

Deutsches Herzzentrum München  
Abteilung für Erwachsenen Herzchirurgie  
Klinik der Technischen Universität München

# **Prospektiv randomisierte Vergleichsstudie der Mosaic®- und Perimount®-Bioprothesen in Aortenposition**

**A l e x a n d r a   K e i t h a h n**

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. Priv.- Doz. Dr. W. B. Eichinger
2. Univ.- Prof. Dr. R. Lange

Die Dissertation wurde am 14.11.2008 bei der technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.03.2009 angenommen.

**Meinen Eltern**

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1. Definition der erworbenen Aortenklappenstenose .....	1
1.1.1. Ätiologie der degenerativ verkalkenden Aortenklappenstenose .....	1
1.1.2. Pathophysiologie und Klinik der erworbenen Aortenklappenstenose .....	2
1.2. Hintergrund der Studie .....	3
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>5</b>
2.1. Die Medtronic-Mosaic <sup>®</sup> -Bioprothese.....	5
2.2. Die Carpentier-Edwards-Perimount <sup>®</sup> -Bioprothese .....	6
2.3. Operation und Klappenposition im Anulus .....	7
2.4. Studienprotokoll.....	10
2.4.1. Ein- und Ausschlusskriterien .....	10
2.4.2. Erhebung der Patientendaten.....	11
2.4.3. Aufklärung und Randomisierung .....	11
2.4.4. Die echokardiografische Untersuchung.....	12
2.4.4.1 Technische Grundlagen .....	12
2.4.4.2 Transthorakale Ruheechokardiografie .....	13
2.4.4.3 Transthorakale Stressechokardiografie.....	14
2.4.4.4 Berechnung der hämodynamischen Werte.....	15
2.5. Statistische Methoden .....	17
<b>3. Ergebnisteil</b> .....	<b>18</b>
3.1. Patienten.....	18
3.1.1. Präoperative Daten .....	18
3.1.2. Operative Daten.....	19
3.1.3. Follow-up .....	21
3.1.4. Mortalität .....	21
3.2. Hämodynamische Ergebnisse im early-Follow-up .....	22
3.3. Hämodynamische Ergebnisse im late-Follow-up .....	24
3.3.1. Ergebnisse in Ruhe.....	24
3.3.2. Ergebnisse unter Belastung.....	26
3.3.3. Ergebnisse unter Belastung in Bezug auf das Schlagvolumen und Relation zum Aortenannulus.....	28
3.4. Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie .....	31
3.5. Die effektive Klappenöffnungsflächenfraktion (EOF) .....	32
3.6. Implantation einer größeren Klappe (Upsizing).....	34
3.7. Messwerte der Klappendimensionen in Standardeinheiten (mm).....	34
3.8. Patientenbezogenes Mismatch (PPM).....	35
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>37</b>
4.1. Die Stressechokardiografie zur Evaluation der Prothesenfunktion .....	37
4.2. Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie.....	38
4.3. Vergleich der Hämodynamik .....	39

4.3.1. Klappenöffnungsfläche (EOA) und Klappenöffnungsfläche in Bezug auf die Körperoberfläche (EOA-Index) .....	39
4.3.2. Druckgradienten.....	41
4.4. Bedeutung der Klappengröße bezogen auf Größenangabe durch den Hersteller (Labelling) und Patienten-Prothesen-Mismatch (PPM) .....	42
4.4.1. Patienten-Prothesen-Mismatch (PPM) .....	42
4.4.2. Implantation einer größeren Klappe (Upsizing), Größenangabe durch den Hersteller (Labelling) und Bestimmung der Klappengröße (Valve sizing).....	43
4.4.2.1 Einfluss der Klappenposition im Anulus .....	45
4.5. Die effektive Klappenöffnungsfraktion als neue Vergleichsgröße .....	46
4.6. Zum Abschluss .....	47
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>50</b>
<b>6. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>52</b>
<b>7. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>54</b>
<b>8. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>55</b>
<b>9. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>57</b>
<b>10. Danksagung.....</b>	<b>65</b>
<b>11. Lebenslauf .....</b>	<b>66</b>

# 1. EINLEITUNG

Die Aortenklappenstenose ist die häufigste Herzklappenerkrankung im fortgeschrittenen Lebensalter und ist die zurzeit dritthäufigste kardiale Erkrankung nach Hypertonie und koronarer Herzerkrankung. Ungefähr zwei bis drei Prozent der Bevölkerung über 65 Jahre zeigen eine Stenosierung an dieser Klappe mit konsekutiver Reduktion der Klappenöffnungsfläche. Die Indikation zum Aortenklappenersatz ergibt sich nicht allein aus der Bestimmung der Aortenklappenöffnungsfläche, sondern aus einer Kombination klinischer Symptomatik, Belastungstoleranz, linksventrikulärer Funktion und mittlerem Druckgradienten {Freeman, 2004}.

## 1.1. Definition der erworbenen Aortenklappenstenose

Bei den erworbenen Aortenklappenvitien werden zwei Formen unterschieden. Die erworbene Aortenklappenstenose kann eine rheumatisch-entzündliche Genese haben oder aufgrund von degenerativ verkalkenden Umbauprozessen entstehen {Stewart, 1997} {Rubin, 1999}.

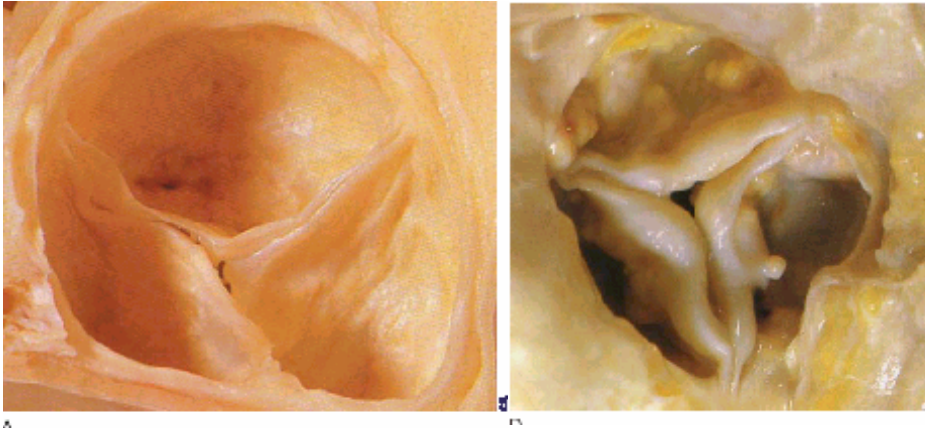
Im mittleren Lebensabschnitt dominiert die rheumatisch-entzündliche Aortenstenose, im Senium dagegen die degenerativ verkalkende Form.

Die Patienten unserer Studie litten alle an degenerativ verkalkenden Aortenklappenstenosen.

### 1.1.1. Ätiologie der degenerativ verkalkenden Aortenklappenstenose

Als disponierender Faktor wird die langjährige Hypertonie gerechnet. Außerdem kann es zu proliferativ-entzündlichen Prozessen mit Lipideinlagerungen und Auf-Regulation der Angiotensin-Converting-Enzym-Aktivität kommen. Schließlich wandern Makrophagen und T-Lymphozyten ein und die Klappensegel verhärteten sich; ähnliche Vorgänge wie bei der vaskulären Kalzifizierung sind be-

schrieben {Stewart, 1997} {Palta, 2000}. Makroskopisch fallen degenerative Kalzifikation und Fibrosierung an der Klappe durch Narbenbildung auf. Die Aortenklappe ist verdickt, sklerosiert und häufig verkalkt. Daraus resultiert eine Einschränkung in der Beweglichkeit und der Öffnungsfläche der Klappe {Rubin, 1999}. Zum Teil kann es auch zu einer Insuffizienz im Klappenschluss kommen (kombiniertes Aortenvitium) {Braunwald, 2004}.



Copyright © 2005 by Elsevier Inc.

**Abbildung 1** zeigt links eine gesunde Aortenklappe und rechts eine degenerative Aortenstenose (Aus Manabe H, Yutani C (eds): *Atlas of Valvular Heart Disease*. Singapore, Churchill Livingstone, 1998, pp. 6 und 131).

### 1.1.2. Pathophysiologie und Klinik der erworbenen Aortenklappenstenose

Durch Reduktion der Klappenöffnungsfläche nimmt der linksventrikuläre Druck zu und es entsteht ein systolischer Druckgradient über der Klappe. Von einer kritischen Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts spricht man bei einem maximalen Druckgradienten ( $P_{\max}$ ) von über 50 mmHg {Braunwald, 2004}. Das Herz kompensiert den Druckanstieg in erster Linie mit einer konzentrischen Hypertrophie. Je weiter die Hypertrophie des linken Ventrikels voranschreitet, desto mehr verkleinert sich die Ventrikelhöhle und das Schlagvolumen fällt. Das Herzzeitvolumen wird durch Frequenzsteigerung angepasst. Erreicht das Volumen der Herzmuskelfasern eine Größe, welche das kapilläre Netz nicht mehr versorgen kann, kommt es zur Myokardischämie. Zusätzlich ist durch den poststenotischen Druckabfall in der Aorta die Koronarperfusion vermindert (Angina-

Pectoris-Symptomatik) {Gould, 2006}. Weiterhin sinkt durch die Hypertrophie die Dehnbarkeit des linken Ventrikels und es steigt der enddiastolische Druck. Langfristig stellt sich durch den Verlust von Elastizität der Fasern das Bild einer Herzinsuffizienz ein (Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz in dieser Studie nach New York Heart Association = NYHA-Klassifikation). Von einer schweren Aortenklappenstenose spricht man bei einer Flussgeschwindigkeit an der Klappe von mehr als 4 m/s {Otto, 1997}.

## 1.2. Hintergrund der Studie

Die Therapie der ersten Wahl bei manifester Aortenstenose ist der operative Aortenklappenersatz mit Implantation einer künstlichen Herzklappenprothese. Da sich die handelsüblichen Prothesen erheblich unterscheiden, ist es von Bedeutung, entsprechende prothesentypische Vor- bzw. Nachteile zu evaluieren, um für den Patienten die beste Option wählen zu können.

Wenn die native Aortenklappe durch eine Prothese ersetzt wird, bleibt eine transvalvuläre Obstruktion bestehen. Diese wird durch den Nahring, das Segelmaterial und die Stentkonstruktion der Prothese verursacht {Yoganathan, 1986}, sodass das Prothesendesign und die entsprechenden geometrischen Dimensionen der Klappe von erheblicher Bedeutung in Bezug auf die Hämodynamik sind.

In dieser prospektiv randomisierten Studie wurde die Hämodynamik der zum Aortenklappenersatz zugelassenen Bioprothesen – Medtronic Mosaic<sup>®</sup> (Medtronic, Inc, Minneapolis, Minnesota) mit komplett supraanulärem Design und die Carpentier-Edwards Perimount<sup>®</sup> (Baxter Healthcare Corp, Edwards Division, Santa Ana, Californien) mit intra-supraanulärem Design– mittels Ruhe- und Stressechokardiografie untersucht. Zwischen Juli 2000 und April 2003 wurden 139 Patienten eingeschlossen.

Die Größen der jeweiligen Klappen werden vom Hersteller nicht in Standardeinheiten angegeben und variieren in ihren geometrischen Dimensionen aufgrund des unterschiedlichen Designs. Die Klappenprothesen verschiedener Hersteller in den entsprechenden Größen sind daher nicht eins zu eins vergleichbar. Aus diesem Grund wurde intraoperativ eine normierte Anulusmes-

sung vor Klappengrößenbestimmung und Implantation durchgeführt und eine neue Vergleichsgröße entwickelt.



## 2. MATERIAL UND METHODEN

### 2.1. Die Medtronic-Mosaic<sup>®</sup>-Bioprothese

Die Medtronic-Mosaic<sup>®</sup>-Klappe wird seit 1994 in Europa implantiert und erhielt ihre Zulassung durch die FDA in den USA im Jahr 2000. Die Mosaic<sup>®</sup>-Klappe hat einen flexiblen Stent aus Delrin, der sich schon 15 Jahre durch das Medtronic-Modell Hancock<sup>®</sup> II in der Klinik bewiesen hat. Der Nahtring befindet sich an der dem linksventrikulären Ausflusstrakt zugewandten Seite der Bioprothese und ist entsprechend den anatomischen Strukturen geformt. Die Klappe zeigt ein komplett supraanuläres Prothesen-Design. Die Segelklappen vom Schwein wurden mit Glutraldehyd in Kombination mit einer Netto-Druckeinwirkung von 0 mmHg (*zero-pressure- und root-pressure-Technik*) fixiert und später mit Alpha-Amino-Ölsäure (AOA<sup>®</sup>) bearbeitet, welches der Antimineralisation dient und dadurch im Tiermodell eine beschleunigte Kalzifizierung verhindert hat {Gott et al., 1998}. Diese Techniken erhalten die natürliche Morphologie, insbesondere die Kollagenstruktur und die elastischen Fasern. Insgesamt soll durch diese Verfahren das Gewebe stabilisiert und die Hämodynamik verbessert werden.

Die hämodynamische Funktion der Mosaic<sup>®</sup>-Bioprothese zeigt insgesamt zufriedenstellende Ergebnisse {Eichinger, Gunzinger et al., 2000} {Eichinger, Botzenhardt et al., 2002}{Botzenhardt, Gansera et al., 2004}.



**Abbildung 2** zeigt eine Medtronic-Mosaic<sup>®</sup>-Klappe links mit Ansicht von unten und rechts seitlich mit Positionshilfe; unten sind die geometrischen Dimensionen angegeben.

Geometrische Dimensionen der implantierten Bioprothese (mm)

Mosaic	Größenbezeichnung	19	21	23	25	27	29
	Stent-Durchmesser	19,0	21,0	23,0	25,0	27,0	29,0
	Innerer Durchmesser	17,5	18,5	20,5	22,5	24,0	26,0
	Profil-Höhe	13,5	15,0	16,0	17,5	18,5	20,0
	Nahring-Durchmesser	25,0	27,0	30,0	33,0	36,0	39,0

## 2.2. Die Carpentier-Edwards-Perimount<sup>®</sup>-Bioprothese

Die CE-Perimount<sup>®</sup>-Bioprothese ist eine Rinderperikardklappe, die in gepufferter Gluteraldehydlösung konserviert und an einem Gerüst befestigt ist, d. h. diese Klappe ist ebenfalls gestentet. Das Gerüst besteht aus einem flexiblen Elgiloy-Stahldraht. Die Klappe wird intra-supraannulär positioniert. Die Bioprothese erhielt 1991 in den USA ihre Zulassung. Um eine Kalzifikation zu minimieren, wird diese Klappe zum einem mit dem sog. *Edwards „XenoLogiX-treatment“* behandelt, welches Phospholipide aus dem Gewebe entfernen soll, und darüber hinaus findet eine Neutral-Fixation (entspricht einer *zero-pressure-Behandlung*) statt, die Kollagene und Flexibilität erhält. Dadurch wird die Gewebefixation mit Calcium am Modell erheblich gesenkt {Cunanan, Cabiling et al., 2001}. Die ersten klinischen Untersuchungen mit dieser Klappe begannen im Jahre 1981 und mittlerweile gibt es von diesem Modell Langzeitstudien, die überzeugende Ergebnisse liefern {Aupart, Sirinelli et al., 1996} {Banbury, Cosgrove et al., 2002}.



