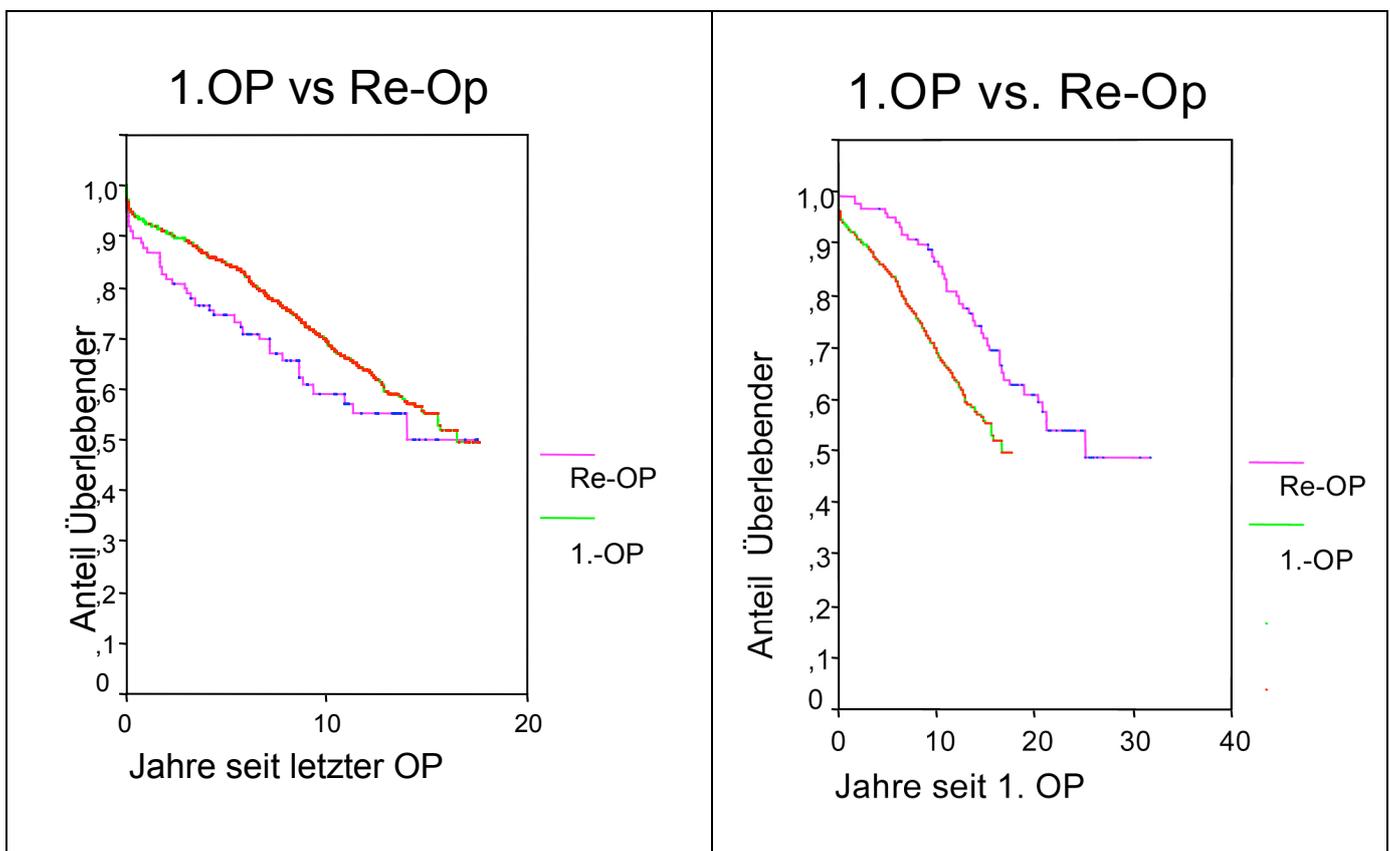


Abbildung 57: Kaplan- Meier- Überleben im Vergleich

Wird die Information der 1. OP bei reoperierten Patienten nicht berücksichtigt, und die Überlebenszeitverteilung ausgehend vom Re-OP Datum berechnet, so ergeben sich für dieses Kollektiv deutlich schlechtere Überlebensraten als für die tatsächlich erst- Operierten. Reoperierte haben demzufolge, nach erneuter Operation eine schlechtere Überlebensprognose, als die Patienten, die sich zum ersten Mal einer Operation unterziehen. Da es sich bei der Reoperation um eine zeitabhängige Einflussgröße bezüglich des Überlebens handelt (Geschlecht stellt beispielsweise eine zeit unabhängige Größe dar) muss, wenn auch bei Reoperierten Patienten vom 1. Operationsdatum ausgegangen werden soll, die entsprechend zeitliche Komponente, die Zeitspanne von der ersten Operation bis zum Re-OP Datum, Berücksichtigung finden. Diese detaillierte Analyse lässt sich jedoch nur über regressionsanalytische Ansätze (COX-Regression mit zeitabhängigen Kovariablen) vornehmen. Bei diesen können alle vorliegenden Informationen zu den Re-OP Patienten berücksichtigt werden (Datum 1. OP und Zeit bis zur Re-OP), um somit unverfälschte Schätzungen für die tatsächlich vorliegenden Risikounterschiede zwischen 1. OP und Re-OP Patienten zu erlangen.

## 4.6 Multivariate Analyse

Um multiple Einflüsse potentieller Erklärungsvariablen auf das Überleben zu untersuchen, wurden multivariate Analysen sowohl mit dem logistischen, als auch mit dem COX- ph- Regressionsansatz vorgenommen. Während beim logistischen Regressionsansatz die Häufigkeit der eingetretenen Todesfälle analysiert wird, finden im Cox-Modell auch die Zeitdauern bis zum Eintritt des interessierenden Ereignisses (Überlebenszeiten) Berücksichtigung. Im Zuge beider statistischer Risiko-Modellierungsansätze wurde zunächst eine Rückwärts- Variablenselektion durchgeführt (schrittweise Ausschluss nicht signifikanter Einflussvariablen), deren Ergebnisse dann in einem finalen Einschlussmodell verifiziert wurden.

Im Rahmen der logistischen Regressionsanalysen wurden Chancenverhältnisse (Odds Ratios) bzw. bei den Cox-Analysen Relative Risiken (RR) für das Auftreten von Todfällen berechnet und mit 95% Konfidenzintervallen (KI) angegeben.

Wird beim Relativen Risiko direkt das Verhältnis zweier Ereigniswahrscheinlichkeiten  $p_1$  und  $p_2$  geschätzt:  $RR = p_1 / p_2$ , so wird beim Odds Ratio der Quotient der Chancen (Verhältnis der Eintrittswahrscheinlichkeit zur Gegenwahrscheinlichkeit) gebildet:

$$OR = [p_1 / (1-p_1)] / [p_2 / (1-p_2)].$$

Odds Ratio Werte können bei geringer Inzidenz des interessierenden Ereignisses, als Näherung für das Relative Risiko betrachtet werden.

Da neben den Sterbehäufigkeiten auch die Überlebensdauer im Cox-Modell Berücksichtigung finden und als Effektgrößen tatsächlichen Sterberaten (Anzahl der Todesfälle bezogen auf die Beobachtungszeit) ins Verhältnis gesetzt werden, um die relativen Risiken abzuschätzen, stellt der Cox-Regressionsansatz die adäquatere Analysemethode in der gegebenen Datensituation dar. Da aber in Veröffentlichungen von Meta-Analysen und systematischen Übersichten häufig Odds Ratio Werte als Effektgrößen verwendet werden, sollen um Vergleichbarkeit und Aggregation von retrospektiven und prospektiven Studienergebnissen zu ermöglichen, in dieser Arbeit beide Analyseansätze verfolgt werden.

#### **4.6.1 Ergebnisse logistische Regressionsanalysen**

Bei den multivariablen logistischen Regressionsanalysen konnten die Operationszeit, die Tage auf der Intensivstation, der Zeitraum der Implantation, der Klappentyp sowie das Alter bei der Intervention als statistisch signifikante unabhängige Erklärungsvariablen hinsichtlich des Überlebens eruiert werden (Tabelle 1). So konnte festgestellt werden, dass das Mortalitätsrisiko der Patienten die zwischen 1991-1995 operiert wurden im Vergleich zu denen aus den Jahren 1987-1990 nur circa halb so hoch war (Odds Ratio: 0.46,  $p < 0.001$ ). Patienten aus dem jüngsten Operationszeitraum (1996-2000) wiesen sogar eine ca. 80% ige Risikoreduktion im Vergleich zur Spät-80er Kohorte auf (OR: 0.18,  $p < 0.001$ ). Die Länge der OP-Zeit sowie die Anzahl der Tage auf Intensivstation konnten gleichfalls als signifikante Risikofaktoren befunden werden, wonach mit längeren OP- und Liegezeiten häufiger Sterbefälle zu verzeichnen waren. Für das Alter konnte ebenfalls ein signifikanter Einfluss auf die Sterblichkeit festgestellt werden. Ältere Patienten waren demnach gefährdeter als junge Patienten mit einer geschätzten Verdopplung der Sterbechancen alle 20 Jahre (OR: 2.15,  $p < 0.001$ ). In der Patientengruppe mit mechanischen Klappen war eine 1.8-mal höhere Sterbechance zu verzeichnen als in Patienten mit biologischer Klappe ( $p < 0.001$ ).

Nach Berücksichtigung dieser potentiellen Erklärungsvariablen für das Auftreten von Sterbefällen konnten keine signifikant unterschiedlichen Sterbechancen zwischen erst- und reoperierten Patienten ermittelt werden (OR: 0.95; 95%KI: 0.57 – 1.61,  $p = 0.781$ ). Das Geschlecht wurde ebenfalls, obwohl in den Modellrechnungen nicht signifikant, als adjustierende Größe berücksichtigt. Es konnte dabei lediglich eine Tendenz zu einer höheren Sterblichkeit unter Männern festgestellt werden (OR: 1.30,  $p = 0.092$ ).

Tabelle 1 – multivariable logistische Regression Überleben (ja /nein) (Abschlussmodell)

	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall OR		Signifikanz
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Geschlecht (M vs. F.)	1,303	0,97	1,75	0,092
OP-Zeit (Minuten)	1,007	1,00	1,01	<,001
Intensivtage	1,114	1,07	1,16	<,001
Zeitraum (1991-1995 vs. 1987-1990)	0,464	0,33	0,65	<,001
Zeitraum (1996-2000 vs. 1987-1990)	0,176	0,12	0,26	<,001
Alter (20 Jahresklassen)	2,149	1,68	2,75	<,001
Klappentyp (Mechanisch vs. Biologisch)	1,799	1,31	2,48	<,001
Redo (re-operiert vs. 1. OP)	0,953	0,57	1,61	0,781
Konstante	0,006			<,001

Abbildung 58 : Tabelle 1 – multivariable logistische Regression Überleben (ja /nein) (Abschlussmodell)

### 4.6.2 Ergebnisse COX- Regressionsanalysen

Auch bei der COX- Regression wurde zunächst ein sukzessiver Ausschluss nicht erklärender Patientenvariablen vorgenommen und ein finales Prognosemodell erstellt. Im Ausschlussverfahren stellten sich dabei die gleichen signifikanten prognostischen Faktoren mit vergleichbaren Effektschätzungen wie im multivariablen logistischen Regressionsmodell heraus. Mit einem relativen Risiko von 3.4 ( $p < 0.001$ ) bei der mechanischen Klappe wurde jedoch ein wesentlich stärkerer Unterschied zwischen mechanischer u. biologischer Klappe hinsichtlich des Sterberisikos geschätzt als im logistischen Modellansatz. Auch im Cox-Ansatz konnte für reoperierte Patienten kein signifikant höheres Sterberisiko im Vergleich zu erstoperierten Patienten ermittelt werden (RR: 1.15, 95%KI: 0.54-2.44,  $p = 0.712$ ). Das Merkmal Geschlecht wurde erneut als adjustierende Variable im Abschlussmodell berücksichtigt.