**Abbildung 3** zeigt eine CE-Perimount-Bioprothese für Aortenklappenersatz (aus Braunwald's Heart Disease, 7th Edition Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005. S. 1612); unten sind die geometrischen Dimensionen angegeben.

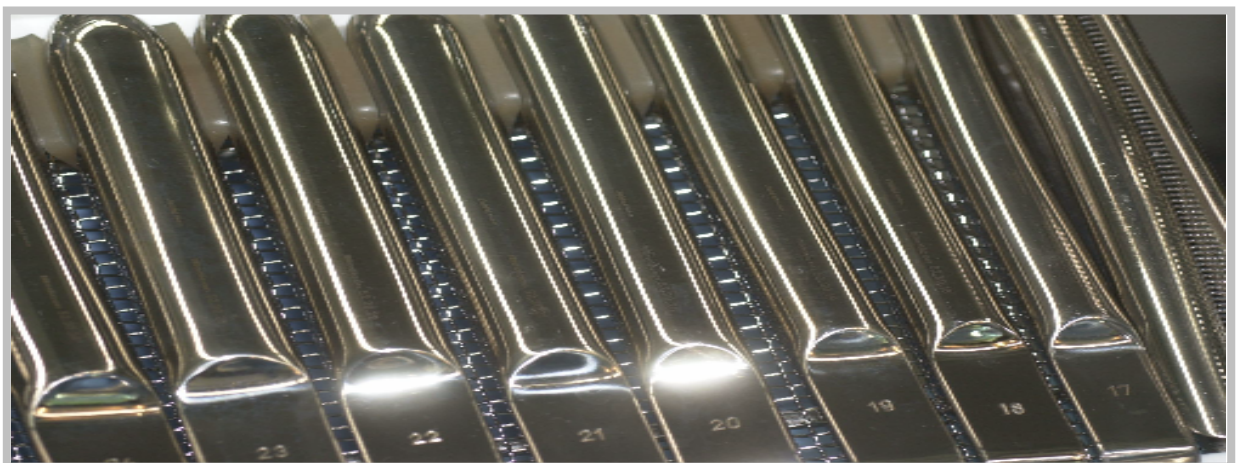
Geometrische Dimensionen der implantierten Bioprothese (mm)

Perimount	Größenbezeichnung	19	21	23	25	27	29
	Stent-Durchmesser	19,0	21,0	23,0	25,0	27,0	29,0
	Innerer Durchmesser	18,0	20,0	22,0	24,0	26,0	28,0
	Profil-Höhe	14,0	15,0	16,0	17,0	18,0	19,0
	Nahring-Durchmesser	26,0	29,0	31,0	33,0	35,0	37,0

### 2.3. Operation und Klappenposition im Anulus

Der chirurgische Zugang bei allen Patienten war eine mediane Sternotomie. Im kardioplegischen Herzstillstand wurde die Aorta quer inzidiert, die native Klappe entfernt und die Größe der Kunstklappe mittels eines herstellerepezifischen Sizers ermittelt. Im Rahmen unserer Studie wurde zuerst mittels eines Hegardilatators der Durchmesser des Aortenannulus gemessen.

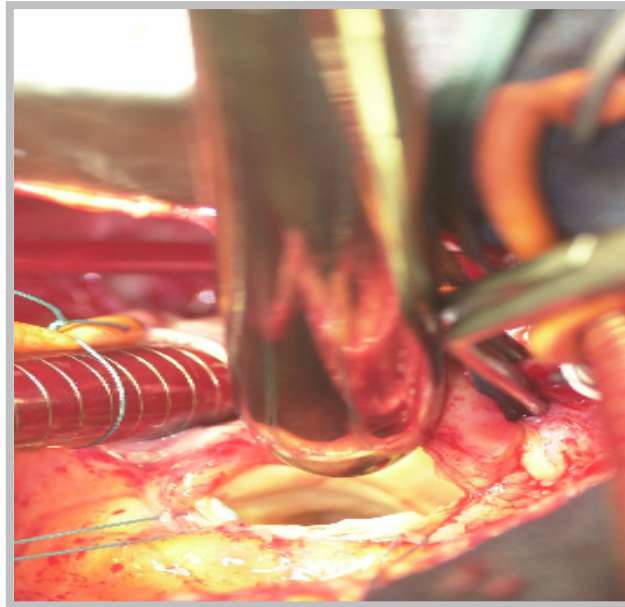
Hegarstifte werden üblicherweise zur Bougierung in der Gynäkologie eingesetzt. Die Stifte eines Bestecks sind normiert, leicht gekrümmt, mit konischer Spitze und eingestanzter Kaliberstärke, in unserem Fall in 1 mm Schritten, versehen.



**Abbildung 4** zeigt das Hegarstiftset, welches in unserer Studie verwendet wurde.

Da die Klappen ein unterschiedliches Design aufweisen, zeigen sie auch unterschiedliche geometrische Dimensionen. Um diesem Umstand gerecht zu wer-

den muss für jede Prothese der individuell dazugehörige Sizer verwendet werden.

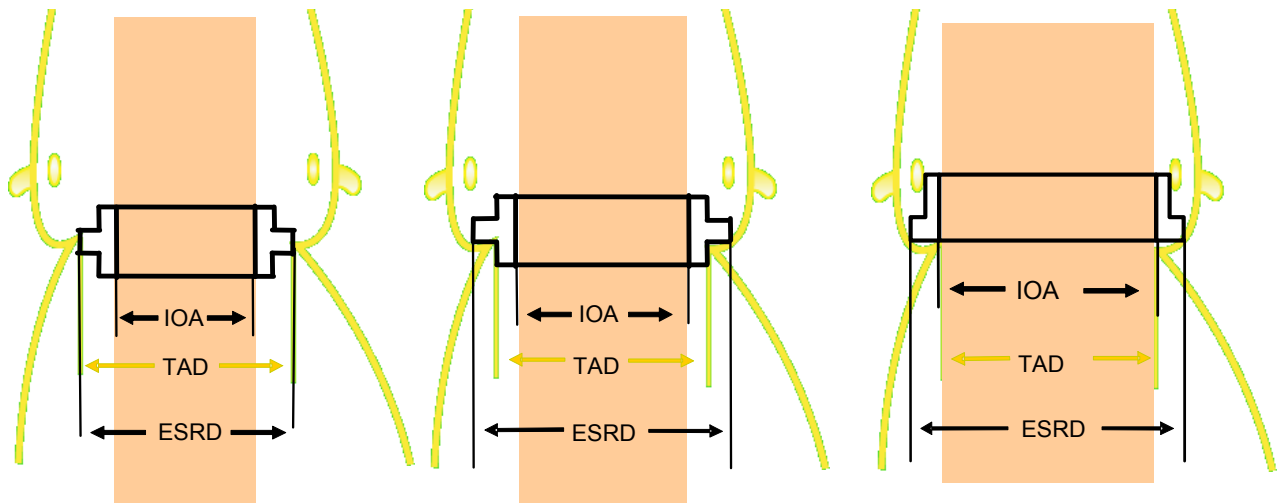


**Abbildung 5** zeigt intraoperativen Situs mit Blick auf den Aortenannulus mit Hegarstift.

Die Mosaic<sup>®</sup>-Klappe ist so konstruiert, dass sie neben der konventionellen intraannulären Platzierung eine komplett supraannuläre Platzierung zulässt. Das sogenannte „Low-Profile-Design“ macht das möglich. Dies kann die Implantation einer größeren Mosaic<sup>®</sup>-Klappe als bei der Standardpositionierung (intraannulär) erlauben (Upsizing), ohne dass der Stent in den Ausflusstrakt reicht. Dies hat zur Folge, dass auch der Sizer eine spezielle Konstruktion aufweist (vgl. Diskussion).

Die Perimount<sup>®</sup>-Prothese ist für eine intra-supraannuläre Messung und Implantation vorgesehen. Sizer und Klappe der jeweiligen Hersteller sind dementsprechend aufgebaut.

Durch die komplett supraannuläre Positionierung erhofft man sich eine signifikante Zunahme der effektiven Klappenöffnungsfläche und damit eine bessere Hämodynamik. Außerdem soll es weniger häufig zum sogenannten Patienten-Prothesen-Mismatch kommen.



**Abbildung 6** Intraanuläres (links), intra-supraanuläres (mittig) und komplett supraanuläres Prothesen-Design (rechts):

IOA = Innere Öffnungsfläche (Internal Orifice Area)

TAD = Durchmesser des Patientenannulus (Tissue Anulus Diameter)

ESRD = Äußerer Nahtring-Durchmesser (External Sewing Ring Diameter)

Die Schemazeichnungen in Abbildung 6 sollen Aortenwurzeln mit jeweils identischem Aortenannulus darstellen. Die intraanuläre Bioprothese kommt so zu liegen, dass Stent und Nahtring innerhalb des Anulus liegen.

Bei der intra-supraanulären Bioprothese liegen Anteile des Nahtrings auf dem Patientenannulus, Teile der Stentkonstruktion liegen jedoch nach wie vor intraanulär.

Komplett supraanuläre Prothesen sind so konzipiert, dass Stent und Nahtring auf dem Anulus liegen. In diesem Fall entspricht der Durchmesser des Patientenannulus dem inneren Durchmesser der Prothese. So könnte theoretisch die größtmögliche Klappenöffnungsfläche bei einem vorgegebenen Anulus erreicht werden.

Bei intra-supraanulären und bei komplett supraanulären Prothesen ist die Nahttechnik von großer Bedeutung. Die supraanuläre Implantation wird durch nicht evertierende U-Nähte erreicht (d. h. Stichrichtung von der Ventrikelseite durch den Aortenannulus). Bei intraanulärer Implantation wird die Prothese mit evertie-

renden Nähten, d. h. von aortal Richtung Ventrikel in den Aortenanulus gezogen.

Postoperativ wurde vom ersten Tag an den Patienten Heparin verabreicht, bis von einer effektiven Antikoagulation mit Marcumar® (Zielwert INR = 2,5 bis 3,5) ausgegangen werden konnte.

## **2.4. Studienprotokoll**

Zwischen Juli 2000 und April 2003 wurden 139 Patienten rekrutiert, um an unserer prospektiven randomisierten Studie teilzunehmen. In der Regel wurden die Patienten einen Tag vor der Operation stationär aufgenommen, einer körperlichen Untersuchung unterzogen und nach Einsicht ihrer Unterlagen, passender Eignung und Wunsch des Patienten in die Studie aufgenommen. Präoperativ wurden alle Patienten linksherz-katheterisiert, zumeist in einem separaten davorliegenden stationären Aufenthalt.

Die Operationen waren elektiv.

Nach der Aufklärung, Zustimmung und Randomisierung des Patienten fand eine präoperative transthorakale Echokardiografie statt. Ca. 10 Tage nach dem Eingriff wurde eine weitere Echokardiografie durchgeführt (early-Follow-up). Die letzte Ultraschalluntersuchung (late-Follow-up) fand nach 6 bis 9 Monaten statt und beinhaltete neben der Ruheeckokardiografie eine Stresseckokardiografie zur besseren Quantifizierung der Klappenfunktion, eine Anamnese und körperliche Untersuchung.

### **2.4.1. Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden Patienten mit einer symptomatischen, operationspflichtigen Aortenstenose, bei kombiniertem Aortenvitium sollte die Stenose führen, die für die Implantation einer Bioprothese vorgesehen waren.

Eine reine Aorteninsuffizienz war ein Ausschlusskriterium. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit Bedarf an Mehrfachklappenersatz oder Re-klappenersatz. Kein Ausschlussgrund war eine Bypassoperation oder ein Aorta-

ascendens-Ersatz. Darüber hinaus wurden Patienten, die bereits parallel in eine andere Studie involviert waren, nicht aufgenommen.

**Tabelle 1** Ein- und Ausschlusskriterien

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Patientenalter über 18 Jahre	
Operationsbedürftiges Aortenvitium mit führender Stenose oder reine Aortenstenose	Reine Aorteninsuffizienz Mehrfach- oder Reklappenersatz Endokarditis Schwangerschaft und Stillzeit

### 2.4.2. Erhebung der Patientendaten

Zur Evaluation der klinischen und hämodynamischen Funktion der Prothesen im Vergleich zueinander wurden die Patientendaten erhoben und notiert. Neben demografischen Angaben wurden Parameter zum Allgemeinzustand des Patienten, Grunderkrankungen und die aktuelle kardiale Situation festgehalten. Postoperativ wurden die entscheidenden Operationsdaten in das Studienprotokoll eingetragen (Prothesentyp, Aortenabklemmzeit, zusätzliche Eingriffe und Größe des Anulus). Die echokardiografischen und demografischen Daten wurden in den Patientenbogen, wie im Anhang abgebildet, eingetragen.

### 2.4.3. Aufklärung und Randomisierung

Die Aufklärung der Patienten über die Studie lief unabhängig von der Operationaufklärung. Es wurde nach der Zustimmung des Patienten randomisiert. Hierfür wurde aus einer Schachtel für jeden Patienten ein Umschlag gezogen. Jeder Umschlag enthielt eine Karte mit jeweils dem einen oder anderen Prothesennamen (Mosaic oder Perimount), um die Gruppenzugehörigkeit festzulegen. Die Daten wurden übernommen und die Patienten wurden meist am nächsten Tag operiert. Alle Patienten erhielten die randomisierte Klappe. Die statistische

Power von 80 % wurde mit mindestens 60 Patienten pro Gruppe vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität festgelegt.

#### **2.4.4. Die echokardiografische Untersuchung**

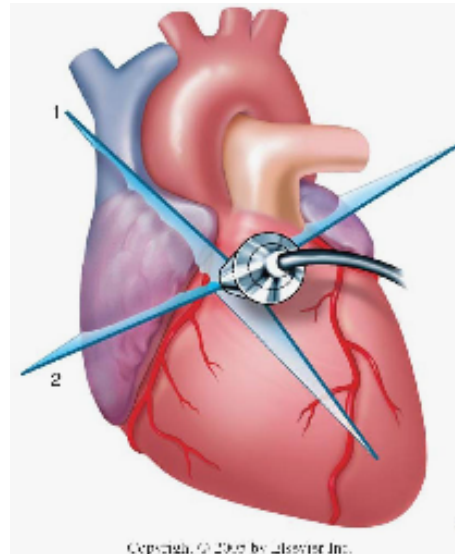
Die Echokardiografie gilt heutzutage als Standard der nicht-invasiven Untersuchung des Herzens. Pioniere dieser Technologie waren Edler und Hertz im Jahre 1953.

##### **2.4.4.1 Technische Grundlagen**

Zur Durchführung der transthorakalen Echokardiografie wurde ein handelsübliches Gerät der Firma HP (HP Sono 5500) verwendet. Das Gerät verfügt über die bildgebenden Funktionen B- und M-Modus, CW- und PW-Doppler (continuous wave/pulsed wave) sowie Farbdoppler. Zusätzlich verfügt das Gerät über eine computergestützte Rechnerfunktion. Schallwandlerpositionen und Schnittebenen wurden entsprechend den Vorschlägen der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiografie gewählt {Sahn, DeMaria et al., 1978} {Henry, DeMaria et al., 1980}. Während der Untersuchung wurde ein Elektrokardiogramm zur Bestimmung von Systole und Diastole abgeleitet.



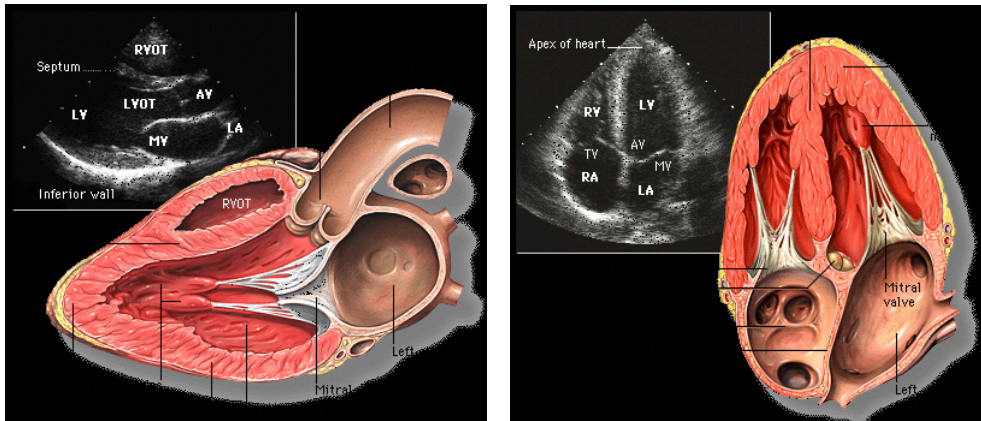
#### 2.4.4.2 Transthorakale Ruheechokardiografie



**Abbildung 7** zeigt schematisch die verschiedenen Achsen des Schallwandlers: Position 1 stellt die parasternal lange Achse dar; 2 stellt die parasternal kurze Achse dar (Abb. aus Braunwald E. Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Elsevier Saunders Philadelphia 2005, S. 192).

Die linksventrikulären Dimensionen wurden in der parasternal langen Achse gemessen, die Verkürzungsfraction mittels Motion-Mode (M-Mode) erfasst. Die linksventrikuläre Masse wurde nach Devereux et al. berechnet und ein Index zur Körperoberfläche ermittelt {Devereux, Reichek, 1977} {Devereux, Alonso et al., 1986}. Die Schallwandler und Schnittebenen wurden entsprechend den Vorschlägen der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiografie gewählt {Henry, DeMaria et al., 1980}. Alle quantitativen Abstandsmessungen richteten sich ebenfalls nach diesen Empfehlungen. Der Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT) wurde in der parasternal langen Achse gemessen. Die Geschwindigkeit  $V$  des transvalvulären Flusses an der Aortenklappe wurde mittels CW-Doppler (continuous-wave-Doppler) gemessen. Für die Ermittlung der Geschwindigkeit  $V$  des LVOT wurde der PW-Doppler (pulsed-wave-Doppler) benutzt. Für die Doppleruntersuchung wurde ein apikaler Vierkammerblick eingestellt und leicht in der senkrechten Ebene geschwenkt, bis sich die Aortenklappe samt Signal optimal darstellte (Fünfkammerblick). Mittels Farbdoppler konnte so auch eine Insuffizienz ausgeschlossen werden. Alle

quantitativen Abstandsmessungen wurden nach den Leitlinien der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiografie erhoben.



**Abbildung 8** zeigt links parasternal lange Achse im B-Mode (single-beam-Mode), Vierkammerblick (Abb. aus *Atlas of Echocardiography* [http://info.med.yale.edu/intmed/cardio/echo\\_atlas/views/index.html](http://info.med.yale.edu/intmed/cardio/echo_atlas/views/index.html)).

#### 2.4.4.3 Transthorakale Stressechokardiografie

Grundsätzlich ist es möglich, das Herz pharmakologisch zu belasten, z. B. mit Dobutamin. Physiologischer ist die Belastung mittels Fahrradergometer, wie sie in unserer Studie nach 6 bis 9 Monaten postoperativ durchgeführt wurde. Während der Patient in schräg liegender Position (ca. 50°) tritt, wurde von apikal doppler-sonografisch die Aortenklappe dargestellt. Verwendet wurde das Fahrradergometer Ergoline ergometrics er900EL.

Um die Untersuchung unter Belastung zu erleichtern, wurden in Ruhe die optimale Bildeinstellung und die Schallkopfposition gespeichert bzw. markiert. Bei Bedarf konnte die Liege samt Rad und Patient gedreht werden, um bestmögliche Messungen zu erzielen. Die Patienten wurden aufgefordert, sich maximal zu belasten, doch pro Belastungsstufe nur drei Minuten. Die Patienten waren an ein 12-Kanal-EKG angeschlossen, welches kontinuierlich aufzeichnete und jede Minute eine nicht-invasive Blutdruckmessung durchführte.

Die Belastung wurde mit 0 Watt gestartet, nach zwei Minuten wurden mittels CW-Doppler die Druckgradienten gemessen, transvalvuläre Flussgeschwindig-

keiten und durch PW-Doppler der linksventrikuläre Ausflusstrakt begutachtet, um auch hier die Flussgeschwindigkeiten zu ermitteln. Die gleichen Messungen wurden nach zwei Minuten Belastung bei 25 Watt, 50 Watt und bei 75 Watt durchgeführt. Nach dreiminütiger Belastung wurde auf die nächsthöhere Stufe umgestellt.

Ischämietypische EKG-Veränderungen (z. B. ST-Strecken-Hebung oder -Senkung), neu aufgetretene Arrhythmien (Vorhofflimmern oder ventrikuläre Arrhythmien), AP-Symptomatik, Schwindel, inadäquate Dyspnoe oder Tachykardie waren Indikationen, um die Untersuchung abzubrechen.

**Tabelle 2** Abbruchkriterien waren

fehlender oder übermäßiger Anstieg des Blutdrucks (diastolischer Blutdruck	> 110 mmHg)
elektrokardiografischer Hinweis auf eine Ischämie (ST-Senkung, ST-Hebung	oder Angina pectoris)
zunehmende oder schwerwiegende Rhythmusstörungen (neu auftretendes	Vorhofflimmern, ventrikuläre Arrhythmien)
fehlender Frequenzanstieg	
Erreichen einer maximalen Herzfrequenz pro Minute (220 minus Alter)	

Oftmals war eine maximale Belastung aber aus anderen Gründen nicht möglich: Anzeichen einer pAVK, Arthrose oder weitere, meist altersbedingte Probleme (siehe Ergebnisteil).

#### 2.4.4.4 Berechnung der hämodynamischen Werte

Wir berechneten die hämodynamischen Werte wie folgt:

Linksventrikuläre Masse [g]:

$$\{1,04 \cdot [(IVS_{dia} + HW_{dia} + LVD_{dia})^3 - LVD_{dia}^3]\} - 13,6g$$

LV-Masse-Index [g/m<sup>2</sup>]:

$$\{1,04 \cdot [(IVS_{dia} + HW_{dia} + LVD_{dia})^3 - LVD_{dia}^3]\} - 13,6g/KOF$$

IVS<sub>dia</sub> = Interventrikularseptum in der Diastole in mm

$HW_{\text{dia}}$  = Hinterwand in der Diastole in mm

$LVD_{\text{dia}}$  = Linksventrikulärer Durchmesser in der Diastole in mm

KOF = Körperoberfläche in  $m^2$  (BSA, body surface area)

**$BSA = \{(Körpergröße^{0,725}) \bullet (Gewicht^{0,425}) \bullet 71,84\} / 10000$  (Dubois-Formel: DuBois, 1916)**

Körpergröße in cm; Körpergewicht in kg

Der transvalvuläre Druckgradient wurde durch die vereinfachte Bernoulli-Gleichung ( $\partial p = 4 \bullet v^2$ ;  $v$  = Geschwindigkeit) berechnet. Durch den folgenden Rechensatz ließen sich aus den gemessenen Daten Schlagvolumen (SV), Herzzeitminutenvolumen (HZV) und dessen Index bestimmen. Die Klappenöffnungsfläche EOA ist der Quotient aus SV und Zeit-Geschwindigkeits-Integral des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT). Der Klappenöffnungsflächenindex (EOA-Index) bezieht sich auf die Körperoberfläche BSA.

Schlagvolumen [ml]:  $A_{LVOT} \bullet TVI_{LVOT}$

Herzzeitminutenvolumen [ml/min]:  $A_{LVOT} \bullet TVI_{LVOT} \bullet HF$

HZV-Index [ml/min $\bullet m^2$ ]:  $(A_{LVOT} \bullet TVI_{LVOT} \bullet HF) / KOF$

$A_{LVOT}$  = Fläche des linksventrikulären Ausflusstrakts in  $cm^2$  (LV-Durchmesser) $^2 \bullet 0,785$

$TVI_{LVOT}$  = Zeitgeschwindigkeitsintegral des linksventrikulären Ausflusstrakts in cm

$HF$  = Herzfrequenz in Schlägen pro Minute

**$HZV = SV \bullet HF$**

Die Klappenöffnungsflächen [cm]:  $A_{LVOT} \bullet TVI_{LVOT} / TVI_{Klappe}$

$TVI_{Klappe}$  = Zeitgeschwindigkeitsintegral an der Klappe in cm

**$EOA = SV / TVI_{(LVOT)}$**

**$EOA (Index) = [SV / TVI_{(LVOT)}] / BSA$**

## 2.5. Statistische Methoden

Die statistischen Berechnungen wurden mithilfe des Softwaresystems Statistica von Statsoft Hamburg durchgeführt (Version 6).

Die Daten der Studie wurden als Mittelwert mit Standardabweichung ( $\pm SA$ ) aufgeführt. Die statistischen Vergleiche der beiden Gruppen bei Normalverteilung wurden mit dem t-Test für unabhängige Stichproben errechnet. Ergab sich keine Normalverteilung, kam der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Vergleiche innerhalb einer Gruppe errechneten sich mit dem t-Test für abhängige Stichproben oder Wilcoxon-Test {Hüsler, 1996}. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  festgelegt. Korrelationen wurden durch die Pearson-Methode getestet.

## **3. ERGEBNISTEIL**

### **3.1. Patienten**

Wie bereits im Studienprotokoll erwähnt, wurden zwischen Juli 2000 und April 2003 139 Patienten rekrutiert, um an dieser prospektiven randomisierten Studie teilzunehmen. Die präoperativen sowie postoperativen Patientendaten sind den folgenden Tabellen zu entnehmen. Die Daten zeigen eine Normalverteilung. Fünf Patienten zogen präoperativ ihre Einverständniserklärung zurück.

#### **3.1.1. Präoperative Daten**

**Tabelle 2** *Präoperative Daten*

- a)  $P > 0,05$ , t-Test für unabhängige Variablen
- b) Standardabweichung

	<b>Mosaic</b>	<b>Perimount</b>	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>
Anzahl der Patienten	<b>67</b>	<b>72</b>	
Alter zum Zeitpunkt der OP (Jahre) <sup>b</sup>	<b>75,8±5,3</b>	<b>75,0± 5,6</b>	<b>0,361</b>
weiblich	<b>50,7%</b>	<b>59,7%</b>	<b>0,291</b>
<u>Rhythmus</u>			<b>0,098</b>
Sinus	<b>82,1%</b>	<b>73,2%</b>	
Vorhofflimmern	<b>10,4%</b>	<b>14,1%</b>	
Schenkelblock	<b>3,0%</b>	<b>2,8%</b>	
Schrittmacher	<b>3,0%</b>	<b>9,9%</b>	
<u>NYHA-Klassifikation</u>			<b>0,697</b>
NYHA I	<b>0%</b>	<b>0%</b>	
NYHA II	<b>4,6%</b>	<b>8,5%</b>	
NYHA III	<b>80,0%</b>	<b>69,0%</b>	
NYHA IV	<b>15,4%</b>	<b>22,5%</b>	
<u>Klappenitium</u>			<b>0,576</b>
Isolierte Stenose	<b>40%</b>	<b>44,9%</b>	
Kombiniertes Vitium	<b>60,0%</b>	<b>55,1%</b>	

### 3.1.2. Operative Daten

**Tabelle 3** Operative Daten

a) Standardabweichung;

der t-Test für unabhängige Variablen ergab  $P > 0,05$  für die einzelnen Variablen, zeigte keine signifikanten Ergebnisse.

	<b>Mosaic</b>	<b>Perimount</b>
<u>Klappengröße (lt. Hersteller)</u>		
19	<b>3</b>	<b>5</b>
21	<b>18</b>	<b>25</b>
23	<b>30</b>	<b>35</b>
25	<b>14</b>	<b>6</b>
27	<b>2</b>	<b>1</b>
<u>Zusätzliche Operationen:</u>		
keine	<b>52,2%</b>	<b>50%</b>
ACVB	<b>43,3%</b>	<b>47,2%</b>
andere	<b>4,5%</b>	<b>2,8%</b>
<u>Aortenabklemmzeit (in min durchschnittlich<sup>a</sup>):</u>		
Isolierte Eingriffe	<b>60,0±14,7</b>	<b>62,0±15,4</b>
Kombinierte Eingriffe	<b>80,9±19,1</b>	<b>88,6±26,3</b>

**Tabelle 4** individuell gemessene Anulusdiameter und entsprechende Klappengrößen

<b>Anulusdiameter (Hegarstiftmessung)</b>											
Klappentyp	Klappengröße Lt. Hersteller	N	18mm	19mm	20mm	21mm	22mm	23mm	24mm	25mm	26mm
<b>Perimount</b>	19	4		<b>2</b>	<b>2</b>						
	21	24			<b>3</b>	<b>11</b>	<b>7</b>	<b>3</b>			
	23	21					<b>3</b>	<b>18</b>			
	25	6							<b>1</b>	<b>5</b>	
	27	1									<b>1</b>
<b>Mosaic</b>	19	3	<b>1</b>		<b>2</b>						
	21	19			<b>5</b>	<b>7</b>	<b>7</b>				
	23	22				<b>2</b>	<b>10</b>	<b>10</b>			
	25	14							<b>4</b>	<b>10</b>	
	27	2									<b>2</b>

In der Patientengruppe mit Perimount-Prothesen wurden 16 Hegarmessungen nicht durchgeführt, in der Mosaic-Gruppe 7 Messungen.



### 3.1.3. Follow-up

Bereits im early-Follow-up konnten nicht alle Patienten in die Statistik aufgenommen werden, da die entsprechenden postoperativen Schallbedingungen keine validen Ergebnisse brachten (5 in der Mosaic<sup>®</sup>-Gruppe und 9 in der Perimount<sup>®</sup>-Gruppe). Zum late-Follow-up entfielen 17 Patienten aus der Mosaic<sup>®</sup>-Gruppe und 26 aus der Perimount<sup>®</sup>-Gruppe. Ein Teil der Patienten lehnte die Untersuchung im Nachhinein ab oder diese war aufgrund von schlechten Schallbedingungen nicht verwertbar. Fünf Patienten waren verstorben (3 in der Perimount<sup>®</sup>-Gruppe und 2 in der Mosaic<sup>®</sup>-Gruppe).

### 3.1.4. Mortalität

Die prothesenbedingte Mortalität umfasst alle Todesursachen, die Folgen von struktureller oder nichtstruktureller Klappendysfunktion, von Thrombembolie, Klappenthrombosierung, Blutungen oder Prothesenendokarditis sind, und den Tod infolge Reoperation einer Herzklappenprothese. Ausgeschlossen sind Patienten, die bei fortgeschrittenen Herzmuskelerkrankungen an Herzversagen versterben, deren Prothese allerdings eine regelrechte Funktion aufweist.