	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall RR		Signifikanz
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Geschlecht (M vs. F.)	1,228	0,79	1,90	,357
OP-Zeit (Minuten)	1,005	1,00	1,01	,030
Intensivtage	1,098	1,05	1,14	<,001
Zeitraum (1991-1995 vs. 1987-1990)	0,565	0,37	0,87	,010
Zeitraum (1996-2000 vs. 1987-1990)	0,104	0,05	0,23	<,001
Alter (20 Jahresklassen)	1,712	1,13	2,58	,011
Klappentyp (Mechanisch vs. Biologisch)	3,425	2,03	5,77	<,001
Redo (re-operiert vs. 1. OP)	1,152	0,54	2,44	,712

Abbildung 59: Tabelle 2 – multivariable Cox-Regression Überleben (Abschlussmodell)

## 5 Diskussion

### 5.1 Einführung

Der Aortenklappenersatz schreibt heute eine Geschichte von mehr als vierzig Jahren. Die ersten Klappen waren mechanischer Art, bald darauf folgten dann die biologischen Prothesen. Seit der Existenz beider Arten werden die Vor- und Nachteile stetig kontrovers diskutiert. Viele Arbeiten haben schon versucht, durch umfangreiche Studien Klarheit zu schaffen. <sup>36;1152-8, 58;126-35, 73;464-8,468-9</sup> Die endgültige Entscheidungsfindung bei der Auswahl eines Ersatzes ist noch immer mit Schwierigkeiten verbunden. Auch die Fortschritte und Modifikationen, die bei beiden Klappentypen stattgefunden haben- die biologische wird kontinuierlich länger haltbar <sup>65;364-70</sup>, die mechanische adaptiert sich besser der Physiologie des Menschen und verringert dadurch ihre Thrombogenität - konnte keine eindeutige Fürsprache für eine der beiden nach sich ziehen.

In dieser wissenschaftlichen Studie wurden insbesondere die Operationsmortalität, die Morbidität und die Komplikationen nach isoliertem Aortenklappenersatz retrospektiv untersucht. Es wurden die Früh- und Spätletalitäten nach mechanischem und biologischem Ersatz im Vergleich thematisiert, um eine Aussage über die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Klappentypen treffen zu können. Spezieller Focus dieser Untersuchung galt den Unterschieden der Mortalität und Morbidität zwischen dem Erstersatz der Aortenklappe und der Reoperation. Diese Fragestellung gewinnt zunehmend an Bedeutung, da wir durch die verbesserten Operationstechniken sowie durch die erhöhte Lebenserwartung eine Zunahme der Reoperationen in der Zukunft erwarten. <sup>51;1279-83</sup> Des Weiteren wurde der Einfluss einzelner Faktoren auf die Mortalität bei beiden Gruppen untersucht. Es soll die Frage geklärt werden, ob und inwieweit ein direkter Vergleich zwischen der Primäroperation und der Reoperation gezogen werden kann. Dann können gegebenenfalls Aussagen über den Trend zum biologischen Ersatz mit dem Nachteil der meist in Folge in Kauf zu nehmenden Sekundäroperation im Vergleich zu dem Primärerersatz mit der mechanischen Klappe und ihrer per se längeren Haltbarkeit aber ihrer lebenslangen Antikoagulation und dem damit verbundenen erhöhten Risiko für Blutungskomplikationen getroffen werden. <sup>6;1946-52, 46;485-91, 65;364-70</sup> Es stellt sich die Frage, ob diese Arbeit am Ende das Resultat zeigt, dass keine erhöhte Mortalität bei einer Reoperation nachgewiesen werden konnte. Könnte dann dementsprechend die Empfehlung zum Ersatz mit einer biologischen Klappe großzügiger ausgesprochen werden? Zusätzlich wurde untersucht, welchen Einfluss einzelne Faktoren haben und ob dieser sich innerhalb beider Gruppen unterscheidet. <sup>63;94-103</sup>

Der nachfolgende Text soll die Vor- und Nachteile beider Klappentypen, Untersuchungen über Mortalitäten sowie die Schwierigkeit der Entscheidungsfindung Mithilfe von weiteren Studien und Empfehlungen detaillierter darstellen und erörtern.

Fakt ist noch immer, dass beide Klappentypen zwingend mit mindestens einem gravierenden Nachteil einhergehen. Die mechanischen Klappen mit einer lebenslangen Antikoagulation und den damit potentiell einhergehenden Blutungs- und Thrombembolierisiken, und die biologischen Klappen zumeist mit einem durch strukturelle Degeneration notwendigen Reersatz der Klappe nach einigen Jahren. Die mechanische Prothese zeichnet sich im Vergleich zu der biologischen durch die lange Haltbarkeit und das Fehlen struktureller Degeneration aus. <sup>11;169-18</sup> Dementsprechend ist das Risiko einer Reoperation bei der Implantation der mechanischen Klappe geringer. Im Gegensatz dazu ist bei der mechanischen Klappe aufgrund der erhöhten Thrombogenität eine lebenslange Antikoagulation notwendig, die ein potentielles Risiko von Blutung sowie thrombembolischen Ereignissen mit sich birgt. <sup>6;1946-52, 56;82-7, 18;1172-80</sup> In vielen Arbeiten wurden die Mortalitätsunterschiede nach Implantation beider Klappen untersucht. Dennoch kann keine statistisch gesicherte Aussage über eine höhere oder eine geringere Sterblichkeit aufgrund der Art der Klappe getätigt werden, da die Mortalität individuell und in Abhängigkeit vieler exogener Faktoren zu sehen ist. <sup>6;1946-52, 27;885-92, 46;485-91, 56;82-7, 58;126-35</sup> Nur einige wenige Autoren beschreiben einen Unterschied im Langzeitüberleben nach einem Aortenklappenersatz. <sup>6;1946-52</sup> Es wird eher ein multifaktorielles Einflussgeschehen in Bezug auf die Langzeitmortalität postuliert. So gilt beispielsweise Rauchen, erhöhtes Alter, schlechte linksventrikuläre Funktion und diverse Komorbiditäten des Patienten als Risikofaktoren für das Überleben nach Klappenersatz. <sup>46;485-91, 56;82-7, 58;126-35, 65;364-70, 78;41-51</sup> Kulik et al beschreiben, dass in ihrer Studie die präoperative NYHA- Klasse keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben hatte, während andere Autoren diesen Aspekt als einen wesentlichen unabhängigen Einflussfaktor nennen. <sup>46;485-91</sup>

Diese Observationen verdeutlichen, dass die Wahl des Klappenersatzes eine individuelle Entscheidung ist. Sie sollte von den individuellen Begebenheiten des Patienten, wie dem Alter, dem Lebensstil, den Komorbiditäten, der bestehenden Medikation sowie der Lebenserwartung abhängig gemacht werden. <sup>64;893-904</sup> Rahimtoola et al warnt vor einem direkten Vergleich beider Klappentypen, da die Auswahl und deren Langlebigkeit wesentlich durch einzelne Faktoren des Patienten beeinflusst werden. <sup>11;169-180, 64;893-904, 73;464-8,468-9</sup>

Im Allgemeinen wird empfohlen, dass bei Patienten von über sechzig Jahren ein biologischer Ersatz implantiert werden sollte. Die Argumentation dessen liegt in der verminderten Degeneration der Klappe im erhöhtem Alter, in einer gesteigerten Gefahr von Blutungskomplikationen und einer limitierten Lebenserwartung, die eine Rezidivoperation im

Leben des Patienten unwahrscheinlich macht. <sup>6;1946-52, 64;893-904, 70;191-9</sup> Dennoch hat Masters et al untersucht, ob bei älteren Patienten ein erhöhtes Risiko von Blutungen und Thrombembolien im Vergleich zu jüngeren Patienten vorläge, wenn aufgrund des Risikoprofils ein mechanischer Ersatz zu empfehlen wäre. <sup>55;2169-72</sup> Dies sei nicht der Fall. Dennoch sei wieder betont, auf eine gute Selektion der Patienten und eine adäquate INR-Einstellung zu achten. <sup>55;2169-72</sup> Dem Patienten, der unter der besagten Altersgrenze liegt, rät man dementsprechend an, sich einem mechanischen Klappenersatz zu unterziehen. Dies wird vor allem dadurch begründet, dass man einem jungen Patienten so selten wie möglich eine Reoperation zumuten möchte. Des Weiteren konnte in diversen Studien herausgefunden werden, dass jüngere Patienten im Vergleich zu älteren zu einer verfrühten strukturellen Degeneration der biologischen Prothese neigen. <sup>64;893-904, 65;364-70, 77;491-504</sup> Naslalkih et al zeigte in seiner Studie ein wesentlich erhöhtes Mortalitätsrisiko der Patienten unter fünfzig Jahren im Vergleich zu denen über 50 Jahren- unabhängig von der Art des Klappenersatzes. <sup>58;126-35</sup>

Trotz diverser Leitlinien wird in der Literatur immer wieder hervorgehoben, dass die Entscheidung letztendlich für jeden Patienten individuell getroffen werden muss. Insbesondere bei Patienten im mittleren Alter stellt die Art des Ersatzes der Aortenklappe eine schwierige Entscheidung dar. Kulik et al untersuchte vor allem diese Altersgruppe und fand keine Unterschiede im Langzeitüberleben im Vergleich beider Klappen heraus. <sup>46;485-91</sup> Wegen des erhöhten Risikos einer Reoperation empfiehlt er mechanische Klappen in dieser Altersstufe. Dennoch sollte immer ein persönliches Risikoprofil für jeden Patienten vor einer solchen Entscheidung angelegt werden. Letztendlich ist es eine Entscheidung, die der Herzchirurg, der Kardiologe und der Patient unter Einschluss individueller Aspekte gemeinsam fällen müssen. <sup>64;893-904</sup> Denn keine Klappe ist der ideale Ersatz für jeden Patienten einer bestimmten Altersgruppe. <sup>11;169-180</sup> Nachstehend eine grafische Darstellung des Algorithmus aus dem Review von Rahimtoola zur Entscheidungsfindung der richtigen Klappe.

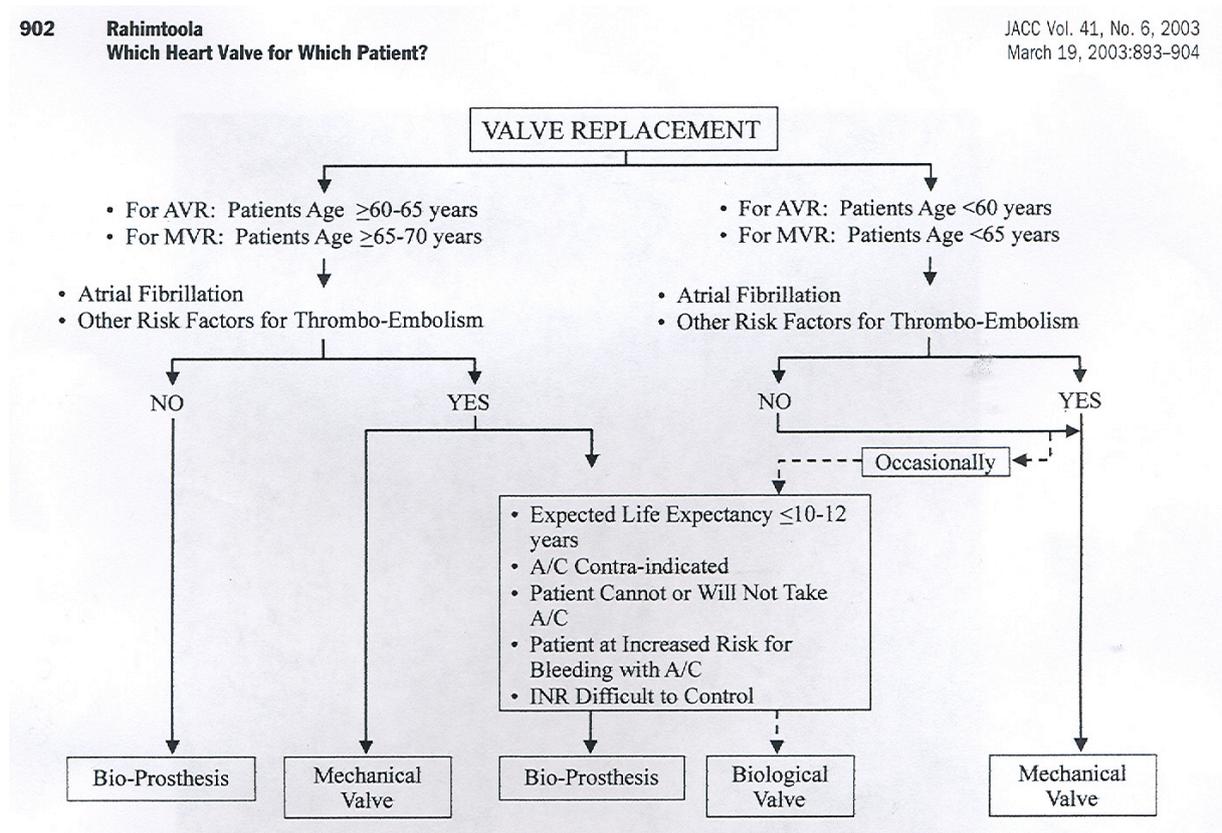


Abbildung 60: Rahimtoola Review: Which Heart Valve for which patient?