Plötzliche oder ungeklärte Todesfälle zählen zur prothesenbedingten Mortalität. Die kardiale Mortalität umfasst alle Todesereignisse mit kardialer Ursache, wie z. B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder Arrhythmien. Die Gesamtmortalität schließt alle Todesfälle nach Implantation einer Prothese ein {Edmunds, Clark et al., 1996}.

Es starben 5 Patienten vor dem late-Follow-up (in der Perimount<sup>®</sup>-Gruppe 3 Patienten und in der Mosaic<sup>®</sup>-Gruppe 2 Patienten). Keiner der Patienten verstarb innerhalb der ersten 10 Tage. Zwei Patienten (Mosaic<sup>®</sup>-Gruppe 1 Patient und Perimount<sup>®</sup>-Gruppe 1 Patient) verstarben postoperativ im Rahmen eines septischen Krankheitsbilds und Multiorganversagen (keine Klappenendokarditis). Zwei Patienten (Mosaic<sup>®</sup>-Gruppe 1 Patient und Perimount<sup>®</sup>-Gruppe 1 Patient) verstarben während der Anschlussheilbehandlung. Ein weiterer Patient

erlag den Komplikationen seiner onkologischen Grunderkrankung (Perimount-Gruppe), sodass sich eine Gesamtmortalität von 2,98 % für die Mosaic<sup>®</sup>-Gruppe und 4,16 % für die Perimount<sup>®</sup>-Gruppe errechnet und sich eine prothesebedingte Mortalität von 1,49 % für die Mosaic<sup>®</sup>-Gruppe und 1,38 % für die Perimount<sup>®</sup>-Gruppe ergibt.

### **3.2. Hämodynamische Ergebnisse im early-Follow-up**

Die erste postoperative Echokardiografie wurde für die Perimount<sup>®</sup>-Klappe nach 10 d (Standardabweichung +/- 13,37) und für die Mosaic<sup>®</sup>-Klappe nach 10 d (Standardabweichung +/- 7,94) durchgeführt (p = 0,93). Die Funktionsparameter wurden wie im präoperativen Ultraschallechokardiogramm gemessen. Bei den hämodynamischen Werten Klappenöffnungsfläche und mittlerer Druckgradient wurden die Werte für die einzelnen Klappengrößen aufgeschlüsselt. Daraus ergaben sich für die Klappenöffnungsfläche (EOA), deren Index (EOA-Index) und die mittleren Druckgradienten (MPG) die Tabellen 5-7.

Die Ergebnisse zeigen eine tendenziell größere Klappenöffnungsfläche EOA für die Perimount<sup>®</sup>-Klappe, welche für die Klappengröße 23 sogar signifikant ist. Für die EOA-Indices konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Wir konnten für die mittleren Druckgradienten der Klappengrößen 21, 23 und im Gesamtschnitt signifikante Unterschiede nachweisen. Das heißt die Perimount<sup>®</sup>-Klappe zeigt signifikant niedrigere mittlere Druckgradienten als die Mosaic<sup>®</sup>-Prothese.

Die Perimount<sup>®</sup>-Modelle zeigen 10 Tage postoperativ eine tendenziell größere Klappenöffnungsfläche und niedrigere mittlere Druckgradienten.

Tabelle 5 EOA im early-Follow-up in  $\text{cm}^2$ 

Größe	Mosaic		Perimount		p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mittelwert +/-SA <sup>b</sup>	N	Mittelwert +/-SA <sup>b</sup>	
19	3	0,78+/-0,20	4	0,95+/-0,27	0,393
21	17	1,38+/-0,49	24	1,44+/-0,52	0,730*
23	27	1,64+/-0,51	30	1,93+/-0,63	0,058
25	14	2,39+/-0,76	7	2,07+/-0,35	0,246
27	2	2,18+/-0,23	1	2,12	0,851
Alle	63	1,71+/-0,69	63	1,71+/-0,62	0,994

Tabelle 6 EOA-Index im early-Follow-up in  $\text{cm}/\text{m}^2$ 

Größe	Mosaic		Perimount		p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mittelwert +/-SA <sup>b</sup>	N	Mittelwert +/-SA <sup>b</sup>	
19	3	0,35+/-0,24	4	0,62+/-0,18	0,145
21	17	0,81+/-0,30	24	0,85+/-0,30	0,728
23	27	0,93+/-0,31	30	1,05+/-0,36	0,199
25	14	1,26+/-0,42	7	1,08+/-0,16	0,305
27	2	1,18+/-0,11	1	1,14	0,782
Alle	63	0,95+/-0,38	63	0,95+/-0,33	0,983

Tabelle 7 mittlere Druckgradienten im early-Follow-up in mmHg

Größe	Mosaic		Perimount		p-Wert
	N	Mittelwert +/-SA <sup>b</sup>	N	Mittelwert +/-SA <sup>b</sup>	
19	3	22,0+/-4,5	4	12,6+/-7,5	0,117
21	17	14,8+/-6,3	24	11,5+/-3,8	0,045*
23	27	14,2+/-4,9	30	9,5+/-3,5	0,000*
25	14	12,2+/-5,8	7	13,7+/-4,4	0,561
27	2	10,5+/-0,7	1	9,4	0,441
Alle	63	14,2+/-5,7	63	10,9+/-4,2	0,000*

a)t-Test für unabhängige Stichproben

b)SA = mittlere Standardabweichung

\* für p-Wert kleiner 0,05

### 3.3. Hämodynamische Ergebnisse im late-Follow-up

#### 3.3.1. Ergebnisse in Ruhe

Die Patienten wurden nach 287,88 Tagen (+/- 169) in der Perimount<sup>®</sup>-Gruppe und nach 284,24 Tagen (+/- 136,99) in der Mosaic<sup>®</sup>-Gruppe zur letzten Follow-up-Untersuchung einbestellt (p = 0,88).

Die Ergebnisse der transthorakalen Ruheeckokardiografie bezüglich der Klappenöffnungsflächen EOA und deren Indices sind in den Tabellen 8, 9 und 10 abgebildet.

In dieser Tabelle lassen sich die signifikanten Unterschiede der Klappenöffnungsflächen, wie im early-Follow-up, nicht mehr nachweisen. Doch noch immer ist die Klappenöffnungsfläche in der Gruppe der Perimount<sup>®</sup>-Klappe tendenziell größer als in der Mosaic<sup>®</sup>-Gruppe. Die mittleren Druckgradienten sind für die Größen 21 und 23 weiterhin in der Perimount<sup>®</sup>-Gruppe signifikant niedriger, ebenso gesamt.

**Tabelle 8** EOA im late-Follow-up in Ruhe in cm

Größe	Mosaic		Perimount		p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mittelwert +/-SA <sup>b</sup>	N	Mittelwert +/-SA <sup>b</sup>	
19	2	0,74+/-0,29	3	0,92+/-0,37	
21	13	1,17+/-0,26	15	1,39+/-0,39	0,12
23	22	1,54+/-0,51	23	1,71+/-0,33	0,64
25	10	1,93+/-0,42	5	1,76+/-0,40	0,43
27	2	2,14+/-0,71	0		
Alle	50	1,51+/-0,53	46	1,56+/-0,41	0,89

**Tabelle 9** EOA-Index im late-Follow-up in Ruhe in  $\text{cm/m}^2$ 

Größe	Mosaic		Perimount		p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mittelwert +/- SA <sup>b</sup>	N	Mittelwert +/- SA <sup>b</sup>	
19	2	0,45 +/- 16	3	0,58 +/- 0,047	
21	13	0,69 +/- 17	15	0,82 +/- 0,25	0,12
23	22	0,88 +/- 0,33	23	0,92 +/- 0,22	0,64
25	10	1,05 +/- 0,30	5	0,93 +/- 0,25	0,43
27	2	1,16 +/- 0,37	0		
Alle	49	1,51 +/- 0,53	46	0,87 +/- 0,254	0,89

**Tabelle 10** mittlere Druckgradienten im late-Follow-up in Ruhe in mmHg

Größe	Mosaic		Perimount		p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mittelwert +/- SA <sup>b</sup>	N	Mittelwert +/- SA <sup>b</sup>	
19	2	26,23 +/- 8,02	3	17,89 +/- 3,74	
21	13	14,88 +/- 4,52	15	11,19 +/- 3,47	0,021*
23	22	13,77 +/- 4,39	23	10,86 +/- 4,34	0,03*
25	10	13,67 +/- 4,01	5	10,63 +/- 2,06	0,14
27	2	11,65 +/- 1,95	0		
Alle	49	14,46 +/- 5,48	46	11,39 +/- 4,12	0,0015*

a) t-Test für unabhängige Stichproben

b) SA = mittlere Standardabweichung

\* für p-Wert kleiner 0,05

### 3.3.2. Ergebnisse unter Belastung

Wie im Methodenteil erläutert, wurden die Patienten nach der Ruheeckokardiografie gebeten, sich maximal über die entsprechenden Stufen zu belasten.

**Tabelle 11** mittlerer Druckgradient nach zwei Minuten Belastung mit 25 Watt in mmHg

a) t-Test für unabhängige Stichproben

b) SA = mittlere Standardabweichung

\* für p-Wert kleiner 0,05

Größe	Mosaic		Perimount		p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mittelwert +/-SA <sup>b</sup>	N	Mittelwert +/-SA <sup>b</sup>	
19	2	28,39+/-8,99	3	20,71+/-7,50	0,27
21	13	19,43+/-6,43	14	12,47+/-1,94	0,00068*
23	22	17,10+/-4,75	22	13,18+/-3,47	0,0032*
25	10	17,11+/-5,26	5	13,00+/-4,98	0,13
27	2	13,62+/-0,57	0		
Alle	49	18,03+/-5,79	44	13,45+/-3,57	0,000017*

**Tabelle 12** mittlerer Druckgradient nach zwei Minuten Belastung mit 50 Watt in mmHg

Größe	Mosaic		Perimount		p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mittelwert +/- SA <sup>b</sup>	N	Mittelwert +/- SA <sup>b</sup>	
19	1	18,77+/-0	2	26,4+/-2,40	0,23
21	12	22,52+/-5,60	13	15,34+/-2,20	0,00052*
23	20	22,50+/-5,41	18	16,98+/-3,55	0,00076*
25	10	19,56+/-5,80	5	13,65+/-3,81	0,06
27	2	16,52+/-0,73	0		
Alle	45	21,53+/-5,60	38	16,49+/-4,00	0,0000014*

**Tabelle 13** mittlerer Druckgradient nach zwei Minuten Belastung mit 75 Watt in mmHg

Größe	Mosaic		Perimount		p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mittelwert +/- SA <sup>b</sup>	N	Mittelwert +/- SA <sup>b</sup>	
19	0		0		
21	1	25,10+/-0	3	17,43+/-3,50	0,19
23	10	25,72+/-5,55	9	22,11+/-6,52	0,21
25	6	20,15+/-8,03	4	17,54+/-4,77	0,8
27	2	17,22+/-4,00	0		
Alle	19	23,04+/-6,7	16	20,09+/-5,87	0,18

Wie aus den Tabellen zu entnehmen ist, sind die Werte der mittleren Druckgradienten bei 25 und 50 Watt Belastung für die Klappengrößen 21 und 23 in der Rinderperikardgruppe signifikant niedriger.

Nicht alle Patienten konnten mit 50 Watt bzw. 75 Watt belastet werden, sodass in beiden Gruppen keine Werte für die Größen 19 bei 75 Watt zu erheben waren. Hauptgrund dafür waren entsprechende Grunderkrankungen (HCCA, Polycythämia vera, Z. n. Apoplex). Andere Patienten konnten nicht voll belastet werden, da degenerative Erkrankungen, wie Arthrose oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit Ursache des vorzeitigen Abbruchs waren. Des Weiteren war ein Blutdruckwert diastolisch höher als 110 mmHg unter Belastung ein Abbruchkriterium. Ein Patient mit bekannter pulmonaler Hypertonie, bei fortgeschrittener COPD, brach vorzeitig wegen Dyspnoe ab. Wegen Schwindel, Arrhythmien, AP oder anderer Hinweise auf Ischämien bzw. Klappenversagen wurde nicht abgebrochen.

**Tabelle 14** Abbruchkriterien

	<b>Mosaic</b>	<b>Perimount</b>
Chronisch degenerative Skeletterkrankungen	22,6 %	16,5 %
PaVK	9,7 %	11,1 %
Muskuläre Erschöpfung	61,2 %	60,0 %
Hypertension (systolisch > 190mmHg/diastolisch > 110 mmHg)	3,3 %	13,3 %
Dyspnoe bei COPD	3,2 %	0

### 3.3.3. Ergebnisse unter Belastung in Bezug auf das Schlagvolumen und Relation zum Aortenannulus

Wir setzten die Stressergebnisse zum Schlagvolumen in Relation, da die Auswurfraction (Schlagvolumen x Herzfrequenz [ml/min]) zwar häufig als Referenzwert gilt, doch besonders ältere Menschen ihre Auswurfleistung lediglich durch Anheben der Herzfrequenz erhöhen. Das Schlagvolumen verändert sich in diesen Fällen über die einzelnen Belastungsstufen nur gering.

Das Schlagvolumen ist daher der passendere Parameter, um die Hämodynamik unter Belastung zu evaluieren {*Eichinger, Botzenhardt et al., 2005*}. Tabelle 15 zeigt Druckgradienten und Schlagvolumen in Relation zum Anulusdurchmesser, die Tabelle 16 in Relation zur „labelled valve size“. Die Abbildungen 9 und 10 zeigen die Verhältnisse der Druckgradienten und des Schlagvolumens schematisch.

Der mittlere Druckgradient errechnet sich in Bezug auf den Anulusdurchmesser als signifikant niedriger in der Perimount-Gruppe bei 21-22 mm, 23-24 mm bis 50 Watt und bei einer Anulusgröße von 21-22 mm noch bis 75 Watt. Das Schlagvolumen zeigt eine Signifikanz bei 25 Watt bei 21-22 mm Anulusdiameter.

In Bezug auf die labelled valve size zeigen sich die bereits bekannten Ergebnisse. Die Schlagvolumina unterscheiden sich gesamt und in Ruhe bei einer Klappengröße von 25.



Tabelle 15 Druckgradienten und Schlagvolumen in Relation zum Anulusdurchmesser

Annulusdurchmesser	Prothesentyp	25 Watt		50 Watt		75 Watt	
		Mittlerer Druckgradient (mmHg)	Schlag-Volumen (ml/min)	Mittlerer Druckgradient (mmHg)	Schlag-Volumen (ml/min)	Mittlerer Druckgradient (mmHg)	Schlag-Volumen (ml/min)
18-20mm	<b>Mosaic</b>	22,0±7,4	67,3±16,2	20,6±2,5	85,4±12,6	-	-
	<b>Perimount</b>	18,5±5,6	70,4±17,3	22,9±6,3	68,9±13,8	20,8	83,0
21-22mm	<b>Mosaic</b>	19,3±6,4*	84,0±21,9*	23,7±6,3*	95,5±23,4	28,5±3,0*	129±30,7
	<b>Perimount</b>	12,8±2,2*	69,7±14,2*	15,4±2,2*	81,7±13,0	16,5±2,4*	88,3±27,2
23-24mm	<b>Mosaic</b>	16,1±3,9*	84,2±15,7	20,6±4,5*	97,7±16,9	23,3±5,8	96,3±27,2
	<b>Perimount</b>	13,0±3,6*	85,7±17,4	17,1±3,7*	91,3±20,1	22,6±6,8	102,6±21,3
25-26mm	<b>Mosaic</b>	17,2±5,6	94,7±20,2	19,9±6,0	108,0±19,3	20,2±8,0	133,5±35,9
	<b>Perimount</b>	13,0±2,9	92,2±13,7	13,7±3,8	95,8±14,8	17,5±4,8	104±10,1

Tabelle 16 Druckgradienten und Schlagvolumen in Relation zur „labelled valve size“

Prothesengröße = labelled valve size	Prothesentyp	Ruhe	25 Watt		50 Watt		75 Watt		
		Mittlerer Druckgradient (mmHg)	Schlag-Volumen (ml/min)	Mittlerer Druckgradient (mmHg)	Schlag-Volumen (ml/min)	Mittlerer Druckgradient (mmHg)	Schlag-Volumen (ml/min)	Mittlerer Druckgradient (mmHg)	Schlag-Volumen (ml/min)
alle	<b>Mosaic</b>	14,5±5,0*	83,1±23,3	18,0±5,8*	84,3±20,1	21,8±5,6*	97,8±20,6	23,0±6,7	119,1±34,3*
	<b>Perimount</b>	11,4±4,1*	79,5±21,1	13,4±3,6*	79,6±17,8	16,5±4,0*	86,6±17,7	20,1±5,9	99,1±19,6*
19	<b>Mosaic</b>	26,2±8,0	54,8±15,0	28,4±9,0*	56,0±17,4	18,8	72,5	-	-
	<b>Perimount</b>	17,9±3,7	62,3±14,8	20,7±4,4	68,2±2,4	26,4±2,4*	63,5±14,4	-	-
21	<b>Mosaic</b>	14,9±4,5*	71,4±14,8	19,4±6,4*	76,5±18,3	22,5±6,0*	87,5±19,4	25,1	120,1
	<b>Perimount</b>	11,2±3,5*	70,8±21,3	12,5±1,9*	67,4±12,4	15,3±2,2*	79,2±11,7	17,4±3,5	77,8±15,6
23	<b>Mosaic</b>	13,8±4,4*	85,4±23,2	17,1±4,7*	87,0±18,8	22,6±5,4*	99,9±19,5	25,7±5,6	110,4±33,9
	<b>Perimount</b>	10,9±4,3*	88,7±20,1	13,2±3,5*	86,0±16,7	17,0±3,6*	91,9±19,1	22,1±6,5	103,9±20,4
25	<b>Mosaic</b>	13,7±4	99,1±23,2*	17,1±5,3	94,2±19,1	19,6±5,8	108,5±18,3	20,2±8,0	133,5±25,9
	<b>Perimount</b>	10,6±2,1	73,1±9,0*	13,0±2,9	92,2±13,7	13,7±3,8	95,8±14,8	17,5±4,8	104,1±10,1

Alle Werte wurden mit ± mittlere Standardabweichung angegeben; \* für p-Wert kleiner 0,05 t-Test für unabhängige Stichproben

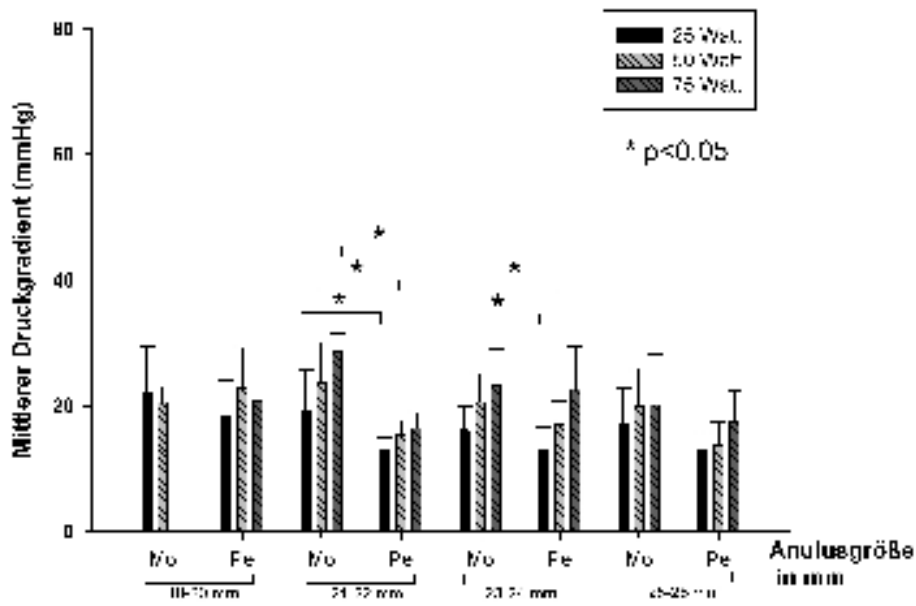


Abbildung 9 schematische Darstellung der Mittleren Druckgradienten in Bezug auf den Aortenannulus unter Belastung

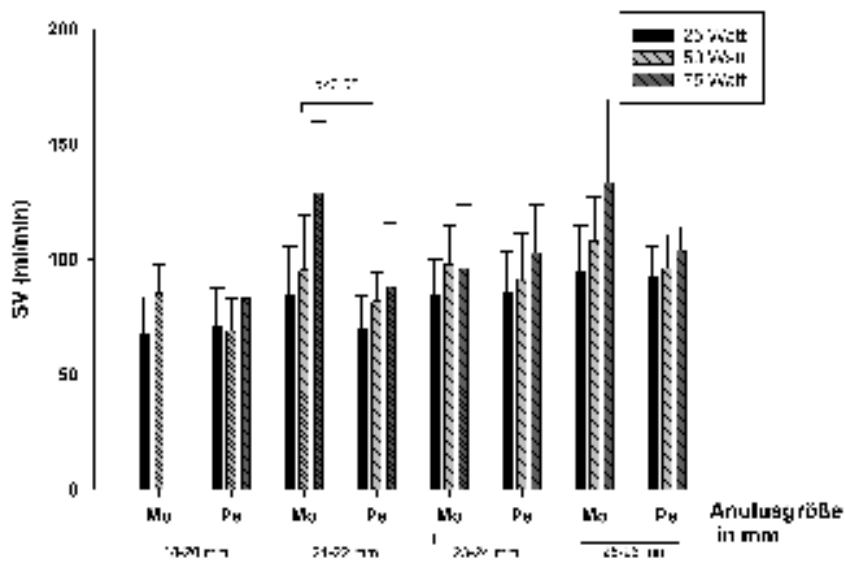


Abbildung 10 schematische Darstellung der Schlagvolumina in Bezug auf den Aortenannulus unter Belastung

### 3.4. Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie

Allgemein bekannt ist, dass die linksventrikuläre Hypertrophie nach Klappenersatz wieder rückläufig ist, wenn die Normalisierung der Druckverhältnisse wieder eintritt. Das wurde jeweils für beide Klappen in verschiedenen Studien bewiesen {Khan, Siegel et al., 2000} {Eichinger, Botzenhardt et al., 2002}. Das war auch in unserer Studie der Fall. Doch konnte hierbei keine Signifikanz zwischen den beiden Gruppen im Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie nachgewiesen werden (siehe Tabelle 17). Die Verkürzungsfractionen waren ebenfalls ohne signifikante Unterschiede.

**Tabelle 17** linksventrikuläre Dimensionen im late-Follow-up

	<b>MOSAIC</b>	<b>PERIMOUNT</b>	<b>p-Wert</b>
End-diastol. Dimension (mm)	<b>44,6+/-7,0</b>	<b>44,5+/-10,0</b>	<b>0,944</b>
End-systol. Dimension (mm)	<b>33,6+/-8,2</b>	<b>33,3+/-9,7</b>	<b>0,843</b>
Septum end-diastolisch (mm)	<b>11,4+/-2,9</b>	<b>11,9+/-2,2</b>	<b>0,402</b>
Hinterwand end-diastolisch (mm)	<b>12,4+/-2,3</b>	<b>11,9+/-2,4</b>	<b>0,278</b>
Linksventrikuläre Masse (g)	<b>256,0+/-107,4</b>	<b>250,7+/-99,9</b>	<b>0,803</b>
Index Linksventrikuläre Masse (g)	<b>142,3+/-55,8</b>	<b>136,2+/-50,1</b>	<b>0,592</b>
Verkürzungsfraction in %	<b>24,9+/-11,1</b>	<b>25,8+/-9,7</b>	<b>0,696</b>

### 3.5. Die effektive Klappenöffnungsflächenfraktion (E-OF)

Ein Ziel des Aortenklappenersatzes ist eine maximale Klappenöffnungsfläche bei vorgegebenem Aortenannulus. Um zu vergleichen, ob dieses Ziel in den Prothesengruppen verwirklicht wurde, ermittelten wir einen neuen Quotienten für beide Gruppen, unabhängig von der vom Hersteller angegebenen Größe.

Die Aortenannulusfläche (PAF) wird mithilfe der Kreisformel errechnet (in Annahme, der Aortenannulus wäre idealerweise kreisförmig und prä- und postoperativ konstant) und mit dem intraoperativ mittels Hegarstift gemessenen Annulusdiameter multipliziert. Die effektive Klappenöffnungsfläche wurde mittels Echokardiografie gewonnen.

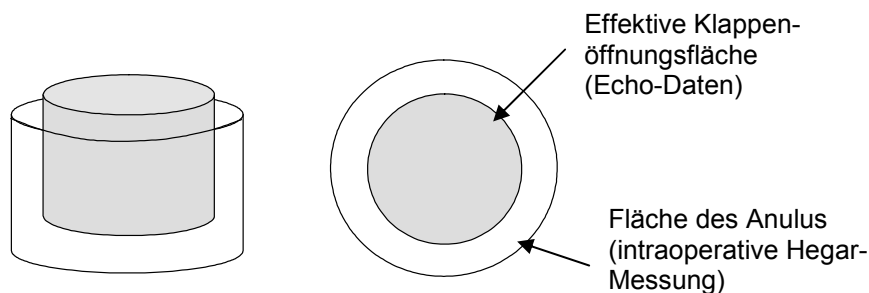
$$PAF = r^2 \cdot \pi;$$

$$PAF = \text{Patientenannulusfläche} \\ = 1/2 \text{ Aortenannulusdiameter}$$

**Effektive Klappenöffnungsflächenfraktion (EOF):**

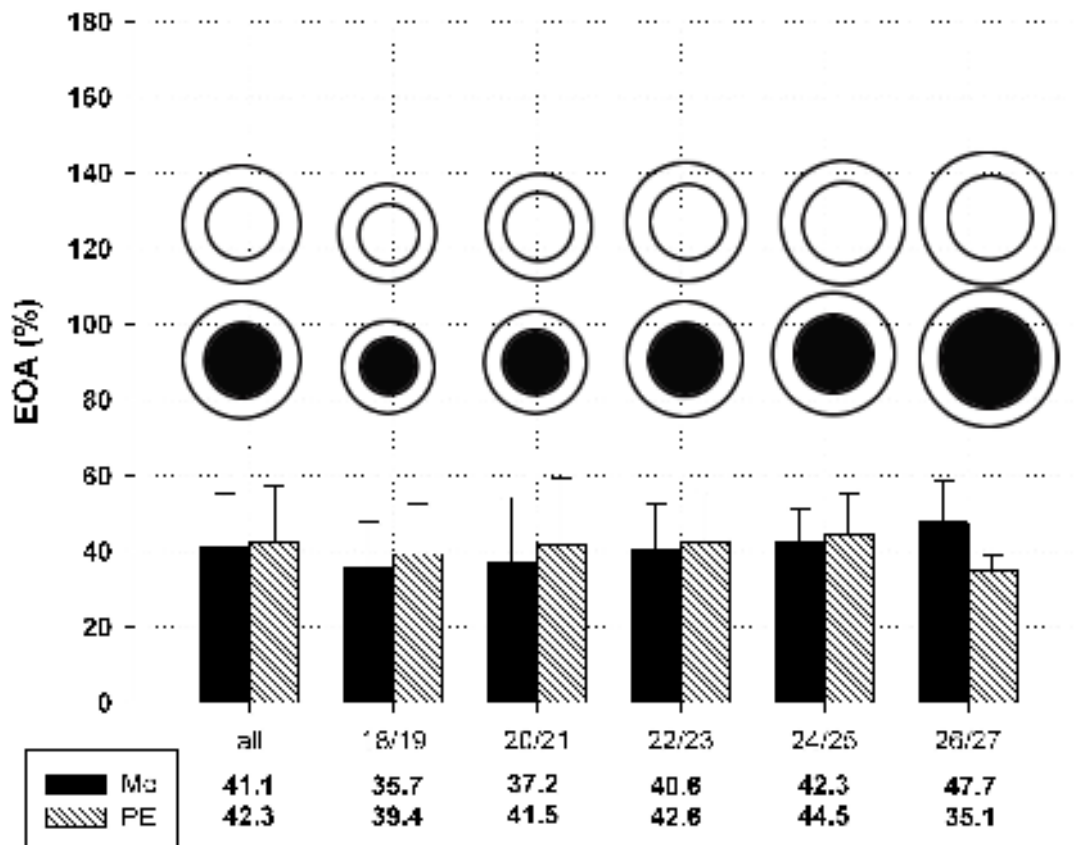
$$EOF = EOA/PAF$$

Die effektive Klappenöffnungsfraktion zeigte in unserer Studie keine signifikanten Ergebnisse. Die Vergleichsgröße eignet sich für Vergleiche der Klappenöffnungsfläche aller Prothesentypen, unabhängig von Material und Position im Anulus.



**Abbildung 11** zeigt schematisch das Verhältnis von effektiver Klappenöffnungsfläche und Fläche des intraoperativ gemessenen anatomischen Aortenannulus.

Dividiert man die jeweiligen Klappenöffnungsflächen durch die entsprechenden Patientenanulusflächen, bekommt man ein Ergebnis in Prozent, das die tatsächlich für den Blutfluss nutzbare Durchflussfläche angibt. Doch ergaben sich im Vergleich Mosaic<sup>®</sup>- zu Perimount<sup>®</sup>-Prothese keine signifikanten Ergebnisse. Die folgende Abbildung soll zeigen, wie sich der neue Quotient auf die Aortenanulusfläche (in %) auswirkt. Die eingezeichneten Kreise zeigen die EOA in der Aortenanulusebene.



**Abbildung 12** Quotient der effektiven Klappenöffnungsfläche in Bezug auf die Aortenanulusfläche. Die Kreise sollen proportional die EOA im Anulus darstellen.

### 3.6. Implantation einer größeren Klappe (Upsizing)

Upsizing beschreibt die Möglichkeit der Implantation einer größeren Prothese durch Veränderung der Platzierung der Klappe im Anulus.