Auch hier ist abschließend noch einmal zu betonen, dass dies als eine Richtlinie zur Orientierung genommen werden kann, die letztendliche Entscheidung aber an die einzelnen Faktoren des Patienten adaptiert werden sollte.

Die nach dem Ersatz einer Aortenklappe in vielen Studien immer wiederkehrende Frage, ob eine Reoperation mit mehr Risiken verbunden ist, als eine andauernde Blutverdünnung bei mechanischem Implantat soll durch diese retrospektive Studie erneut diskutiert und reevaluiert werden.

Ist die Reoperation nun im Vergleich zu der Erstoperation isoliert mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet?

Inwieweit sind die Operationsmortalitäten durch individuelle Kofaktoren mit beeinflusst, die Sekundäroperation als eigene Instanz aber zeigt kein erhöhtes Risiko im Vergleich zu der Primäroperation?

Kann man eine Reoperation als solche denn realistisch separat betrachten?

Das Kollektiv unserer Studie besteht aus insgesamt 1271 Patienten, die von 1987 bis 2000 am Deutschen Herzzentrum München einen isolierten Aortenklappenersatz erhalten haben. Davon haben 1172 Patienten einen Erstersatz der Aortenklappe bekommen, während bei 99 Patienten eine Reoperation durchgeführt worden ist. Patienten, die einer weiteren

Intervention am Herzen oder anderen herznahen Strukturen bedurften, wurden aufgrund der daraus entstehenden signifikant erhöhten Mortalität aus diesem Kollektiv ausgeschlossen. <sup>40;913-8</sup> Auch Patienten, deren Klappe aufgrund einer akuten Endokarditis ausgetauscht werden musste oder deren Eingriff eine Notfalloperation war, wurden in diesem Kollektiv wegen des erhöhten Mortalitätsrisikos und potentieller Verfälschung der Datenlage nicht berücksichtigt. <sup>2;1545-51,1551-2, 53;632-43</sup> Auf diesem Weg konnte die Erstoperation und die Reoperation isoliert betrachtet und verglichen sowie prä- und perioperative Einflussfaktoren untersucht werden. Eine Verfälschung des Risikoprofils durch Komorbiditäten, zusätzliche Eingriffe und Notoperationen konnte weitestgehend minimiert werden, so dass ein aussagekräftiger Vergleich beider Gruppen stattfinden konnte.

Die Ermittlung der Daten hat von Oktober 2002 bis Dezember 2004 stattgefunden. Zum größten Teil wurde diese durch Telefonate oder standardisierte Fragebögen erfüllt. Um ein Follow-Up von über 95% realisieren zu können, hat man versucht, weitere Informationsquellen zu nutzen. So wurden die Archive, alte und verfilmte Patientenakten und ambulante Briefe rekrutiert. Des Weiteren hat man versucht, zusätzliche Informationen durch die behandelnden Kollegen, dem Einwohnermeldeamt und der Familie herzustellen. Schlussendlich konnte ein Follow-Up von 96,2% erreicht werden.

Es sei zu erwähnen, dass durch die retrospektive Datenermittlung die Informationen zum Teil nicht suffizient waren. So konnte zwar von sehr vielen Patienten ein Status evaluiert werden, detaillierte Informationen in Bezug auf das postoperative Wohlbefinden konnten teilweise bei schon verstorbenen, verzogenen oder telefonisch nicht erreichbaren Patienten nicht ausreichend erhoben werden. Ein nicht geringfügiger Prozentsatz der Patienten war zum Zeitpunkt der Follow-Ups schon verstorben. Weitere haben den Wohnort gewechselt, sind nicht mehr zu den kardiologischen Kontrollen gekommen oder sind zu einem anderen Hausarzt gegangen. Durch den großen Umfang des Studienkollektivs und dem Follow-Up von 96,2% können generell repräsentative Aussagen gefällt werden, postoperative NYHA-Einstufungen und standardisierte Tests konnten aufgrund der oben aufgeführten Faktoren nicht realisiert werden.

## **5.2 Allgemeine Ergebnisse**

In der Gesamtheit unseres Kollektivs bekamen 1172 Patienten einen Erstersatz der Aortenklappe, 99 Patienten wurden reoperiert. Es wurde bei mehr männlichen als weiblichen Patienten ein isolierter Ersatz der Aortenklappe vollzogen. Insgesamt wurden 792 Männer und 479 Frauen operiert. Von den 479 Frauen bekamen nur zehn weibliche Patienten einen Reersatz, während von den 792 männlichen Patienten 89 reoperiert wurden. Die 13 Jahre, in

denen die Patienten den isolierten Ersatz der Aortenklappe bekamen, wurden in drei Zeitperioden unterteilt. In der Gesamtheit lässt sich ein prozentualer Anstieg der stattgefundenen Operationen mit dem Laufe der Zeit verzeichnen. Prozentual sind es jedoch in unserem Kollektiv bei den Rezidivoperationen sinkende Operationszahlen von 1987 bis 2000. Das mittlere Alter bei der Operation war bei den Primärpatienten mit 62,86 Jahren höher als das Alter der Patienten mit einer Sekundäroperation. Jones et al beschreiben ähnliche Zahlen. <sup>25;329-35, 63;94-103, 5;258-62, 40;913-8</sup> Einige Studien postulieren in diesem Zusammenhang auch das junge Alter bei der Reoperation als unabhängigen Prognosefaktor. <sup>60;890-7</sup> Aufgrund der höheren Fallzahl der Primärpatienten befindet sich der Großteil der Patienten mit über 55% in der Altersgruppe von 61-80 Jahren.

In unserer Studie wurden 752 mechanische und 519 biologische Klappen implantiert. Obwohl aktuell ein Trend zur Implantation von biologischen Klappen ersichtlich ist, wurde hier bis 2000 der Großteil durch mechanische Prothesen ersetzt. Dies beschreibt auch Birkmeyer et al in ihrer Studie mit Bezug auf die „Worldwide study“ in der 2/3 der Patienten einen mechanischen und nur 1/3 einen biologischen Ersatz bekamen. <sup>6;1946-52</sup> Auch bei der Reoperation wurden in unserer Studie nahezu 80% durch ein mechanisches Implantat ersetzt. Ähnliche Zahlen zeigten auch die Studien von Potter und Davierwala et al. <sup>25;329-35, 63;94-103</sup>

In der Gesamtheit wurde gemäß der Empfehlungen der American Heart Association bei Patienten unter 60 Jahren nahezu keine biologischen Klappen implantiert, im Alter zwischen 61-80 Jahren waren es zunehmend biologische und weniger mechanische Implantate und im Alter von 81-100 Jahren wurden nahezu keine mechanischen Prothesen mehr implantiert. <sup>30;84-91,91-3</sup> Ähnliche Empfehlungen sprach auch Peterseim et al aus. Dieser empfahl mit einem Alter von >65 Jahren biologische Klappen zu implantieren und bei <65 Jahren mechanische Klappen zu befürworten. <sup>60;890-7</sup> Die Auswahl und die Mortalität einer Klappe sind somit nicht isoliert sondern unter anderem auch im Zusammenhang mit dem Alter zu betrachten.

Vor dem Ersatz der Aortenklappe wurde bei jedem Patienten die Diagnose erfasst, die zur Operationsindikation führte. Bei den Primärpatienten wurde zum gleichen Prozentsatz die Diagnose der Aorteninsuffizienz und des kombinierten Aortenvitiums gestellt. Nur 14% der Patienten litten an einer Aortenstenose. Die am häufigsten gestellte Indikation zur Reoperation war die strukturelle Degeneration der biologischen Klappe mit 81%. Lediglich 1% der Patienten benötigten einen Reersatz der mechanischen Klappe aufgrund einer Prothesenthrombose, die schon in einigen Studien mit hoher Mortalität einhergehend beschrieben worden ist. <sup>5;258-62, 40;913-8</sup>

Wie oben schon erwähnt wurden insgesamt mehr mechanische als biologische Klappen implantiert. Bei den Reoperationen wurden in der Mehrzahl die biologischen Klappen wegen

ihrer strukturellen Degeneration ersetzt. Vor allem durch mechanische Implantate. In geringerer Anzahl wurden auch mechanische Klappen ersetzt, aber vermehrt durch mechanische als durch biologische Prothesen. Dabei gilt aber zu beachten, dass die Patienten mit der ersten Rezidivoperation im Schnitt jünger waren, als diejenigen, die den ersten Aortenklappenersatz hatten. Auch andere Studien beschrieben ein niedriges Alter der Patienten bei Reoperation. <sup>40;913-8, 63;94-103</sup>

Auf die Typen der Implantate wurde in dieser Studie nicht tiefer eingegangen, da der unterschiedliche Klappentyp der Wahl des Chirurgen unterlag und somit nicht randomisiert werden konnte. Zur Haltbarkeitsbeurteilung wurden für die einzelnen Klappen eine zu geringe Anzahl implantiert, um statistisch signifikante Aussagen treffen zu können.

Die Operationsdauer zwischen beiden Gruppen wurde vergleichend untersucht. Es ergab sich eine signifikant längere Operationsdauer bei den Reoperierten als bei den Patienten mit einer Erstoperation. Dies wird vor allen Dingen auf die Verwachsungen nach stattgefundener Operation und erschwerter Präparation des Operationsgebietes zurückgeführt. Dennoch scheint dies nicht der einzige Grund. Denn auch die Abklemmzeit der Aorta bei diesem Eingriff unterscheidet sich in beiden Gruppen. Im Median differiert sie jedoch lediglich um sechs Minuten. Auch diese Tatsache kann durch die Explantation und die möglichen Verwachsungen an der Valvula bedingt sein. Zur Untersuchung, ob sich die Verläufe bei einer Primäroperation im Gegensatz zu einer Sekundäroperation nun signifikant unterscheiden, sollte weiterhin durch die Intensivtage objektiviert werden. Hier wird ersichtlich, dass die Verweildauer auf der Intensivstation bei den Reoperierten erhöht ist. Sie beträgt bei den Primärpatienten drei Tage während es bei den zum zweiten Mal operierten Patienten vier Tage sind. Hierbei sollte aber beachtet werden, dass dieser Parameter starken individuellen Schwankungen in Abhängigkeit von der Belegung und der Versorgung unterlegen ist. Des Weiteren sind die Fallzahlen beider Gruppen so unterschiedlich, dass dies Aussage fraglich repräsentativ ist, da schon ein oder zwei Patienten mit einem prolongierten Intensivverlauf bei den Reoperierten einen signifikanten statistischen Einfluss in ihrer Untersuchungsgruppe haben können.

### 5.3 Überlebensanalysen und Einflussfaktoren

Zur Verifizierung und Objektivierung der Mortalität beider Gruppen und ihrer potentiellen Einflussfaktoren, wurden Kaplan Meier Überlebensanalysen gerechnet.

Es zeigte sich, dass die präoperativ vorgenommene NYHA- Klassifizierung einen signifikanten Einfluss auf die Letalität hat. In beiden Fraktionen waren die Personen mit einer höheren NYHA- Stufe von einer erhöhten Mortalität betroffen. In der Gesamtheit zeigte sich ein mittleres Überleben von 14,48 Jahren mit NYHA Grad I, während die NYHA Gruppe Grad IV nur ein mittleres Überleben von 11,43 Jahren aufwies. Viele andere Studien zeigten ähnliche Ergebnisse. <sup>5;258-62, 14;81-7, 22;273-84, 23;15-20,20-1, 25;329-35, 33;1207-10, 47;904-12,912-3, 51;1279-83, 58;126-35, 59;35-9, 63;94-103, 74;70-4</sup>

Cohen et al sagen, dass bei einer schlechten präoperativen NYHA- Einteilung am Besten eine biologische Klappe implantiert werden sollte, da die Lebenserwartung per se so niedrig ist, dass diese Patienten nur mit geringer Wahrscheinlichkeit bis zur notwendigen Reoperation überleben. <sup>22;273-84</sup> Caus et al bestätigte in seiner Studie den NYHA- Status auch als unabhängigen prognostischen Faktor. <sup>19;376-83</sup> Kulik et al war die einzige Arbeit, die postulierte, dass die präoperative NYHA Einteilung keinen Einfluss auf die Mortalität hat. <sup>46;485-91</sup> In unserem Kollektiv waren die Mortalitäten signifikant unterschiedlich mit einem p Wert von <0,001.