Wie im Methodenteil erläutert, erlaubt das Mosaic-Model der Firma Medtronic eine komplette supraanuläre Platzierung (vom Hersteller Supra-X-Positionierung genannt). Das heißt bei einem Anulus von 20 mm könnte durch die komplett supraanuläre Position theoretisch eine Klappe der Größe 21 anstatt einer Klappe der Größe 19 implantiert werden, wenn die anatomischen Gegebenheiten das erlauben. Das nennt man Upsizing. Dies war, in Relation zum Anulusdiameter, bei 28,4 % der implantierten Mosaic-Klappen möglich, dagegen nur in 8,3 % der Fälle bei Implantation einer Perimount-Prothese.

**Tabelle 18** zeigt die Häufigkeit eines Upsizings in den einzelnen Gruppen (aus Eichinger et al. *The effective orifice Area/Patient Aortic Annulus Area Ratio: A Better Way to Compare Different Bioprotheses? A Prospective Randomized Comparison of the Mosaic and Perimount Bioprotheses in Aortic Position. J of Heart Valve Dis 2004; 13: 382-389*)

Verhältnis von Klappengröße zu Anulusdurchmesser	Mosaic	Perimount
>	28,4%	8,3%
=	38,8%	54,2%
<	32,8%	37,5%

### 3.7. Messwerte der Klappendimensionen in Standard-einheiten (mm)

Die Klappengrößen werden vom Hersteller ohne standardisierte Größeneinheit angegeben.

Die intraoperativ gemessenen Anulusdurchmesser lagen bei der Mosaic<sup>®</sup>-Gruppe bei 22,8 mm, bei der Perimount<sup>®</sup>-Gruppe bei 22,6 mm. Die durchschnittlich implantierten Klappengrößen, wie vom Hersteller angegeben, zeigen einen signifikanten Unterschied zugunsten der Mosaic<sup>®</sup>-Klappe: Mosaic: 22,8

und Perimount<sup>®</sup>-Klappe 22,3. Somit konnte häufiger eine größere Mosaic<sup>®</sup>-Klappe implantiert werden. Des Weiteren zeigte ein t-Test für abhängige Stichproben eine Signifikanz zwischen der mittleren implantierten Herstellergröße (22,3) und dem mittleren intraoperativ gemessenen Aortenannulusdurchmesser (22,6 mm) in der Perimount<sup>®</sup>-Gruppe. Die Mosaic<sup>®</sup>-Klappe zeigt keinen signifikanten Unterschied hierzu (mittlere Herstellergröße und mittlerer Annulusdurchmesser lagen beide bei 22,8 mm; siehe auch Methodenteil).

Das bedeutet, dass Sizer und tatsächliche normierte Messung in der Mosaic<sup>®</sup>-Gruppe häufiger übereinstimmten als in der Perimount<sup>®</sup>-Gruppe.

Die Mosaic<sup>®</sup>-Prothese imponiert als die größere Klappe, jedoch zeigen ihre geometrischen Maße keinen signifikanten Unterschied zur Perimount<sup>®</sup>-Klappe. Die von den Herstellern angegebenen Größen sind irreführend und können zur Implantation der vermeintlich größeren Mosaic<sup>®</sup>-Prothese verleiten.

### **3.8. Patientenbezogenes Mismatch (PPM)**

Ein sogenanntes Patienten-Mismatch liegt vor, wenn die Klappenöffnungsfläche (EOA) in Korrelation zur Patientenkörperoberfläche (BSA) weniger als 0,85 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> beträgt *{Blais 2003}*. In beiden Gruppen stieg der EOA/BSA-Quotient mit der Größe der Klappe und erbrachte keine signifikanten Werte. In der nächsten Tabelle kann die Verteilung des Patienten-Mismatches in unserer Studie abgelesen werden. Ein Mismatch tritt allgemein, so auch in unserer Studie, bei kleinen Klappengrößen (19) auf.

**Tabelle 19** zeigt die Häufigkeiten des Patienten-Prothesen-Mismatches

<b>Patienten-Prothesen-Mismatch</b>				
<b>Größe</b>	<b>Typ</b>	<b>Kein Mismatch (EOAI &lt; 0,85 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Moderates Mismatch (EOAI ≤ 0,85 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Starkes Mismatch (EOAI ≤ 0,65 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)</b>
19	Mosaic	0%	0%	100%
	Perimount	0%	0%	100%
21	Mosaic	15,4%	38,5%	46,2%
	Perimount	40,0%	20,0%	40,0%
23	Mosaic	40,9%	35,4%	22,7%
	Perimount	56,5%	30,4%	13,0%
25	Mosaic	70,0%	20,0%	10,0%
	Perimount	60,0%	20,0%	20,0%

Es gibt in dieser Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen Mosaic<sup>®</sup>- und Perimount<sup>®</sup>- Prothese bezüglich des Auftretens eines Mismatches.



## 4. DISKUSSION

### 4.1. Die Stressechokardiografie zur Evaluation der Prothesenfunktion

Dass sich die transthorakale Ruheechokardiografie zur Evaluation von linksventrikulären Dimensionen und Klappenfunktion eignet, bewiesen bereits Studien aus den 70er- und 80er-Jahren *{Devereux, Alonso et al., 1986}* *{Devereux, Reichel, 1977}* *{Williams, Labovitz, 1985}*. Zur Bestimmung von Druckgradienten gilt allgemein die Echokardiografie als nicht-invasive Methode der Wahl.

Zur genaueren Prüfung der Klappenfunktion im Besonderen scheint die Stressechokardiografie eine angemessene Methode zu sein, welche aktuell vielfach Anwendung findet *{Wang, Jaggars et al., 2003}* *{Guenzinger, Eichinger et al., 2005}* *{Blais, Burwash et al., 2006}*. Die Stressechokardiografie und andere bildgebende Verfahren mit kombinierter Ruhe- und Belastungsuntersuchung, wie bei der Magnetresonanztomografie oder der Myokardszintigrafie, sind seit Langem fester Bestandteil von Leitlinien in der Ischämiediagnostik. Sie geben valide Aussagen und erlauben Differenzialdiagnosen im Rahmen von peripheren Beschwerden oder Dyspnoe.

Unter den verschiedenen Belastungsformen hat sich die Fahrradergometrie als eine besonders sichere und aussagekräftige Belastung bewährt *{Pingitore, Picano et al., 1999}* *{Lowenstein, 2006}*, daher haben wir sie für unserer Studie gewählt. Durch die Fahrradergometrie kommt es zu einer physiologischen Belastung des Körpers. Der Untersucher bekommt ein reelles Bild über den Gesamtzustand des Patienten und sie erlaubt eine genauere Klassifizierung (z. B. NYHA-Klassifikation).

Leider sind nicht alle Patienten ergometrisch zu belasten, da eine Reihe von Grunderkrankungen wie Arthrose oder eine periphere Verschlusskrankheit der Beine dies nicht möglich machen.

Im Rahmen unserer Fragestellung stand nicht die klassische Ischämiediagnostik im Vordergrund mit Evaluation der Wandbewegung, sondern die Beurteilung

möglicher Veränderung der Hämodynamik unter gesteigertem Herzzeit- und erhöhtem Schlagvolumen {Eichinger et al., 2005}.

## 4.2. Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie

Bevor ein stenosiertes Aortenklappenvitium symptomatisch wird, kommt es zu adaptiven Veränderungen des linksventrikulären Myokards. Um trotz der erhöhten Nachlast ein reguläres Herzzeitvolumen aufrechtzuerhalten, nehmen der linksventrikuläre systolische Druck und die Herzfrequenz zu und es kommt zur konzentrischen Hypertrophie. Eines der Hauptziele des Klappenersatzes ist daher die Aufhebung des hohen Druckgradienten und damit die Regression des linksventrikulären Myokards {Khan, Siegel et al., 2000}. Wie aus dem Ergebnis teil zu entnehmen ist, zeigt sich nach Implantation der Prothesen in den jeweiligen Gruppen ein Rückgang der linksventrikulären Masse. Der Grad der linksventrikulären Hypertrophie gilt als Prognosefaktor für das Auftreten von Komplikationen und das Überleben nach Aortenklappenersatz {Bikkina, Levy et al., 1994} {Birkmeyer, Birkmeyer et al., 2000}. Liao et al. halten die linksventrikuläre Hypertrophie sogar für den stärksten Überlebensindikator {Liao et al., 1995}.

Eine Signifikanz der Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie in unserer Studie konnte nur für die Klappen 23 in der Rinderperikard-Gruppe und für die Größe 25 in der Schweineklappen-Gruppe nachgewiesen werden. Bezüglich der absoluten linksventrikulären Massenabnahme der Gruppen zueinander konnte kein signifikanter Unterschied berechnet werden. Legt man den Index der linksventrikulären Masse für Frauen auf  $\leq 100 \text{ g/m}^2$  und für Männer  $\leq 130 \text{ g/m}^2$  als normal fest {Tasca, Brunelli et al., 2003}, lagen 34,9 % unserer Patienten darüber. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit anderen Studien {Khan, Siegel et al., 2000} {De Paulis, Sommariva et al., 1998}. Der Grund für die nur inkomplette Regression der linksventrikulären Masse (LV-Masse) liegt häufig in Grunderkrankungen wie persistierender Bluthochdruck, Veranlagung {Dellgren, Eriksson et al., 1999} und an einem generell häufig verbleibenden Druckgradienten an der Klappe, wie bereits in der Einleitung beschrieben {Yoganathan, 1986}.

Bei Patienten mit Aortenstenose ist präoperativ die LV-Masse häufig erhöht. Der Umfang des absoluten Rückgangs des LV-Massen-Index korreliert daher eng mit dem präoperativen LV-Massen-Index *{Dell Rizzo, 2006}*. In unserer Studie ergab sich ein Korrelationskoeffizient  $r = 0,74$  ( $r^2 = 0,55$ ,  $p$  kleiner 0,01). Somit liegen unsere Ergebnisse im Rahmen der bereits bekannten Studien und zeigen für die einzelnen Klappentypen einen Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie, welcher jedoch nicht signifikant ist, wenn man die Prothesentypen miteinander vergleicht. Unter Umständen ergäbe sich ein signifikanter Unterschied, wenn zur Bestimmung der linksventrikulären Masse eine Evaluation mittels Magnetresonanztomografie durchführt würde, welche diesbezüglich aktuell als Goldstandard gilt.

### **4.3. Vergleich der Hämodynamik**

#### **4.3.1. Klappenöffnungsfläche (EOA) und Klappenöffnungsfläche in Bezug auf die Körperoberfläche (EOA-Index)**

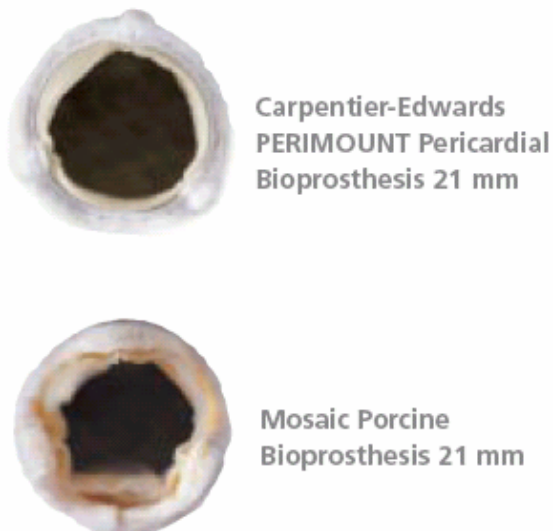
Die Klappenöffnungsfläche ist der Hauptparameter zur Verringerung der linksventrikulären Drücke nach Aortenklappenersatz, denn je größer die Fläche, durch die das Blut fließen kann, desto niedriger der Druck an der Klappe und um so geringer die Belastung der Herzhöhlen. Die Klappenöffnungsfläche kann valide mittels Dopplersonografie ermittelt werden, auch bei niedrigen transvalvulären Flüssen *{Kadem, Rieu et al., 2006}*.

In unserer Studie untersuchten wir die Druckgradienten wie auch die EOA der Patienten in Ruhe und Belastung, da in vivo die EOA sich abhängig von körperlicher Aktivität, Schlagvolumen, Blutdruck usw. ändert. Ein Vergleich zwischen Ruhe und Belastung ist daher sensitiver *{Gillinov, 2003}*.

Im early-Follow -up unserer Studie zeigt sich eine signifikant größere Klappenöffnungsfläche für die Perimount-Klappe 23, wohingegen die EOA-Indices keine relevanten Unterschiede aufzeigten. Dieses Ergebnis konnte für das late-Follow-up nicht mehr gezeigt werden. Allerdings zeigt sich ein Trend, dass die Perimount-Klappe auch hier leicht größere Öffnungsflächen aufweist als die Mosaic-Klappe. Warum dieser Unterschied besteht, mag an der Konstruktion

liegen. Marques et al. testeten in einem In-vitro-Versuch die hydrodynamischen Eigenschaften porciner und boviner Bioprothesen und konnten für die Perimount-Prothese ebenfalls in allen Größen eine Klappenöffnungsfläche berechnen, die über der zu vergleichender Prothesen lag {Marques, 2001}. Der Grund wurde auch in dieser Studie im Design gesucht: Die Hydrodynamik von gesten-ten Klappen ist abhängig von Geometrie und Stentmaterial. Allgemein bedingt ein flexibler Stent eine größere EOA als ein starrer, besonders während der Öffnungsphase der Klappe. Darüber hinaus erlauben diese Stents den Einbau von kürzeren Klappensegeln und bedingen einen geringeren Strömungswiderstand. Dadurch dass die Mosaic-Prothese aus Originalsegeln der Schweineklappen besteht, bestimmen die Segel die Konstruktion. Die Segel der Perimount-Klappe sind aus Rinderperikard „maßgeschneidert“ und am flexiblen Rahmen (Stent) fixiert. Der Rahmen des Mosaic-Modells ist ebenfalls flexibel, doch haben die Schweineklappensegel biologisch bedingt kleine Muskelvorsprünge, die in den Ausflusstrakt hineinreichen und den Blutstrom behindern.

*In Vitro Orifice Area at  
Maximum Opening*



**Abbildung 13** zeigt die beiden Bioprothesen in maximaler Öffnung in vitro (Abb. aus Perimount Informationsmaterial). Deutlich zu sehen sind die Muskelvorsprünge an der Schweineklappe, die in den linksventrikulären Ausflusstrakt hineinreichen.

Die Konstruktionsvorteile der Perimount-Klappe gewährleisten vermutlich bessere Flusseigenschaften und größere Klappenöffnungsflächen (EOA), welche sich in unserer Studie (in vivo) unter Ruhe- und Belastungsbedingungen reproduzieren lassen. Auch klinische Studien konnten nachweisen, dass wenn es um Prothesenfehlfunktion der Perimount-Klappe geht, degenerativ kalzifizierende Prozesse das Versagen bedingen und lediglich selten das Prothesendesign {Roselli, 2006}.

### 4.3.2. Druckgradienten

Da zu wenige Patienten in der Gruppe 19 waren, konnten hier keine Vergleiche in der Stressechokardiografie vorgenommen werden. In Ruhe zeichnet sich ein signifikant niedrigerer mittlerer Druckgradient für die Perimount-Prothese in der Gruppe 21 ( $p = 0,022$ ) und 23 ( $p = 0,031$ ) ab. Für die übrigen Größen ergaben sich keinerlei signifikante Resultate, doch als Trend zeigt auch hier die Perimount-Klappe kleinere Druckgradienten. Unter Belastung zeigen sich ebenso signifikante Ergebnisse bei 25 Watt ( $p_{21} = 0,0006$  und  $p_{23} = 0,002$ ) und 50 Watt ( $p_{21} = 0,0005$  und  $p_{23} = 0,0007$ ). Insgesamt zeichnet sich ab, dass die Perimount-Klappe die hämodynamisch überlegene Klappe sein könnte. Bleibt zu erwähnen, dass die Druckgradienten, wie im Methodenteil erläutert, mit der modifizierten Bernoulli-Formel errechnet wurden und der CW-Doppler echokardiografisch genau den Druckgradienten im linken Ausflusstrakt messen kann {Currie, Hagler et al., 1986}.

Darüber hinaus stellten wir fest, dass es geeigneter scheint, die Stressergebnisse zum Schlagvolumen in Relation zu setzen, da die Auswurffraktion (Schlagvolumen x Herzfrequenz [ml/min]) zwar häufig als Referenzwert gilt, doch besonders ältere Menschen ihre Auswurfleistung durch Anheben der Herzfrequenz erhöhen, nicht durch eine Steigerung des Schlagvolumens. Somit könnte es sein, dass das Schlagvolumen der entscheidende Parameter ist, um Belastungswerte besser hämodynamisch zu evaluieren {Eichinger, Botzenhardt et al., 2005}.

## 4.4. Bedeutung der Klappengröße bezogen auf Größenangabe durch den Hersteller (Labelling) und Patienten-Prothesen-Mismatch (PPM)

### 4.4.1. Patienten-Prothesen-Mismatch (PPM)

In Anlehnung an das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz ist der mittlere systolische Druckgradient umso geringer, je größer der Prothesen(innen)durchmesser ist. Die Größe der zu implantierenden Klappe wird in erster Linie durch die anatomischen Gegebenheiten vorgegeben. Es ist möglich, durch Inzision des Anulus und Patch-Implantation den Anulusdurchmesser zu vergrößern (Aortic-Root-Enlargement). Alternativ kann das Problem mit Stentless-Klappen (Xenograft und Homograft) umgangen werden *{Kon, Cordell et al., 1999} {Petracek 2002}*, da in diesem Fall Klappe samt Aortenwurzel erneuert wird und kein Stentring den Innendurchmesser verschmälert.

Die Inzidenz eines PPM nach Aortenklappenersatz mit einer gestenteten Bioprothese liegt in einer Größenordnung von 20 %-70 % *{Pibarot et al., 1998}*.

Wir haben das Mismatch, in Korrelation mit anderen Studien, ab einem Klappenöffnungsflächenindex (EOAI) von kleiner  $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  (moderates Mismatch) *{Rahimtola et al., 1989} {Blais, Dumesnil et al., 2003}* und schweres Mismatch mit EOAI kleiner  $0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  festgelegt. Diese Graduierung korreliert mit der Beobachtung, dass eine moderate Aortenklappenstenose bei nativen Aortenklappen einen EOAI von kleiner  $0,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  hat. In unserer Studie trat besonders in kleinen Größen (in der 19 zu 100 %) in beiden Gruppen ein Mismatch auf.

Die Bedeutung des sogenannten Mismatches wird sehr unterschiedlich bewertet und die Inzidenz hängt nicht nur von der implantierten Klappe ab, sondern auch von Größe bzw. vom Gewicht des Patienten. Die Körperoberfläche in  $\text{m}^2$  (BSA = body surface area) korreliert mit dem Körpergewicht und wird doch in der aktuellen Literatur als passender Parameter zur Berechnung des Mismatches verwendet *{Gillinov et al., 2003}*. In der letzten Zeit erscheint die klinische Relevanz des PPM umstritten. Aktuelle Studien halten den Einfluss des Mismatches auf das Outcome nach Klappenersatz für gering *{Hanayama, Christakis et al., 2002} {Koch, Khandwala et al., 2005}*. Zudem zeigen Moon et al., dass auch

das Alter und der Prothesentyp Einfluss auf das Mismatch haben. Seinen Studien zufolge hat das Mismatch bei jüngeren Patienten mit mechanischem Klappenersatz mehr Einfluss auf das Überleben als bei älteren Patienten mit mechanischem Klappenersatz. Für Patienten mit einem BSA kleiner  $1,7 \text{ m}^2$  hatte das Mismatch keinen Einfluss auf das Überleben, egal ob biologischer oder mechanischer Ersatz {Moon, Pasque et al., 2006}. Stärkeren Einfluss auf das PPM dürfte die präoperativ eingeschränkte linksventrikuläre Funktion haben. Ruel et al. berichteten, dass Patienten mit PPM und linksventrikulärer Dysfunktion ein zweifach höheres Mortalitäts-Risiko und eine geringere Regression der linksventrikulären Masse haben als Patienten ohne PPM mit linksventrikulärer Dysfunktion {Ruel et al., 2006}.

Das PPM spielt a. e. besonders in Subgruppen, wie Patienten mit präoperativ eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und bei Patienten mit kleinen implantierten Klappen, eine wichtige Rolle.

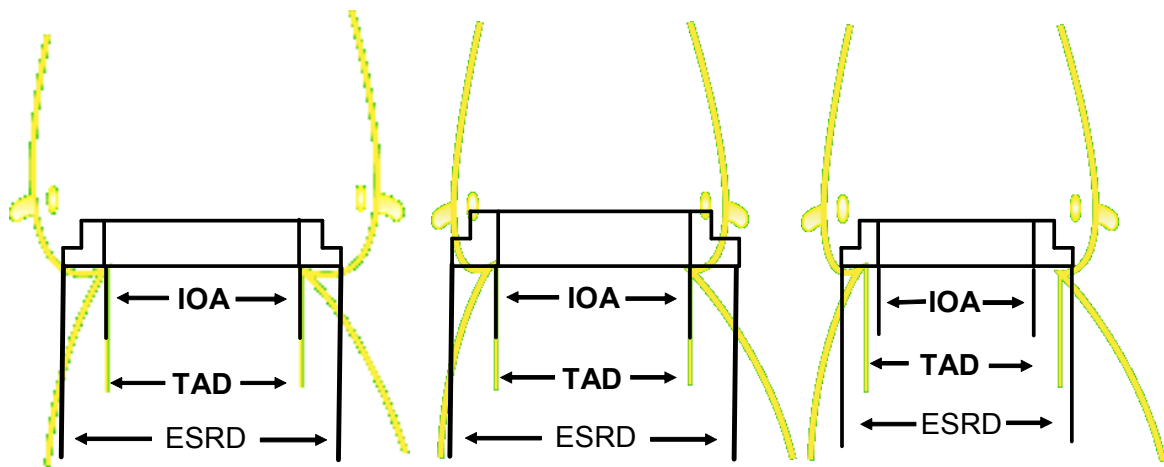
#### **4.4.2. Implantation einer größeren Klappe (Upsizing), Größenangabe durch den Hersteller (Labelling) und Bestimmung der Klappengröße (Valve sizing)**

Um dem Problem des Mismatches entgegenzutreten erlaubt die Mosaic-Prothese eine komplett supraanuläre Positionierung. Damit ist es möglich, eine größere Klappe in einen vorgegeben Anulus zu implantieren, als bei der herkömmlichen supra-intraanulären Positionierung (Upsizing).

Dieses Upsizing ist jedoch stark von den anatomischen Strukturen abhängig. Vor allem bei Patienten mit kleinem Aortenannulus kann der Durchmesser der Aorta auf Höhe der Sinus-Valsalvae sehr klein sein und eine komplett supraanuläre Bioprothese kann nicht auf dem Aortenannulus zu liegen kommen. Die nachfolgende Abbildung soll schematisch die Problematik erklären.

Die Schemazeichnung zeigt einen großen Durchmesser auf Höhe der Sinus-Valsalvae links sowie einen kleinen Durchmesser in der Mitte und rechts. Der Patientenannulus ist jeweils identisch. In einer Aorta mit einem großen Aortendurchmesser auf Höhe der Sinus-Valsalvae kann eine Prothese mit komplett supraanulärem Design implantiert werden, deren innerer Durchmesser dem des

Patientenanulus entspricht (linke Zeichnung). Falls der Aortendurchmesser bei gleicher Anulusgröße kleiner ist, kann diese Prothesengröße nicht implantiert werden (mittlere Zeichnung), was zur Folge hat, dass eine kleinere implantiert werden muss (rechte Zeichnung). In diesem Fall ist die innere Klappenöffnungsfläche kleiner als der Durchmesser des Patientenanulus, da Teile des Stents und des Nahtrings innerhalb des Anulus liegen. Damit steigt die Wahrscheinlichkeit für einen verbleibenden transvalvulären Gradienten an der Klappe.



IOA = Innere Klappenöffnungsfläche (Internal Orifice Area)

TAD = Durchmesser des Patientenanulus (Tissue Annulus Diameter)

ESRD = Äußerer Nahtring-Durchmesser (External Sewing Ring Diameter)

**Abbildung 14** Bedeutung der Anatomie der Aortenwurzel für die Implantation komplett supraannulärer Prothesen; linkes Bild: die komplett supraannuläre Prothese kommt auf der Aortenwurzel zu liegen (IOA = TAD); mittleres Bild: der Durchmesser der Aorta auf Höhe der Sinus-Valsalvae ist kleiner; rechtes Bild: bei gleichem Aortenannulusdurchmesser muss deshalb eine kleinere Prothese implantiert werden (IOA < TAD).

Ein Upsizing war in der Mosaic-Gruppe häufiger möglich (28,4 %) als in der Perimount-Gruppe (8,3 %). Es konnte dadurch jedoch nicht erwiesen werden, dass das Auftreten eines Mismatches in der Mosaic-Gruppe signifikant geringer gewesen wäre oder eine größere EOA erreicht wurde.

Mit standardisierten Messverfahren kamen wir zu dem Ergebnis, dass die Klappengrößen, wie vom Hersteller angegeben (valve-size-labelling) nicht als abso-

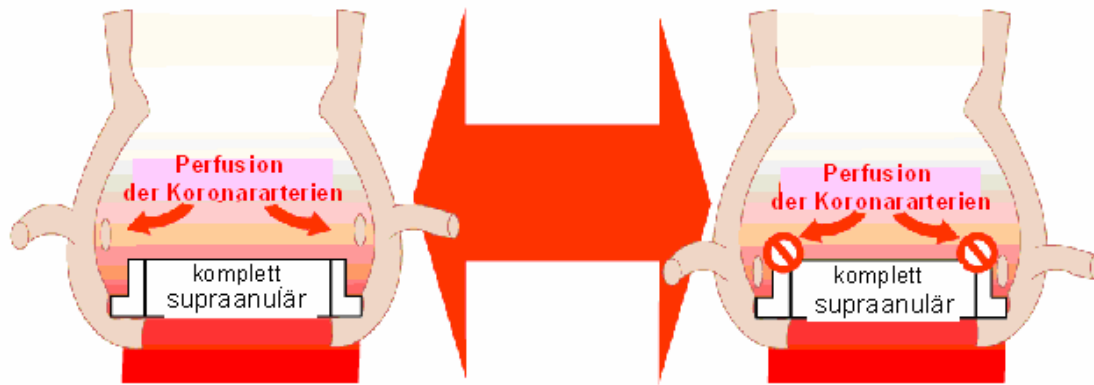


lute Größen in mm zu verstehen sind. Darüber hinaus unterscheiden sich die Protheseninnendurchmesser vom Nahtringdurchmesser.

Konkret zeigt die Mosaic-Prothese in allen Größen einen kleineren Innendurchmesser als das Perimount-Modell (siehe Methodenteil zur Übersicht der geometrischen Dimensionen der Klappen). So weist der Nahtring in den Modellen 19, 21 und 23 in der Mosaic-Gruppe kleinere Durchmesser auf, jedoch sind die Modelle 25 der beiden Hersteller gleich groß im Durchmesser. Die größeren Modelle 27 und 29 hingegen zeigen einen größeren Nahtringdurchmesser für die Mosaic-Gruppe {Eichinger, Botzenhardt et al., 2005} {Eichinger et al., 2004}. Aus den oben genannten Gründen ist zu diskutieren, ob es überhaupt sinnvoll ist, die Prothesen verschiedener Hersteller im Rahmen ihrer angegebenen Größen zu vergleichen, wie es bisher der Fall war, oder ob die Einführung einer neuen standardisierten Vergleichsgröße notwendig ist, wie bereits mehrfach in der Literatur gefordert {Christakis, Buth et al., 1998} wurde, wodurch entsprechende Unterschiede in der Geometrie der Klappe in Bezug auf den Anulus bewertet werden (siehe Kap.4.5).

#### **4.4.2.1 Einfluss der Klappenposition im Anulus**

Durch die Konstruktion der komplett supraanulären Bioprothesen sollte die einfachere Implantation der gestenteten Bioprothesen, im Vergleich zu den stentlosen Klappen, beibehalten und die Obstruktion durch Stent und Nahtring vermindert werden, indem die Bioprothese auf dem Aortenannulus zu liegen kommt. Wie bereits erwähnt, ist die komplett supraanuläre Klappenposition stark von den anatomischen Verhältnissen abhängig. Eine weitere Schwierigkeit der komplett supraanulären Positionierung besteht darin, dass die Bioprothese, besonders bei enger Aortenwurzel, relativ hoch angebracht werden muss und so die Durchblutung der Koronararterien behindern kann {Eichinger, 2005}. Eine Normalisierung der koronaren Flussreserve nach Aortenklappenersatz konnte lediglich nach Implantation von Stentless-Prothesen gezeigt werden {Bakhtiary et al., 2007}, was unter Umständen die guten Langzeit-Ergebnisse dieser Prothesentypen erklärt.



**Abbildung 15** Die Prothese kommt durch das komplett supraanuläre Design höher zu liegen und kann die Durchblutung der Koronararterien behindern.

Es bleibt zu diskutieren, ob eine komplett supraanuläre Positionierung Vorteile bringt, denn diese Überlegungen legen nahe, dass während der Operation die genaue Anatomie der Aortenwurzel ermittelt werden muss, um die Patienten zu selektieren, die von einer komplett supraanulären Prothese wirklich profitieren. In einer Studie von Wagner et al. wurde gezeigt, dass, obwohl das komplett supraanuläre Design eine optimale Funktion bei vorgegebener Anulusfläche bedingen sollte, die supra-intraanulär gelegene Perimount-Prothese niedrigere Druckgradienten aufwies als die komplett supraanulären Bioklappen Medtronic Mosaic und Sorin Soprano. Darüber hinaus zeigen sich keine signifikanten Unterschiede der effektiven Klappenöffnungsflächen {Wagner et al 2007}.

#### 4.5. Die effektive Klappenöffnungsfraktion als neue Vergleichsgröße

Im Ergebnisteil wurde bereits über die Bestimmung dieses Quotienten geschrieben. Wie bereits dargelegt, zeigen die Klappen im Innen- und Außendurchmesser sowie auf Nahring- und Segelebene unterschiedliche Messwerte. Letztendlich wichtig ist jedoch, wie viel Blut pro Zeiteinheit die Klappe überwinden kann, ohne dass sich ein relevanter Druckgradient aufbaut.