Wir untersuchten weiterhin inwieweit sich das Geschlecht auf die unterschiedliche Mortalitäten auswirkt. In unserem Kollektiv zeigte sich eine marginal höhere Mortalitätsrate für die weiblichen Patienten, die der log-rank- Test mit einer asymptotischen Signifikanz von  $p < 0,001$  bestätigte. Auch viele andere Studien untersuchten das Geschlecht als Einflussfaktor für eine erhöhte Mortalität. In den Studien von Jamieson und Lytle et al zeigten sich die gleichen Ergebnisse wie in unserem Kollektiv mit einer erhöhten Mortalität für weibliche Patienten. <sup>39;873-8, 53;632-43</sup> Dennoch fanden sich auch Veröffentlichungen, deren Ergebnisse eine erhöhte Mortalität für männliche Patienten aufwiesen. <sup>2;1545-51,1551-2, 56;82-7</sup> Jones et al dagegen postulierte, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf die Mortalität habe. <sup>40;913-8</sup> Bei diesem Parameter scheint ein Einfluss auf die Mortalität nicht eindeutig zu sein. Auch in unserer Studie war der Unterschied zum Teil marginal, so dass eine eindeutige Aussage eher zurückhaltend gefällt werden sollte und dass die Art der Klappenimplantation nicht aufgrund des Geschlechts bestimmt werden sollte. Auch die multivariate Analyse konnte das Geschlecht nicht als unabhängigen Prognosefaktor identifizieren. Es gilt aber auch zu beachten, dass bei den Untersuchungen des Geschlechts und der Aufteilung in unterschiedliche Altersgruppen ersichtlich wurde, dass mit zunehmendem Alter, die Anzahl

der weiblichen Patienten anstieg. Somit ist fraglich inwieweit diese Beobachtung ausschließlich auf das Geschlecht und nicht auf das erhöhte Alter zurückzuführen ist.

Um eine Aussage über den Einfluss des Alters zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs auf die Sterblichkeit treffen zu können, wurde eine Einteilung in fünf unterschiedliche Altersgruppen vorgenommen. Es zeigte sich, dass Patienten mit einem höheren Alter bei der Operation früher verstarben. Auch andere Studien untersuchten diesen Einflussfaktor in der Überlebensanalyse und zeigten ähnliche Resultate. <sup>6;1946-52, 8;93-8, 22;273-84, 39;873-8, 40;913-8, 46;485-91,</sup>

<sup>47;904-12,912-3, 53;632-43, 56;82-7, 58;126-35, 60;890-7, 72;280-3</sup> Weiterhin zeigte sich in der multivariaten Analyse eine Verdopplung der Sterbechance mit Erhöhung des Alters um 20 Jahre. Da dies auch ohne eine Implantation einer Aortenklappe passiert wäre, ist die isolierte Betrachtung des steigenden Alters als ein Einfluss auf den postoperativen Verlauf und die Mortalität aufgrund einer Operation anzuzweifeln. Denn ein früheres Versterben bei einem höheren Alter ist eine natürliche Begebenheit, die auch ohne den Einfluss einer chirurgischen Intervention eintreten würde. Dagegen beschreibt die Studie von Lund et al, dass das Alter direkt mit der Todesrate korreliert und es fast immer als einer der größten unabhängigen Einflussfaktoren gilt. <sup>52;20-6</sup> Auch Blanche et al bestätigt, dass das Alter ein erhöhtes Risiko der Letalität mit sich birgt. Da dies aber auch im Normalfall so wäre, sollte das Alter kein entscheidender Faktor sein, um dem Patienten den Ersatz der Aortenklappe vorzuenthalten. <sup>8;93-8, 69;III70-4</sup>

Sundt et al untersuchte die Mortalität der Patienten über 80 Jahre nach einem Aortenklappenersatz. Die Ergebnisse waren in dieser Studie so zufrieden stellend, dass auch er die Aussage vertritt, dass allein aufgrund erhöhten Alters nicht von einer Operation abgesehen werden sollte. <sup>69;III70-4</sup> Aufgrund des demographischen Wandels wurden in der nahen Vergangenheit diverse Studien veranlasst, mit der Fragestellung des Outcomes und der Möglichkeit eines operativen Eingriffes am Herzen bei Patienten von über 80 Jahren. Nahezu alle Studien beobachteten zufrieden stellende Ergebnisse und exzellentes funktionelles Outcome bei Patienten mit diesem hohen Lebensalter. Doch alle mit der Einschränkung, dass insbesondere bei diesen Patienten die Indikation zur Operation frühzeitig gestellt werden sollte. Dann kann auch bei diesem Patientengut ein gutes Long-Term- Survival und postoperativ eine verbesserte Lebensqualität erzielt werden. <sup>8;93-8, 24;61-6, 45;68-73, 69;III70-4</sup>

Wenige andere Arbeiten konnten die erhöhte Mortalität bei höherem Alter als unabhängigen Einflussfaktor nicht bestätigen. <sup>5;258-62, 22;273-84, 35;292-6</sup>

Die 13 Jahre, in denen die Operationen stattgefunden haben, wurden in drei verschiedene Zeitperioden eingeteilt. In unserer Studie zeigten sich in den Kaplan Meier Überlebensanalysen keine signifikanten Unterschiede im Überleben in Abhängigkeit von dem Zeitpunkt der Operation. Man könnte postulieren, dass in Abhängigkeit von neueren Methoden, innovativeren Hilfstechniken und moderneren Herzlungenmaschinen ein

verbessertes postoperatives Überleben zu verzeichnen wäre, doch dies konnte in unseren univariaten Untersuchungen nicht beobachtet werden. Die multivariate Analyse dagegen zeigte eindrücklich eine Erhöhung der Sterbechance mit einer weiter in der Vergangenheit liegenden Zeitperiode. Patienten aus dem jüngsten Operationszeitraum (1996-2000) wiesen sogar eine ca. 80% ige Risikoreduktion im Vergleich zur Spät-80er Kohorte auf. Dennoch sollte auch beachtet werden, dass aufgrund der moderneren Medizin und verbesserten Technik zwar bessere Möglichkeiten zur Verfügung stehen, aber auf der anderen Seite auch prozentual mehr ältere Patienten und mehr Patienten mit einer erhöhten Anzahl von Komorbiditäten operiert werden, denen in früheren Zeitperioden gegebenenfalls kein operativer Eingriff empfohlen worden wäre. Des Weiteren führen aktuell die moderneren medizinischen Möglichkeiten sowie das durch den demographischen Wandel bedingte verlängerte Überleben dazu, dass die Patienten vermehrt einer Folgeoperation ausgesetzt werden. <sup>75;655-8</sup> Jones et al beschreibt in seiner Untersuchung eine erniedrigte Mortalität für die Patienten, die in der näheren Vergangenheit operiert worden sind, während Cohen et al von einer erhöhten Operationsletalität in Abhängigkeit von dem erhöhten Operationsjahr spricht. <sup>22;273-84, 40;913-8</sup> Diese beiden Studien zeigen deutlich die unterschiedlichen Betrachtungsweisen. Die Zeitperiode scheint isoliert betrachtet nicht ausreichend Aussagekraft zu haben, sondern sollte zumeist in Abhängigkeit von dem Alter, den Komorbiditäten und den anderen unabhängigen Einflussfaktoren gesehen werden.

In unserem Kollektiv wurden zwar Patienten mit einer Notfalloperation ausgeschlossen, eine Unterteilung in elektive und dringliche Eingriffe ist aber durchgeführt worden. Innerhalb beider Untersuchungsgruppen zeigten sich signifikante Unterschiede in Bezug auf die Mortalität. Die Patienten mit einem dringlichen Eingriff hatten ein wesentlich niedrigeres kumulatives Überleben. In der Gesamtheit hatten beispielsweise die Patienten mit einer erhöhten Operationsdringlichkeit nach zehn Jahren ein Überleben von 0,58, während das der elektiven Patienten 0,71 betrug. Viele Studien beschrieben wie in unseren Untersuchungen eine signifikant erhöhte Letalität in Abhängigkeit von der erhöhten Dringlichkeit des operativen Eingriffes. <sup>2;1545-51,1551-2, 5;258-6, 14;81-7, 24;61-6, 25;329-35, 30;84-91,91-3, 35;292-6, 45;68-73, 47;904-</sup>

<sup>12,912-3, 51;1279-83, 69;III70-4, 79;367-70</sup> Das bestätigt die Notwendigkeit des Ausschlusses der Notfalloperationen aus diesem Kollektiv zur objektiveren Beurteilung unter minimalem Einfluss äußerer Faktoren. Interessant ist in unserem Kollektiv, dass bei den Reoperierten nahezu 50% mit einer erhöhten Dringlichkeit operiert wurden, während es bei den Erstoperierten nur 24,5% waren. Da die Letalität der Reoperierten erhöht ist, stellt sich die Frage inwieweit dies auf die Reoperation als isoliert betrachtete Instanz zurückzuführen ist, oder ob die prozentual erhöhte Operationsdringlichkeit die Mortalität maßgeblich beeinflusst. Davierwala et al betont, dass man nicht allzu viel Respekt vor Reoperation haben sollte, da

die Ergebnisse bei frühzeitiger Entscheidung und noch gutem Allgemeinzustand des Patienten sehr zufrieden stellend wären. <sup>25;329-35</sup> Auch Toker et al sagt, dass bei den Reoperationen gute Ergebnisse erzielt werden, aber nur wenn man nicht so lange wartet, dass die Reoperation zu einem Notfalleingriff wird. <sup>72;E280-3</sup> Dann unterscheidet sich die Mortalität signifikant von einer Mortalität bei einem elektiven Eingriff von 10,6%, während sie bei dringlichem Eingriff 35,3% ist. Toker et al betont in seiner Arbeit, dass nicht eine zusätzliche Intervention und operativer Eingriff sondern die Dringlichkeit der Operation die Letalität signifikant erhöht. <sup>72;E280-3,E283</sup>

Inwiefern der implantierte Typ der Prothese einen Einfluss auf die Letalität ausübt, wurde auch mit der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse gerechnet. In unserem Kollektiv wurde ein signifikanter Unterschied zwischen der biologischen und der mechanischen Klappe festgestellt. Die Letalität der biologischen Klappe ist in der univariaten Analyse deutlich höher als die der mechanischen. So ist das Überleben nach 10 Jahren mit einer biologischen Klappe 0,52 während es bei einer mechanischen Klappe 0,79 beträgt. Ähnliche Beobachtungen wurden auch in anderen Studien gemacht. <sup>25;329-35, 36;1152-8, 44;287-91</sup> Dennoch sollte in diese Überlegungen das erhöhte Patientenalter bei Implantation einer biologischen Klappe im Vergleich zu einer mechanischen Klappe beachtet werden. So zeigte der  $\text{CHI}^2$ -Test signifikante Unterschiede im Alter beider Gruppen. Des Weiteren zeigte sich in unserer multivariaten Analyse dagegen, dass die mechanische Klappe mit einer erhöhten Sterbechance einhergeht, was weiterhin die These bestätigt, dass die Ergebnisse der univariaten Analyse weites gehend durch Alter und andere Faktoren signifikant beeinflusst werden. Birkmeyer, Kulik, Lund und Peterseim et al untersuchten insbesondere bei Erstoperierten die Mortalitätsunterschiede zwischen biologischen und mechanischen Implantaten und beschrieben keine signifikanten Unterschiede. <sup>7;152-7, 46;485-91, 52;20-6, 60;890-7</sup>

So stellt sich auch hier die Frage, ob diese Untersuchungen in den gleichen Altersgruppen geschahen und ob unsere Ergebnisse aufgrund des hohen Alters und nicht aufgrund des isoliert betrachteten Klappentyps signifikant sind. Die Reoperation als Kollektiv unserer Studie scheint schon durch die erhöhte Operationszeit und die prozentual erhöhte Dringlichkeit der Operation eine höhere Mortalität aufzuweisen, so dass ihre isolierte Betrachtung in ihrer Aussagekraft anzuzweifeln ist. Jones et al ist die einzige Studie, in der die mechanischen Klappen mit 26,1% eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu den biologischen Klappen (8,6%) aufweisen. <sup>40;913-8</sup> Wir untersuchten weiterhin die Unterschiede der Operationsdringlichkeit bei den unterschiedlichen Klappentypen. Obwohl man meinen könnte, dass die strukturelle Degeneration der biologischen Klappe einen langsameren und damit besser vorhersehbaren Verlauf nehmen würde, stellte sich in unserem Kollektiv heraus, dass insbesondere bei den biologischen Klappen die Dringlichkeit der Operation im Vergleich zu den mechanischen

Klappen erhöht ist. Somit stellt sich erneut die Frage der repräsentativen isolierten Betrachtung der Klappentypen, da die biologische Klappe mit ihrer erhöhten Mortalität in der univariaten Analyse auch mit einer erhöhten Dringlichkeit des Eingriffes und einem höherem Patientenalter einhergeht. Fraglich ist somit, welche der drei Komponenten einen maßgeblicheren Einfluss auf die postoperative Mortalität einnimmt.

Ein weiterer Aspekt ist die immer wiederkehrende Frage, welcher Klappentyp für welches Patientenalter am besten geeignet sei. Wie schon in der Einleitung dieser Arbeit erwähnt, gibt es bestimmte Richtlinien, in welchem Alter den Patienten zumeist welche Klappe empfohlen wird, aber generelle Aussagen, dass zu jedem Zeitpunkt diese Klappe für das Alter die Richtige ist, gibt es nicht. Rahimtoola et al betonen, dass die Entscheidung für eine der beiden Klappen eine individuelle Entscheidung sein muss, die in Abhängigkeit von vielen individuellen Faktoren des Patienten und als eine gemeinsame Entscheidung zwischen Arzt und Patient getätigt werden sollte. <sup>64;893-904</sup> Wegen der maßgeblichen individuellen Komponente bei der Entscheidungsfindung warnt Rahimtoola et al vor einem direkten Vergleich zwischen beiden Prothesentypen. <sup>64;893-904</sup> Boestan et al bestätigt diese These indem er sagt, dass keine Klappe ideal sei und die Entscheidung für eine Prothese immer in Abhängigkeit von dem Risikoprofil des einzelnen Patienten gesehen werden muss. <sup>42;479-87, 11;169-180</sup> Zu allen schon erwähnten Vor- und Nachteilen kommt weiterhin hinzu, dass in vielen Studien beobachtet wurde, dass die biologische Klappe bei jungen Patienten im Vergleich zu älteren eine signifikant höhere strukturelle Degeneration aufweist. <sup>11;169-180, 22;273-84, 64;893-904, 65;364-70</sup> Diese Untersuchungsergebnisse bestätigen die These, dass die biologischen Klappen am ehesten Patienten mit erhöhten Alter empfohlen werden sollte. Das Risiko einer Reoperation ist bei diesen Patienten nicht nur aufgrund des limitierten Lebenszeitraumes aber auch aufgrund der protektiven Wirkung des Alters auf die strukturelle Degeneration vermindert.

In der weiteren Aufteilung der unterschiedlichen Klappenmodelle konnte in der Kaplan Meier Überlebensanalyse erneut das verbesserte kumulative Überleben der mechanischen Prothesen verdeutlicht werden. Die geringste Mortalität bei den mechanischen Klappen zeigte die St.Jude Medical mit einem mittleren Überleben von 15,03 während in unserem Kollektiv die Perimount Klappe die höchste Spätletalität mit einem mittleren Überleben von 4,57 Jahren aufwies. Die biologische Klappe mit dem längsten Langzeitüberleben war die Biocor Klappe mit einem mittleren Überleben von 9,81 Jahren. Auch hier sollte die Operationsdringlichkeit, das Alter und die Häufigkeit der Implantation einer Klappe und damit ihre Repräsentativität in Bezug auf die finalen Aussagen einer „besseren oder schlechteren“ Klappe hinterfragt werden. Des Weiteren wurden die Implantattypen individuell von den Chirurgen ausgewählt und unterlagen somit keiner Randomisierung.

Die präoperativ gestellte Diagnose und damit die Indikation zum operativen Eingriff scheint einen Einfluss auf das kumulative Überleben zu haben. Generell zeigte sich in der ersten Kaplan Meier Überlebensanalyse bei den Patienten mit einer Erstoperation ein besseres Überleben als bei den Reoperierten. In Bezug auf die Diagnose war bei den Primärpatienten das höchste Überleben bei Patienten mit einer Aorteninsuffizienz von 14,51 Jahre während die Patienten mit kombinierten Vitium ein mittleres Überleben von 13,22 Jahre zeigten, gefolgt von den Patienten mit einer Aortenstenose mit einem Überleben von 12,33 Jahren. Galloway und Sundt et al haben in ihren Studien eine erhöhte Mortalität bei den Patienten mit einer Aorteninsuffizienz verzeichnet. <sup>30;84-91,91-3, 69;III70-4</sup> Bei den Reoperierten hatte die Patienten deren biologische Klappe aufgrund von struktureller Degeneration ersetzt werden musste, das beste Überleben, während die Patienten deren mechanische Klappe aufgrund einer Prothesenthrombose reoperiert werden musste, die höchste Mortalität aufwies. <sup>5;258-62, 40;913-8</sup> Auch Bortolotti et al beschrieb eine erhöhte Mortalität bei Prothesenfehlern einer mechanischen Klappe im Vergleich zu denen der biologischen Klappe. <sup>14;81-7</sup> Gill et al zeigte in seiner multivariaten Analyse die Indikation einer Operation als unabhängigen Prognosefaktor. <sup>33;1207-10</sup> Betrachtet man die Ergebnisse unserer Studie mit den Mortalitätsunterschieden der biologischen und der mechanischen Klappe, so ergeben sich zwei unterschiedliche Schwerpunkte der Fragestellung. Zum einen ist der Fokus auf der zu implantierenden Klappe und zum anderen auf die schon vorher erstimplantierte Klappe. Die Reoperierten hatten eine verbesserte Lebenserwartung bei Patienten bei denen eine biologischen Klappe ersetzt werden musste, im Gegensatz zu denen, wo eine mechanische Prothese ausgetauscht werden musste. Nachdem nun eine Klappe ersetzt wurde, zeigt sich nach dem Ersatz mit einer mechanischen ein verbessertes Überleben. Dabei sollte jedoch hinterfragt werden, nach welchen Kriterien die Entscheidungsfindung der Implantation von einer mechanischen versus einer biologischen stattgefunden hat, vor dem Hintergrund, dass beispielsweise Cohen et al bei insuffizientem Allgemeinzustand aufgrund der per se schon verkürzten Lebenserwartung die Empfehlung aussprechen, eher biologische Klappen zu implantieren. <sup>22;273-84</sup>

Als letztes wurde der Einfluss der stattgefundenen Operation auf das postoperative Überleben mit der Kaplan- Meier Analyse untersucht. Es zeigte sich, dass in unserem Kollektiv das beste Überleben mit 14,66 Jahren die Erstoperierten mit einer mechanischen Klappe hatten. Gefolgt von den Reoperierten, deren biologische Klappe durch eine mechanische Klappe ersetzt wurde und an dritter Stelle erneut der Ersatz einer biologischen Klappe durch eine biologische. Erst an vierter Stelle kommt die Erstoperation, bei der eine biologische Klappe implantiert wurde. Das niedrigste Überleben mit 7,65 Jahren war bei der Reoperation, bei der eine mechanische Klappe durch eine erneute mechanische Klappe

ersetzt wurde. Diese Ergebnisse postulieren zum einen doch eine besseres Überleben der Reoperierten mit einer initial biologischen Klappe, wahrscheinlich aufgrund der besseren Planbarkeit einer Reoperation bei strukturellen Degeneration. Doch sei auf die erhöhte Mortalität der Erstoperierten mit einer biologischen Klappe in der univariaten Analyse hinzuweisen. Dies muss aber immer mit dem erhöhten Alter und der erhöhten Dringlichkeit in unserem Kollektiv betrachtet werden. Denn wenn man bei den Reoperierten nicht die zu implantierende Klappe fokussiert, sondern die Betrachtung auf die schon implantierte und nun austauschbedürftige Klappe lenkt, so ist die Mortalität der biologischen Klappen erniedrigt. Auch hier sollte bedacht werden, dass ein Patient, dessen Lebenserwartung aufgrund welcher Faktoren auch immer (Alter, Komorbiditäten, Dringlichkeit, NYHA etc.) erniedrigt ist, eher eine biologische Klappe implantiert bekäme als eine mechanische. Die angeschlossene multivariate Analyse in unserer Studie zeigte eindrücklich eine erhöhte Sterblichkeit der Patienten mit mechanischem Ersatz. Das bestätigt die These, dass die in der univariaten Analyse gefundene erhöhte Mortalität der biologischen Klappe durch das Alter und andere Einflussfaktoren bedingt ist und eine isolierte Betrachtung nicht adäquat ist. Bei niedriger Lebenserwartung wird die Notwendigkeit einer Reoperation vernachlässigbar und das Risiko der mit einer Antikoagulation verbundenen Komplikationen potentiell. Tyers et al beschreibt in seiner Studie exzellente Langzeitergebnisse mit Einschränkung der Patienten, deren mechanische Klappe durch eine biologischen Klappe ersetzt worden ist. <sup>73;464-8,468-9</sup> Diese Patienten sind in unserem Kollektiv nahezu nicht vorhanden und somit nicht zu beurteilen.

## **5.4 Letalitäten**

Die 30 Tage – Letalität ist definiert als die Sterblichkeit innerhalb der ersten dreißig postoperativen Tage. In der Gesamtheit des Patientengutes sind in unserer Studie nach 30 Tagen 3,9% der Patienten verstorben. In der Studie von Caus et al und Zhang et al zeigten sich ähnliche Ergebnisse mit einer Frühletalität von 4% bzw. 4,3% bei isoliertem Aortenklappenersatz. <sup>19;376-83, 80;259-62</sup> Prozentual sind in unserer Studie signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen zu verzeichnen. In der Gruppe der Erstoperierten beträgt die Frühletalität 3,4%, in der Fraktion der Reoperierten sind prozentual 8,1% nach 30 Tagen nach dem operativen Aortenklappenreersatz verstorben. In der Studie von Hachida et al zeigte sich eine im Vergleich zu unseren Resultaten eine erhöhte Frühletalität von 6,2% während sie in der Gesamtheit unserer Studie 3,9% war. <sup>35;292-6</sup> Auch Birkmeyer et al beschrieb in seiner Studie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei den reoperierten Patienten. <sup>6;1946-</sup>

<sup>52</sup> Im Gegensatz dazu beschreiben viele andere Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. <sup>4</sup>;15-28, <sup>25</sup>;329-35, <sup>63</sup>;94-103

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der nach 3 Monaten durchgeführten Berechnung der Letalität. In der Gesamtheit betrug sie 5,6%. Die Primärpatienten weisen mit 0,948 im Vergleich zu den Reoperierten mit 0,909 ein deutlich besseres kumulatives Überleben nach drei Monaten auf. Nach einem Jahr Beobachtungsdauer beträgt die Letalität des gesamten Kollektivs 7,7%. Von den Erstoperierten sind 7,3% verstorben, während der prozentuale Anteil der verstorbenen Patienten mit Reoperation 12,2% beträgt. Dabei gilt zu beachten, dass die absolute Zahl der Patienten mit Reoperation im Vergleich sehr gering ist. (weniger als ein zehntel an der Gesamtheit des Kollektivs) Damit ist der direkte Vergleich in seiner Repräsentativität in Frage zu stellen.

Die 5-Jahres- Letalität betrug insgesamt 15,7%. Der Großteil dessen war durch die Gruppe der Erstoperierten bedingt, die nach fünf Jahren eine Letalität von 14,8% aufwiesen. Von den Rezidivpatienten waren nach 5 Jahren prozentual 25% der fast 100 Patienten verstorben. Die Spätletalität der reoperierten Patienten ist somit nahezu doppelt so hoch wie die der Erstoperierten.

Nach 10 Jahren betrug die Letalität des gesamten Kollektivs 24,4%. Prozentual sind 23,3% der Erstoperierten und 36,4% der Patienten mit einer Reoperation verstorben. Auch das kumulative Überleben unterscheidet sich signifikant. Bei den Primärpatienten war es 0,76, während es bei den Patienten mit einer Sekundäroperation bei 0,63 lag.

Die oben beschriebenen Letalitäten, die mit den Kaplan- Meier Überlebensanalysen gerechnet wurden, zeigen die Unterschiede zwischen den Erstoperierten und den Reoperierten Patienten bezüglich der Mortalität. Innerhalb dieser Überlebensanalysen wurde jedoch keine Aufteilung in weitere Risikoprofile gemacht. Viele weitere Studien zeigen Faktoren auf, die signifikanten Einfluss auf die Mortalität haben. So sagt Luciani et al, dass die Mortalität weniger durch technische Faktoren aber umso mehr von dem präoperativen Krankheitsstatus des Patienten beeinflusst wird.<sup>51</sup>;1279-83

Lungen- oder Nierenfunktionsstörungen sowie eine verminderte Ejektionsfraktion präoperativ vermindern das postoperative Überleben. <sup>50</sup>;306-10, <sup>60</sup>;890-7 Des Weiteren wurde beobachtet, dass eine myokardiale Dysfunktion und schon vorher durchgeführte Operationen am Herzen die postoperative Mortalität erhöhen. <sup>5</sup>;258-62, <sup>53</sup>;632-43, <sup>61</sup>;30-48, <sup>72</sup>;E280-3

Auch in unserer Studie wurden zuvor einzelne Einflussfaktoren auf die Mortalität untersucht, und es zeigte sich auch dort eine signifikante Beeinflussung des postoperativen Outcomes durch den präoperativen Allgemeinzustand des Patienten. So zeigte sich beispielsweise eine erhöhte Mortalität bei erhöhter Operationsdringlichkeit, verlängerter Operationsdauer und einem prolongiertem Aufenthalt auf der Intensivstation. Statistisch wurde außerdem gezeigt,

dass ein erhöhtes Patientenalter mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Gleiches gilt bei der univariaten Analyse auch für die Patienten deren Klappenersatz durch eine biologische Klappe erfolgt ist. Dies geht zumeist aber auch mit einem erhöhten Patientenalter einher, womit eine isolierte Betrachtung fraglich aussagekräftig ist. Die im Anschluss vorgenommene multivariate Analyse zeigte eindrücklich, dass die mechanische Klappe mit einer signifikant erhöhten Sterbechance einhergeht. Dies bestätigt die angenommene These, dass die erhöhte Mortalität bei der Kaplan Meier Überlebensanalyse weites gehend durch das erhöhte Alter und die erhöhte Dringlichkeit des operativen Eingriffes beeinflusst wird.

Viele Studien zuvor haben die prognostischen Faktoren bezüglich der Mortalität bei Aortenklappenersatz untersucht und sind zu dem Ergebnis gekommen, dass das optimale Timing der Operation und somit die Operation als geplanter elektiver Eingriff die postoperative Mortalität signifikant senken kann. <sup>5;258-62, 35;292-6, 74;70-4</sup> Davierwala et al sagen, dass man auch vor der Reoperation nicht zu viel Respekt haben sollte, wenn man sie elektiv durchführt. <sup>25;329-35</sup> Carabello et al sprechen sich dafür aus, dass die besten Ergebnisse erzielt werden können, wenn keine Symptome vorhanden sind. <sup>17;376-83</sup> O'Brien et al sagen, dass man lieber eine frühzeitige Reoperation annehmen sollte, als die Reoperation bei einem schlechten NYHA- Status durchführen zu müssen. <sup>59;35-9</sup> Die höchste Priorität sei der perioperative Status des Patienten, ein guter Allgemein- und Ernährungszustand vor der operativen Intervention und somit eine frühzeitige Indikation zur Operation. <sup>48;630-7</sup> Dadurch kann die Früh- und die Spätletalität maßgeblich positiv beeinflusst und bei gutem Allgemeinzustand die besten Ergebnisse erzielt werden. <sup>14;81-7, 61;30-48</sup> Auch in den in unserer Studie gerechneten Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier zeigte sich eine deutliche Beeinflussung der Dringlichkeit und der Operationsdauer auf die Mortalität. Diese beiden Faktoren sind bei den Patienten mit einer Reoperation signifikant erhöht, so dass eine isolierte Betrachtung durch die multivariate Analyse erneut evaluiert werden sollte.

Abschließend kann das Fazit gezogen werden, dass die Letalitäten zum jedem Zeitpunkt der postoperativen Beobachtung in der Kaplan- Meier-Überlebensanalyse für die Patienten mit einer Reoperation signifikant höher sind, als die der Erstoperierten. Die Diskrepanzen scheinen sich im Verlauf der Beobachtungszeit zu erhöhen. Dennoch sei bei diesen Berechnungen zu bedenken, dass in den zu vergleichenden Gruppen große Unterschiede in der absoluten Fallzahl vorhanden sind, die eine repräsentative Gegenüberstellung beider Fraktionen in Frage stellt.

Neben der Überlebensanalyse nach Kaplan Meier wurde zur genaueren Evaluation der unabhängigen Einflussfaktoren eine multivariate Analyse mit der logistischen Regression und dem Cox- Regressionsmodell angefertigt. Die logistische Regression ist eine Analyse der Häufigkeit eingetretener Todesfälle, welche durch die so genannte Odds-Ratio objektiviert

wird. Das COX- Modell auf der anderen Seite trifft eine Aussage über die Zeitdauer bis zum Eintritt eines Ereignisses, welches durch das Relative Risiko ausgedrückt wird.

Bei der logistischen Regression zeigten sich zum einen die Operationszeit, die Tage auf der Intensivstation, der Zeitraum, in dem die Operation stattgefunden hat, der Klappentyp und das Alter als unabhängige Prognosefaktoren hinsichtlich des Überlebens. Es zeigte sich, dass die mechanische Klappe ein 1,8-mal erhöhte Sterbechance hat als die biologische Klappe. Bei dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation konnte beobachtet werden, dass je zwanzig Jahre, die ein Patient älter ist, das Risiko der Letalität doppelt so hoch ist. Die Reoperation als eigene Instanz konnte bei der logistischen Regression nicht als eine unabhängige auf die Mortalität Einfluss nehmende Variable gesehen werden. Dies bestätigt die postulierte These, dass die erhöhten Letalitäten in den Kaplan- Meier-Überlebensanalysen nicht isoliert als Erst- und Reoperation zu betrachten sind, sondern durch viele andere Faktoren, die zu der erhöhten Letalität führen, determiniert werden.

Bei der COX- Regression, in der die unabhängigen Variablen hinsichtlich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses Tod untersucht wurden, zeigten sich die gleichen Ergebnisse hinsichtlich der unabhängigen Prognosefaktoren wie die der zuvor beschriebenen logistischen Regression. Auch hier waren die Dauer der Operation, die Tage auf der Intensivstation, der Klappentyp, das Alter und der Zeitraum, in dem der Eingriff stattgefunden hat unabhängige Einflussfaktoren auf die Mortalität. Eindrücklich waren hier die Unterschiede zwischen der biologischen und der mechanischen Klappe. Die mechanische Klappe wies ein 3,4fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu der biologischen Klappe auf. Auch bei der COX- Regression war die Reoperation kein unabhängiger Prognosefaktor hinsichtlich der Mortalität. Somit bestätigt die multivariate Analyse die Aussage, dass die Reoperation isoliert betrachtet nicht mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Somit sollte weiterhin die Entscheidungsfindung in Bezug auf den Klappentyp individuell geschehen. Der Trend zur Bioprothese kann bei gegebener Indikation in Anbetracht der Resultate unserer Studie weiterhin fortgeführt werden, da die Reoperation an sich nicht mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht. Vielmehr sollte der Fokus auf der verminderten Dringlichkeit der Operation, dem optimalen Timing, dem reduzierten Alter und auf einem adäquaten präoperativen Status des Allgemeinzustandes des zu operierenden Patienten liegen.

## **5.5 Kaplan Meier in 2 Varianten**

Dieser Abschnitt soll exemplarisch zwei Überlebensanalysen mit unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen gegenüberstellen.

Einerseits wurde ein Kaplan Meier Überlebensanalyse errechnet, die zum einen die Erstoperierten und zum anderen die Reoperierten zum Zeitpunkt ihrer ersten Reoperation gegenüberstellt. Die zweite Variante sollte den Vergleich zwischen den Erstoperierten und den Reoperierten beginnend mit der Beobachtung des Überlebens seit der ersten Operation ziehen. Diese war zumeist vor dem Beobachtungsbeginn unserer Studie 1987. Somit ergibt sich in der zweiten Variante für die Patienten, die unter die Gruppe der Reoperierten fallen, ein deutlich längerer Beobachtungszeitraum. Dies spiegelt sich auch eindrücklich in den Überlebensanalysen wider, die sich signifikant voneinander unterscheiden. Denn dadurch, dass die Patienten mit einer Reoperation bei dem zweiten Modell der Überlebensanalyse schon bei dem Beginn unserer Beobachtung im Jahre 1987 zum Teil zehn Jahre Überleben aufwiesen, war das Überleben in der Gesamtheit deutlich höher als das der Erstoperierten.

Wenn man die unterschiedlichen Kollektive aber von der Erstoperation und von der ersten Reoperation betrachtet, ohne Einbeziehung des Zeitraumes von der ersten zu der zweiten Operation bei den Reoperierten, so ist dort die Mortalität der Reoperierten signifikant erhöht. Da auch andere Studien unterschiedliche Aussagen zu der Mortalität beider Gruppen treffen, ist es von essentieller Bedeutung bei den Resultaten den Betrachtungswinkel und die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume zu hinterfragen. <sup>4;15-28, 7;152-7, 63;94-103</sup> Zum einen mag bei der Variante der Beobachtung seit der ersten Operation eine Art der Selektion stattfinden, zum anderen scheint eine Betrachtung ab der ersten Reoperation aber nicht korrekt, da der Patient schon seit Jahren zuvor durch seine Erstoperation belastet ist. Somit können die Überlebensanalysen nach Kaplan Meier, die eine erhöhte Früh- und Spätmortalität der Reoperierten gegenüber den Erstoperierten zeigten, vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass eine vorheriges Risiko einer ersten Operation und somit eine schon sehr viel längeres Überleben gar nicht in die Betrachtung einbezogen wurde.

Objektiv betrachtet scheint keines der beiden Modelle das Risikoprofil und den Selektionsvorteil realistisch mit einbeziehen zu können. In der ersten Variante, in der bei den Reoperierten nur die Beobachtung seit der Reoperation gewährleistet ist, wird der Zeitraum von der Erst- zu der Reoperation vollkommen vernachlässigt. Welche Komplikationen während der ersten Operation und im postoperativen Verlauf aufgetreten sind oder welche Komorbiditäten in diesem Zeitraum im Therapieregime von essentieller Wichtigkeit waren, wurden nicht notiert. Diese Fakten könnten aber signifikanten Einfluss auf das weitere Überleben des Patienten genommen haben. In der zweiten Version, in der jener Beobachtungszeitraum der Reoperierten zum Teil weit vor dem Beginn der Beobachtungszeit unserer Studie lag, ist dieser Gruppe eine Art Selektionsvorteil zugekommen. Denn schon bei Beginn unserer Studie ist ihr Überleben höher als das der Erstoperierten. Dies zeigten auch die Resultate der Überlebensanalysen dieser Variante. Eine Selektion in diesem Maße schien

die Plausibilität des direkten Vergleiches in Frage zu stellen. Dennoch scheint das isolierte Betrachten seit dem Zeitpunkt der Reoperation auch nicht gänzlich korrekt. Es zeigen sich hier nun unterschiedliche Ergebnisse, die hinterfragen, ob die Reoperation isoliert betrachtet mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Aufgrund der Ergebnislage scheint dies keinesfalls gesichert. Aufgrund dessen wurden die multivariaten Analysen der COX- Regression und der logistischen Regression angeschlossen. Diese bestätigten die schon durch die eindrücklich diskrepanten Überlebensanalysen angenommene These, dass die Reoperation isoliert betrachtet im Vergleich zu den Erstoperierten nicht mit einer erhöhten Letalität vergesellschaftet ist.

## **6 Zusammenfassung**

Seit Jahren werden die Vor- und Nachteile der mechanischen und der biologischen Klappen bei dem Aortenklappenersatz kontrovers diskutiert. Viele Studien versuchten durch repräsentative Untersuchungen Klarheit zu schaffen. Aktuell besteht vermehrt der Trend zur Bioprothese, der zumeist mit einer erneuten Operation nach einigen Jahren oder Jahrzehnten einhergeht. Dieser Nachteil steht der Antikoagulation bei mechanischem Klappenersatz gegenüber.

In unserer Studie sollte mit einer repräsentativen Patientenzahl von 1271 Patienten über einen Zeitraum von 13 Jahren retrospektiv eine Aussage über die Mortalität der Patienten mit mechanischem und biologischem Aortenklappenersatz und insbesondere der Erst- bzw. der Reoperation im Vergleich getätigt werden. Des Weiteren wurden potentielle Einflussfaktoren auf die Mortalität untersucht, um die isolierte Betrachtung der vergleichenden Gruppen suffizient beurteilen zu können.

In unserem Kollektiv befanden sich 1271 Patienten von denen 1172 Patienten einen Erstersatz der Aortenklappe und 99 Patienten eine Reoperation hatten. In der Gesamtheit bekamen 752 Patienten einen Ersatz mit einer mechanischen und 519 Patienten einen Ersatz mit einer biologischen Klappe. Das kumulative Überleben nach 30 Tagen betrug bei den Erstoperierten 0,968 während das der Reoperierten 0,92 war. Nach fünf Jahren war der Unterschied in der Kaplan Meier Überlebensanalyse weiterhin signifikant mit einem kumulativen Überleben von 0,85 bei den Erstoperierten und 0,74 bei denen mit einer Sekundäroperation. Nach zehn Jahren war das kumulative Überleben von den Erstoperierten 0,7 versus 0,58 bei den Patienten mit einer Reoperation.

In der Kaplan Meier Überlebensanalyse zeigte sich in unserem Kollektiv somit ein signifikanter Unterschied in der Mortalität zwischen der biologischen und der mechanischen Klappe sowie zwischen den Erstoperierten und den Reoperierten. Zur besseren isolierten Betrachtung beider Einflussfaktoren, wurde eine Berechnung mit einer multivariaten Analyse mit dem COX- Modell und mit der logistischen Regression angeschlossen. Diese beiden weiteren Analysen kamen zu dem identischen Ergebnis, dass die Reoperation als eigene Instanz kein unabhängiger Einflussfaktor in Bezug auf die Mortalität darstellt. Es scheint also eine isolierte Betrachtung nicht sinnvoll, da die erhöhte Mortalität, die sich in den Überlebensanalysen nach Kaplan Meier zeigen am ehesten durch andere Kofaktoren bedingt ist. So sind mit der Reoperation zum Beispiel die erhöhte Operationsdringlichkeit und die verlängerte Operationszeit vereint.

Eine weitere Kernfrage dieser Studie waren die Mortalitätsunterschiede zwischen dem biologischen und dem mechanischen Prothesentyp. Die Überlebensanalysen nach Kaplan Meier zeigten signifikante Unterschiede. Nach 5 Jahren wiesen die biologischen Klappen in der Kaplan Meier Überlebensanalyse ein kumulatives Überleben von 0,78 auf, während das der mechanischen Prothesen 0,92 war. Nach zehn Jahren war der Unterschied ähnlich eindrücklich mit einem kumulativen Überleben von 0,78 bei den mechanischen und 0,5 bei den biologischen Klappen. Zur Interpretation der Ergebnisse sei jedoch erwähnt, dass die biologischen Klappen auch mit einem erhöhten Alter und einer erhöhten Dringlichkeit der Operation einhergingen. Diese beiden Faktoren waren unabhängig voneinander auch mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet, so dass auch hier eine isolierte Betrachtung fragwürdig repräsentativ ist. Zur weiteren Evaluierung dieser Daten schlossen wir eine Rechnung mit der multivariaten Analyse an. Das Resultat der multivariaten Analyse zeigte, dass die mechanische Klappe als unabhängiger Prognosefaktor gilt und nach Ausschluss der potentiellen Einflussfaktoren mit einer erhöhten Sterbechance einhergeht. Dies trifft auch für das Alter bei der Operation und für die Dringlichkeit der Operation zu. So dass man bei der univariaten Analyse mit dem schlechteren Überleben der biologischen Klappe postulieren kann, dass dieses Resultat zum größten Teil eine Potenzierung der einzelnen Parameter sei und wie sich in der multivariaten Analyse zeigte, der biologische Klappentyp kein unabhängiger Risikofaktor darstellt. Die erhöhte Mortalität der biologischen Klappen in der Kaplan Meier Überlebensanalyse scheint nach Anschluss der multivariaten Analyse weitgehend durch das erhöhte Alter determiniert worden sein.

Resultierend kann also gesagt werden, dass die Reoperation isoliert betrachtet nicht mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Vielmehr wird die in den Überlebensanalysen nach

Kaplan Meier erhöhte Mortalität der Reoperation auf die beeinflussenden Faktoren, wie beispielsweise die Operationsdringlichkeit und die verlängerte Operations- und Abklemmzeit zurückgeführt. Ähnliche Resultate zeigten sich bei den Vergleichsanalysen zwischen den biologischen und mechanischen Klappen, die signifikant durch das unterschiedliche Alter bei der Operation determiniert werden. Es scheint somit eine isolierte Betrachtung nicht sinnvoll und nicht repräsentativ, da die Kofaktoren einen maßgeblichen Einfluss auf den postoperativen Verlauf nehmen. Somit sollte die Klappenwahl immer in Anbetracht der umliegend beeinflussenden Faktoren gesehen werden. Die Mortalität nach Ersatz einer Klappe wird von zahlreichen anderen Faktoren determiniert, so dass eine isolierte Betrachtung einzelner Faktoren in ihrer Repräsentativität hinterfragt werden muss. Die Operationsdringlichkeit, ein erhöhter NYHA Status sowie fortgeschrittenes Alter beispielsweise erhöhen die Mortalität signifikant.

Die Resultate dieser Studie betrachtend, ist ein entscheidender Faktor in dem postoperativen Verlauf die frühzeitige Indikation zur operativen Intervention. Des Weiteren sollte der operative Eingriff des Patienten in einem präoperativ guten Allgemeinzustand initiiert werden.<sup>630-7; discussion 637,48</sup> Unter diesen Bedingungen können optimale Ergebnisse erzielt werden. Einzelne Faktoren sollten bei der Wahl einer Klappenprothese sowie zur Entscheidungsfindung, ob ein operativer Eingriff stattfinden soll immer mitbetrachtet werden. Dennoch scheint unter Berücksichtigung der Resultate dieser Studie stetig der Fokus auf die Gesamtheit der individuellen Begebenheiten und nicht ein einzelner Faktor in isolierter Betrachtung essentiell.

## **7 ANHANG:**

### **7.1 Anschreiben**

Herrn

«NAME» «VNAME»

«Straße»

«PLZ» «Ort»

«ID»

Sehr geehrter Herr «NAME»,

Bei Ihnen ist am «OP\_DAT» ein Aortenklappenersatz durchgeführt worden.

Wir als das Deutsche Herzzentrum München sind derzeit bemüht, unsere Unterlagen über den Verlauf und das Befinden unserer Patienten mit einem biologischen oder mechanischen Aortenklappenersatz zu vervollständigen. Daher möchten wir Sie gerne bitten, uns auf beiliegendem Fragebogen einige Angaben über Ihr Befinden nach der Operation zu machen. Die Beantwortung dieser Fragen kostet Sie nicht mehr als 10 Minuten Ihrer sicherlich kostbaren Zeit. Sie würden uns jedoch immens weiterhelfen.

Ein frankierter Rückumschlag liegt dem Schreiben bei.

Für Ihre Mitarbeit und die baldige Beantwortung des Schreibens dürfen wir uns schon im Voraus herzlich bedanken.

PD Dr. R. Bauernschmitt  
Oberarzt der Klinik

G. Haring  
Doktorandin



**6. Wann wurde die Funktion des Herzens zuletzt untersucht?**

..... / ..... / ..... (Datum)

bei welchem Arzt / in welcher Klinik? .....

mit welchem Ergebnis? .....

**7. Wurde nach der Operation nochmals eine Herzkatheter-Untersuchung durchgeführt?** ja  nein

Wenn ja, wann? .....

wo? .....

**8. Trat nach der Operation eines der folgenden Symptome auf?****Bewußtlosigkeit, Lähmungen, Taubheits- oder Schwächegefühl, Sprachstörungen oder Schwindel, Anfall, Gangstörung oder Kälte-/ Hitzegefühl** ja:.....  nein**9. Haben Sie seit der Operation andere Erkrankungen durchgemacht?** ja  nein

Wenn ja, welche?

.....  
.....**10. Sind Sie zwischenzeitlich nochmals am Herzen operiert worden?** ja  nein

Wenn ja, wann? ..... wo?.....

Grund? .....

**11. Bitte tragen Sie hier noch Ihre derzeitige Adresse und die Ihres Hausarztes ein:**

Mein Name: ..... Name(Hausarzt):.....

Strasse: ..... Strasse:.....

PLZ / Ort: ..... PLZ / Ort:.....

Tel: ..... Tel: ..... Fax:.....

**Datum:****Unterschrift:**

## LITERATURVERZEICHNIS

1. ACC/AHA. Guidelines for the Management of Patients with valvular heart disease. *Circulation*. 2006;114:e84-e231.
2. Akins CW, Buckley MJ, Daggett WM, Hilgenberg AD, Vlahakes GJ, Torchiana DF, Madsen JC. Risk of reoperative valve replacement for failed mitral and aortic bioprostheses. *Ann Thorac Surg*. 1998;65:1545-51; discussion 1551-2.
3. Alkadhi H, Wildermuth S, Plass A, Bettex D, Baumert B, Leschka S, Desbiolles LM, Marincek B, Boehm T. Aortic stenosis: comparative evaluation of 16-detector row CT and echocardiography. *Radiology*. 2006;240:47-55.
4. Antunes M. Reoperations on cardiac valves. *J Heart Valve Dis*. 1992;1:15-28.
5. Beghi C, De Cicco G, Nicolini F, Ballore L, Reverberi C, Gherli T. Cardiac valve reoperations: analysis of operative risk factors in 154 patients. *J Heart Valve Dis*. 2002;11:258-62.
6. Birkmeyer NJ, Birkmeyer JD, Tosteson AN, Grunkemeier GL, Marrin CA, O'Connor GT. Prosthetic valve type for patients undergoing aortic valve replacement: a decision analysis. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:1946-52.
7. Birkmeyer NJ, O'Connor GT, Baldwin JC. Aortic valve replacement: current clinical practice and opportunities for quality improvement. *Curr Opin Cardiol*. 2001;16:152-7.
8. Blanche C, Khan SS, Chaux A, Denton TA, Sandhu M, Tsai TP, Trento A. Cardiac reoperations in octogenarians: analysis of outcomes. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:93-8.
9. Böcker WD, H.; Heitz, Ph.U.; *Pathologie*. München Jena: Urban & Fischer; 2001.
10. Boehm J, Libera P, Will A, Martinoff S, Wildhirt SM. Partial median "I" sternotomy: minimally invasive alternate approach for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:1053-5.
11. Boestan IN, Sarvasti Dyana. Choosing a prosthetic heart valve. 2005;41:169-180.
12. Bonacchi M, Prifti E, Giunti G, Frati G, Sani G. Does ministernotomy improve postoperative outcome in aortic valve operation? A prospective randomized study. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:460-5; discussion 465-6.
13. Bonow RO et al. *Circulation*. 2006;114:e84-e231.
14. Bortolotti U, Milano A, Mossuto E, Mazzaro E, Thiene G, Casarotto D. Early and late outcome after reoperation for prosthetic valve dysfunction: analysis of 549 patients during a 26-year period. *J Heart Valve Dis*. 1994;3:81-7.
15. Braunwald E. *A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, U.S.: Saunders, W. B. Company; 1992.
16. Buschhaus JS, W. Die Kernspintomographie des Herzens. In: *Kardio- MRT: [www.kardio-mrt-leverkusen.de](http://www.kardio-mrt-leverkusen.de)*; Stand: 16.03.2008.
17. Carabello BA. Is it ever too late to operate on the patient with valvular heart disease? *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:376-83.
18. Casselman FP, Bots ML, Van Lommel W, Knaepen PJ, Lensen R, Vermeulen FE. Repeated thromboembolic and bleeding events after mechanical aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:1172-80.
19. Caus T, Albertini JN, Chi Y, Collart F, Monties JR, Mesana T. Multiple valve replacement increases the risk of reoperation for structural degeneration of bioprostheses. *J Heart Valve Dis*. 1999;8:376-83.
20. Cervantes J. Fiftieth anniversary of the first aortic valve prosthesis implantation. *Langenbecks Arch Surgery (2003)*. 2003;388:366-367.
21. Chun EJ, Choi SI, Lim C, Park KH, Chang HJ, Choi DJ, Kim DH, Lee W, Park JH. Aortic stenosis: evaluation with multidetector CT angiography and MR imaging. *Korean J Radiol*. 2008;9:439-48.

22. Cohen G, David TE, Ivanov J, Armstrong S, Feindel CM. The impact of age, coronary artery disease, and cardiac comorbidity on late survival after bioprosthetic aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117:273-84.
23. Cohn LH, Aranki SF, Rizzo RJ, Adams DH, Cogswell KA, Kinchla NM, Couper GS, Collins JJ, Jr. Decrease in operative risk of reoperative valve surgery. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:15-20; discussion 20-1.
24. Dalrymple-Hay MJ, Alzetani A, Aboel-Nazar S, Haw M, Livesey S, Monro J. Cardiac surgery in the elderly. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15:61-6.
25. Davierwala PM, Borger MA, David TE, Rao V, Maganti M, Yau TM. Reoperation is not an independent predictor of mortality during aortic valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:329-35.
26. Davies MK, Hollman A. History of cardiac surgery. *Heart.* 2002;87:509.
27. Edwards FH, Peterson ED, Coombs LP, DeLong ER, Jamieson WR, Shroyer ALW, Grover FL. Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:885-92.
28. Eisenmenger MP, O.; Sommer, B. " Bevölkerung Deutschland bis 2050- 11. koordinierte Bevölkerungsvorrausberechnung". *Statistisches Bundesamt.* 2006:13-40.
29. F.D. Knollmann JK, M. Loebe, H. Siniawski, N. Hosten, R. Felix, R. Hetzer. Die verkalkte Aorta: Implikationen der bildgebenden Diagnostik für Eingriffe am offenen Herzen. *Z. Herz-Thorax- Gefäßchirurgie.* 1998;12:121-129.
30. Galloway AC, Colvin SB, Grossi EA, Baumann FG, Sabban YP, Esposito R, Ribakove GH, Culliford AT, Slater JN, Glassman E, et al. Ten-year experience with aortic valve replacement in 482 patients 70 years of age or older: operative risk and long-term results. *Ann Thorac Surg.* 1990;49:84-91; discussion 91-3.
31. Garver D, Kaczmarek RG, Silverman BG, Gross TP, Hamilton PM. The epidemiology of prosthetic heart valves in the United States. *Tex Heart Inst J.* 1995;22:86-91.
32. Gilard M, Cornily JC, Pennec PY, Joret C, Le Gal G, Mansourati J, Blanc JJ, Boschat J. Accuracy of multislice computed tomography in the preoperative assessment of coronary disease in patients with aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2020-4.
33. Gill IS, Masters RG, Pipe AL, Walley VM, Keon WJ. Determinants of hospital survival following reoperative single valve replacement. *Can J Cardiol.* 1999;15:1207-10.
34. Gunaydin SS, Toshiharu;. New Frontiers in Tissue Engineering: Applications of Tissue Engineering in Cardiovascular Surgery. *Turk J Med Sci.* 1999;30:1-7.
35. Hachida M, Toyama A, Ihashi K, Kitamura M, Aomi S, Nishida H, Endo M, Hashimoto A, Koyanagi H. [Reoperations on valvular disease: an analysis of outcome]. *Rinsho Kyobu Geka.* 1994;14:292-6.
36. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. 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.
37. Herold G. *Innere Medizin;* 2006.
38. Hudorovic N. Aortic valve surgery: What is the future? *Int J Surg.* 2007.
39. Jamieson WR, Burr LH, Miyagishima RT, Janusz MT, Fradet GJ, Ling H, Lichtenstein SV. Re-operation for bioprosthetic aortic structural failure - risk assessment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24:873-8.
40. Jones JM, O'Kane H, Gladstone DJ, Sarsam MA, Campalani G, MacGowan SW, Cleland J, Cran GW. Repeat heart valve surgery: risk factors for operative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:913-8.
41. Kardiologie VddGf. Pocket- Leitlinien: Klappenvitien im Erwachsenenalter. In: ; *Herz- und Kreislaufforschung e.V;* 2007.
42. Klieverik LM, Noorlander M, Takkenberg JJ, Kappetein AP, Bekkers JA, van Herwerden LA, Bogers AJ. Outcome after aortic valve replacement in young adults: is patient

- profile more important than prosthesis type? *J Heart Valve Dis.* 2006;15:479-87; discussion 487.
43. Klinker RS, S. *Lehrbuch der Physiologie.* Frankfurt am Main , Würzburg: Thieme Verlag; 2001.
  44. Kojima K, Amano J, Sunamori M, Suzuki A. [Reoperation for valvular heart disease: its operative procedure and result]. *Rinsho Kyobu Geka.* 1994;14:287-91.
  45. Kolh P, Lahaye L, Gerard P, Limet R. Aortic valve replacement in the octogenarians: perioperative outcome and clinical follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16:68-73.
  46. Kulik A, Bedard P, Lam BK, Rubens FD, Hendry PJ, Masters RG, Mesana TG, Ruel M. Mechanical versus bioprosthetic valve replacement in middle-aged patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:485-91.
  47. Kumar P, Athanasiou T, Ali A, Nair S, Oz BS, DeSouza A, Moat N, Shore DF, Pepper JR. Re-do aortic valve replacement: does a previous homograft influence the operative outcome? *J Heart Valve Dis.* 2004;13:904-12; discussion 912-3.
  48. Langanay T, Verhoye JP, Ocampo G, Vola M, Tauran A, De La Tour B, Derieux T, Ingels A, Corbineau H, Leguerrier A. Current hospital mortality of aortic valve replacement in octogenarians. *J Heart Valve Dis.* 2006;15:630-7; discussion 637.
  49. Liu J, Sidiropoulos A, Konertz W. Minimally invasive aortic valve replacement (AVR) compared to standard AVR. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16 Suppl 2:S80-3.
  50. Luciani GB, Santini F, Auriemma S, Barozzi L, Bertolini P, Mazzucco A. Long-term results after aortic valve replacement with the Biocor PSB stentless xenograft in the elderly. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:S306-10.
  51. Luciani N, Nasso G, Anselmi A, Glieca F, Gaudino M, Girola F, Piscitelli M, Perisano M, Martinelli L, Possati G. Repeat valvular operations: bench optimization of conventional surgery. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:1279-83.
  52. Lund O, Bland M. Risk-corrected impact of mechanical versus bioprosthetic valves on long-term mortality after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:20-6.
  53. Lytle BW, Cosgrove DM, Taylor PC, Gill CC, Goormastic M, Golding LR, Stewart RW, Loop FD. Reoperations for valve surgery: perioperative mortality and determinants of risk for 1,000 patients, 1958-1984. *Ann Thorac Surg.* 1986;42:632-43.
  54. Masiello P, Coscioni E, Panza A, Triumbari F, Preziosi G, Di Benedetto G. Surgical results of aortic valve replacement via partial upper sternotomy: comparison with median sternotomy. *Cardiovasc Surg.* 2002;10:333-8.
  55. Masters RG, Semelhago LC, Pipe AL, Keon WJ. Are older patients with mechanical heart valves at increased risk? *Ann Thorac Surg.* 1999;68:2169-72.
  56. Milano A, Guglielmi C, De Carlo M, Di Gregorio O, Borzoni G, Verunelli F, Bortolotti U. Valve-related complications in elderly patients with biological and mechanical aortic valves. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:S82-7.
  57. Moustafa MA, Abdelsamad AA, Zakaria G, Omarah MM. Minimal vs median sternotomy for aortic valve replacement. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2007;15:472-5.
  58. Naslaffkih A, Francois S, Fix JM, Khoury A. Aortic valve replacement and long-term prognosis. *J Insur Med.* 2006;38:126-35.
  59. O'Brien MF, Harrocks S, Clarke A, Garlick B, Barnett AG. Experiences with redo aortic valve surgery. *J Card Surg.* 2002;17:35-9.
  60. Peterseim DS, Cen YY, Cheruvu S, Landolfo K, Bashore TM, Lowe JE, Wolfe WG, Glower DD. Long-term outcome after biologic versus mechanical aortic valve replacement in 841 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117:890-7.
  61. Piehler JM, Blackstone EH, Bailey KR, Sullivan ME, Pluth JR, Weiss NS, Brookmeyer RS, Chandler JG. Reoperation on prosthetic heart valves. Patient-specific estimates of in-hospital events. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109:30-48.

62. Popma BH, Goldstein AS, Jacques J, Guenter CA. Double prosthetic aortic valve. Late aortic erosion by Hufnagel valve. *Chest*. 1976;70:660-2.
63. Potter DD, Sundt TM, 3rd, Zehr KJ, Dearani JA, Daly RC, Mullany CJ, McGregor CG, Puga FJ, Schaff HV, Orszulak TA. Operative risk of reoperative aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:94-103.
64. Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve for adult patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:893-904.
65. Ruel M, Kulik A, Rubens FD, Bedard P, Masters RG, Pipe AL, Mesana TG. Late incidence and determinants of reoperation in patients with prosthetic heart valves. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;25:364-70.
66. Schiebler TH, Schmidt, W.; Zilles, K. *Anatomie*: Springer Verlag; 1999.
67. Schuhmacher GB, K. *In: Diagnostik angeborener Herzfehler*. Erlangen: Z.A. Zölch (Hrsg.); 1989.
68. Stout KK, Otto, Catherine M. Aortic valve disease. *Valvular Heart Disease*. 2006:230-233.
69. Sundt TM, Bailey MS, Moon MR, Mendeloff EN, Huddleston CB, Pasque MK, Barner HB, Gay WA, Jr. Quality of life after aortic valve replacement at the age of >80 years. *Circulation*. 2000;102:III70-4.
70. Suttie SA, Jamieson WR, Burr LH, Germann E. Elderly valve replacement with bioprostheses and mechanical prostheses. Comparison by composites of complications. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2006;47:191-9.
71. Tabata M, Umakanthan R, Cohn LH, Bolman RM, 3rd, Shekar PS, Chen FY, Couper GS, Aranki SF. Early and late outcomes of 1000 minimally invasive aortic valve operations. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:537-41.
72. Toker ME, Kirali K, Balkanay M, Eren E, Ozen Y, Guler M, Yakut C. Operative mortality after valvular reoperations. *Heart Surg Forum*. 2005;8:E280-3; discussion E283.
73. Tyers GF, Jamieson WR, Munro AI, Germann E, Burr LH, Miyagishima RT, Ling H. Reoperation in biological and mechanical valve populations: fate of the reoperative patient. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:S464-8; discussion S468-9.
74. Vogt PR, Brunner-LaRocca HP. [Timing of reoperation of degenerated aortic and mitral bioprostheses]. *Z Kardiol*. 2001;90 Suppl 6:70-4.
75. Weerasinghe A, Edwards MB, Taylor KM. First redo heart valve replacement: a 10-year analysis. *Circulation*. 1999;99:655-8.
76. Weiland SKR, K.; Klenk, J.; Keil, U.;. Zunahme der Lebenserwartung: Größenordnung, Determinanten und Perspektiven; Increase of life expectancy in Germany: magnitude, determinants and perspectives;. *Deutsches Ärzteblatt*. 2006;103:Seite A-1072 / B-905 / C-874.
77. Wernly JA, Crawford MH. Choosing a prosthetic heart valve. *Cardiol Clin*. 1998;16:491-504.
78. Yap CH, Yii M. Allograft aortic valve replacement in the adult: a review. *Heart Lung Circ*. 2004;13:41-51.
79. Zhang B, Zhu J, Hao J. [Reoperations on prosthetic heart valves: an analysis of 64 cases]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 1997;35:367-70.
80. Zhang BR, Xu ZY, Zou LJ, Wang ES, Xing JZ, Yu WY, Wang ZN. [Aortic valve replacement: the experiences of 1026 cases]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2008;46:259-62.
81. Zund G, Ye Q, Hoerstrup SP, Schoeberlein A, Schmid AC, Grunenfelder J, Vogt P, Turina M. Tissue engineering in cardiovascular surgery: MTT, a rapid and reliable quantitative method to assess the optimal human cell seeding on polymeric meshes. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15:519-24.