Der neue Index, die effektive Klappenöffnungsflächenfraktion (EOF), wurde entwickelt, um das Verhältnis der effektiven Klappenöffnungsfläche der Biopro-

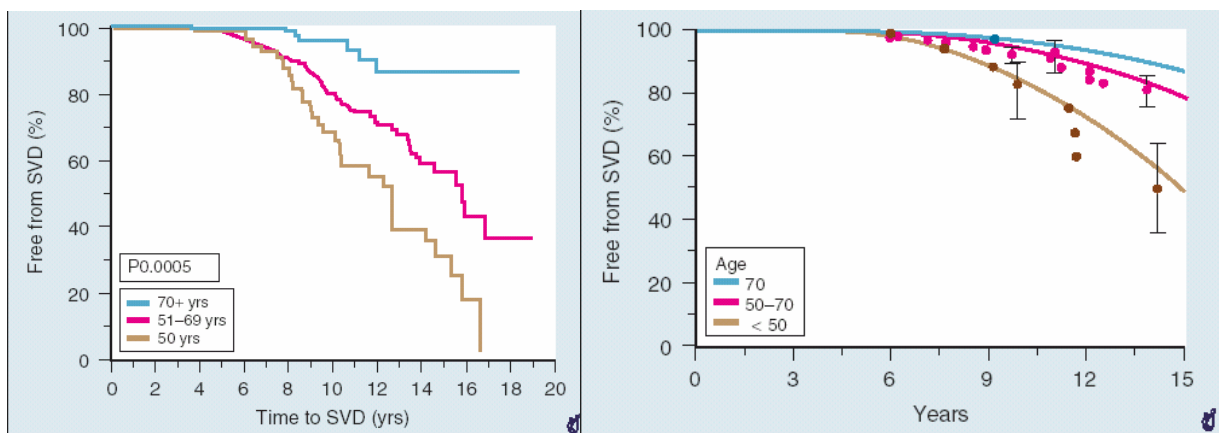
these und der theoretisch erreichbaren anatomischen Klappenöffnungsfläche anzugeben {Eichinger, Botzenhardt et al., 2004}. Der Quotient aus postoperativ echokardiografisch bestimmter Klappenöffnungsfläche und intraoperativ gemessener Anulusfläche ist ein Maß für den hämodynamischen Wirkungsgrad einer Prothese.

Die neue Größe macht es möglich, Prothesenmodelle trotz unterschiedlicher Konstruktion (z. B. gestentete vs. Stentless-Klappen) oder Position (komplett supraanuläre vs. supra-intraanuläre Position) nach Flusseigenschaften zu vergleichen {Eichinger, Botzenhardt et al., 2004}. Durch die Berücksichtigung der Hämodynamik sollte eine vom Hersteller unabhängige, auf den Patientenanulus bezogene, objektive Vergleichsmöglichkeit geschaffen werden.

Die beiden Prothesen dieser Studie zeigen zwar keinerlei Signifikanz in der effektiven Klappenöffnungsfraktion, doch tendenziell zeigt die Perimount-Klappe bessere Werte als die Mosaic-Klappe. Die Relevanz des neuen Quotienten könnte sich im Vergleich zwischen mechanischen, biologischen und gerüstfreien Prothesen abzeichnen. Hierzu sollten weitere Studien durchgeführt werden.

## 4.6. Zum Abschluss

Hauptproblem der biologischen Klappen ist, ob aus porcinem oder bovinem Material, ihre Haltbarkeit. Wie bereits beschrieben, kommt es nach etwa 8-15 Jahren zu Degenerationserscheinungen und Funktionsverlust der Klappe.



**Abbildung 16** zeigt grafisch die Zeit bis zum strukturellen Klappendefekt (SVD), bei Patienten zwischen 50 bis 70 Jahren mit porcinen Bioprothesen, in Jahren (aus Cohn LH, Collins JJ Jr, Rizzo

*RJ, et al.: Twenty-years follow up of the Hancock modified orifice porcine aortic valve. Ann Thorac Surg 66: S. 30, 1998).*

Die zeitlich begrenzte Funktionsfähigkeit ist ein Grund, weshalb biologische Klappen weit häufiger in älteren Patienten und mechanische Prothesen in jüngeren Patienten implantiert werden.



**Abbildung 17** zeigt Einriss und Perforation an den Segeln bei Klappenversagen an einer explantierten Bioprothese (aus Manabe H, Yutani C (eds): *Atlas of Valvular Heart Disease*. Singapore, Churchill Livingstone, 1998, S. 158).

Ein weiterer Grund ist das Blutungsrisiko im Rahmen einer antikoagulatorischen Therapie, welches mit zunehmendem Alter steigt, was bei der augenblicklichen Entwicklung hin zu einer immer älter werdenden Gesellschaft stetig an Bedeutung gewinnt {Palareti, Leali et al., 1996} {Fihn, Callahan et al., 1996}.

In den letzten Jahren wurde viel an Methoden zur Gewebekonsolidierung der Bio-Klappen gefeilt und inzwischen gibt es Studien, die einem direktem Vergleich, auch bei jüngeren Patienten, mit mechanischen Klappen standhalten {Sakamoto, Hashimoto et al., 2005}. Ein weiterer alternativer Klappenersatz sind Allografts. Diese Prothesen zeigen eine bessere Haltbarkeit als Xenoprothesen und bedürfen keiner Langzeitantikoagulation {Yap, Yui, 2004}. Der Vorteil der Allografts bezüglich ihrer Freiheit von strukturellen Klappendefekten konnte in Patienten zwischen 21 und 40 Jahren gezeigt werden {O'Brien, Stafford et al., 1995}. Aktuelle Studien zeigen, dass für Patienten im mittleren Lebensalter die Freiheit von strukturellen Klappendefekten bei Perikard-Klappen und Allografts sehr ähnlich ist und diesen Patienten somit eine weitere Alternative zur Verfügung steht {Smedira, Blackstone et al., 2006}.

Innerhalb der Gruppe der biologischen Herzklappenprothesen bilden die Klappen aus porcinem und bovinem Material die Vertreter, welche am häufigsten Verwendung finden. Es gibt Versuche mit anderen tierischen Spendern, wie z. B. Pferde- oder Känguruklappenmaterial, welche aktuell in klinischen Versuchen getestet werden {Grubitzsch, Linneweber et al., 2005} {Narine, Chery et al., 2005} {Doss, Martens et al., 2005}.

Unter den Xenoprothesen nimmt die Anzahl an Stentless-Prothesen in den letzten Jahren stetig zu. Diese Klappenprothesen zeigten eine gute Hämodynamik, doch im direkten Vergleich zu gestenteten Prothesen zeigen sich in den ersten Studien noch keine signifikanten Vorteile {Milano, Blanzola et al., 2001} {Christakis, Buth et al., 1998}. Eine Studie von 2006 beschreibt besonders bei Patienten mit eingeschränkter Ventrikelfunktion Vorteile von Stentless-Prothesen postoperativ. Ansonsten zeigten sich ähnlich gute hämodynamische Ergebnisse für die gestentete CE-Perimount und die Stentless Prima Plus {Ali, 2006}.

In den nächsten Jahren werden Bioprothesen für immer mehr Menschen eine Möglichkeit des Herzklappenersatzes. Im Vergleich zu den frühen Jahren des chirurgischen Herzklappenersatzes, wo eine solche Operation lediglich für schwer kranke Patienten vorgesehen war, operiert man heutzutage weniger schwere Fälle und sogar prophylaktisch asymptotische Patienten, bei stetig zunehmendem Patientenalter {Roberts, Ko et al., 2005}. Die Industrie hat sich auf diesen Trend bereits eingestellt und entwickelt stetig neue Möglichkeiten. Bei der wachsenden Anzahl an Klappenprothesentypen ist es daher von größter Wichtigkeit, dass sich die Klappenersatztherapien in unabhängigen klinischen Tests bewähren.

Nur unabhängige Vergleiche gewährleisten die neutrale Evaluation der Prothesentypen, egal welches Material und welcher Hersteller.

Diese Arbeit hat lediglich zwei biologische gestentete Prothesentypen verglichen, doch sie erlaubt neue Einblicke und war Vorlage für weitere klinische Studien {Guenzinger, Eichinger et al., 2005} {Eichinger, Botzenhardt et al., 2005} {Bleiziffer, Eichinger et al., 2005}.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser randomisierten prospektiven Studie war die Evaluation der hämodynamischen Funktionen der Bioprothesen Medtronic Mosaic<sup>®</sup> bzw. Carpentier-Edwards Perimount<sup>®</sup> in Aortenposition.

Von August 2000 bis Mai 2003 wurden 139 Patienten mit rein stenotischem oder kombiniertem Aortenvitium präoperativ randomisiert. Die Mosaic<sup>®</sup>-Bioprothese ist eine porcine Aortenklappe. Die Carpenter-Edwards-Perimount<sup>®</sup>-Bioprothese ist eine Rinderperikardklappe. 67 Patienten erhielten eine Mosaic<sup>®</sup>-Klappe, 72 eine Perimount<sup>®</sup>-Klappe. Intraoperativ wurde der Innendurchmesser des Aortenannulus mithilfe eines standardisierten Hegardilatators gemessen. Dann wurde mit dem entsprechenden Sizer der jeweiligen Herstellerfirma die endgültige Klappengröße bestimmt und die passende Klappe implantiert. Um Unterschiede bezüglich der Anulusposition der einzelnen Prothesen adäquater zu ermitteln, wurde die effektive Klappenöffnungsfraktion als neuer Index geschaffen. Die Hämodynamik der Bioprothesen wurde mittels transthorakaler Echokardiografie präoperativ, ca. 10 d postoperativ (early-Follow-up) und nach ca. 10 Monaten (late-Follow-up) ermittelt. Im late-Follow-up wurde zusätzlich eine Stressechokardiografie über die Belastungsstufen 25 bis 75 Watt durchgeführt.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission des Freistaates Bayern genehmigt und alle Patienten willigten in die Studie nach umfassender Aufklärung ein. Die statistischen Ergebnisse wurden durch t-Test für unabhängige Variablen errechnet. Das p-Niveau betrug  $< 0,05$  als statistisch signifikantes Ergebnis (in den Ergebnistabellen wurde +/- eine Standardabweichung, wenn nötig, angegeben).

Der mittlere Druckgradient, die effektive Klappenöffnungsfläche und der entsprechende Index wurden nach Klappengrößen, Anulusdurchmesser und Hersteller angeordnet. Ein signifikanter Unterschied wurde für folgende Parameter festgestellt: Die mittleren Druckgradienten für die Klappen der Größe 21 und 23 sind signifikant niedriger in der Carpentier-Edwards-Perimount<sup>®</sup>-Gruppe als in der Vergleichsgruppe der Mosaic<sup>®</sup>-Bioprothese, im early-Follow-up und im late-Follow-up sogar bis 75 Watt Belastung.

Werden die Druckgradienten nach den tatsächlich gemessenen Aortenannulusdurchmessern anstatt nach von den Herstellern vorgegebenen Größen unterteilt, zeigt sich, bezogen auf den mittleren Druckgradienten, wieder ein signifikanter Unterschied zugunsten der Perimount-Klappe in der Gruppe 21 und 23 in Ruhe- und Stressechokardiografie postoperativ, wie oben beschrieben.

Im Vergleich des intraoperativ gemessenen Aortenannulusdurchmessers und der letztendlich implantierten Klappengröße, wie durch den entsprechenden Hersteller ausgezeichnet (labelled), zeigt sich, dass in der Mosaic<sup>®</sup>-Gruppe bei 28 % der Patienten ein sogenanntes „Upsizing“ möglich war. Es war somit in der Mosaic<sup>®</sup>-Gruppe signifikant häufiger möglich, eine größere Klappe zu implantieren als ursprünglich durch Annulusdurchmesser festgestellt. Nur 8,3 % der Patienten der Perimount<sup>®</sup>-Gruppe erhielten eine größere Klappe als durch den Aortenannulusdurchmesser ermittelt. Es gibt daher eine signifikante Diskrepanz zwischen der vom Hersteller ausgezeichneten durchschnittlichen Klappengröße (22,3) und den gemessenen Aortenannulusdurchmessern (22,6 mm) in der Perimount<sup>®</sup>-Gruppe. In der Mosaic<sup>®</sup>-Gruppe gibt es keinen signifikanten Unterschied (Herstellergröße 22,8, Aortenannulusdurchmesser 22,8 mm). Die effektive Klappenöffnungsflächenfraktion erbrachte in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede. Ohne signifikanten Unterschied ist die Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophie im late-Follow-up im Vergleich der beiden Klappentypen.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Perimount<sup>®</sup>-Prothese in Aortenposition im Vergleich eine tendenziell überlegene Hämodynamik aufweist.

## 6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

MPG	Mittlerer Druckgradient (mean pressure gradient)
SV	Schlagvolumen (stroke volume)
EOA	Effektive Klappenöffnungsfläche (effective orifice area)
EOF	Effektive Klappenöffnungsflächenfraktion (effective orifice fraction)
EOAI	Effektiver Klappenöffnungsflächenindex (effective orifice area index)
PPM	Patienten-Prothesen-Mismatch
GOA	Geometrische innere Öffnungsfläche
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt (left ventricular outflow tract)
BSA	Körperoberfläche (body surface area)
TVI	Geschwindigkeitszeit-Integral (time velocity integral)
A	Fläche
IOA	Innere Öffnungsfläche (internal orifice area)
TAD	Durchmesser des Patientenanulus (Tissue Anulus Diameter)
ESRD	Äußerer Nahring-Durchmesser (External Sewing Ring Diameter)
PTCA	Perkutane transluminare coronare Angioplastie
PAP	Pulmonalarterieller Druck (pulmonal arterial pressure)
EF	Ejektionsfraktion
KHK	Koronare Herzerkrankung
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
Carotis-OP	Carotis-Operation
NYHA	New York Heart Association
mm	Millimeter
cm	Zentimeter
m	Meter
ml	Milliliter
kg	Kilogramm
min	Minute
min	Minimum



max	Maximum
PW	Gepulste Wellen (pulsed wave)
CW	Kontinuierliche Wellen (continuous wave)
N	Anzahl
STBW	Standardabweichung

## 7. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 <i>Ein- und Ausschlusskriterien</i> .....	11
Tabelle 2 <i>Präoperative Daten</i> .....	18
Tabelle 3 <i>Operative Daten</i> .....	19
Tabelle 4 <i>individuell gemessene Anulusdiameter und entsprechende Klappengrößen</i> .....	20
Tabelle 5 <i>EOA im early-Follow-up in cm<sup>2</sup></i> .....	23
Tabelle 6 <i>EOA-Index im early-Follow-up in cm/m<sup>2</sup></i> .....	23
Tabelle 7 <i>mittlere Druckgradienten im early-Follow-up in mmHg</i> .....	23
Tabelle 8 <i>EOA im late-Follow-up in Ruhe in cm<sup>2</sup></i> .....	24
Tabelle 9 <i>EOA-Index im late-Follow-up in Ruhe in cm/m<sup>2</sup></i> .....	25
Tabelle 10 <i>mittlere Druckgradienten im late-Follow-up in Ruhe in mmHg</i> .....	25
Tabelle 11 <i>mittlerer Druckgradient nach zwei Minuten Belastung mit 25 Watt in mmHg</i> .....	26
Tabelle 12 <i>mittlerer Druckgradient nach zwei Minuten Belastung mit 50 Watt in mmHg</i> .....	26
Tabelle 13 <i>mittlerer Druckgradient nach zwei Minuten Belastung mit 75 Watt in mmHg</i> .....	27
Tabelle 14 <i>Abbruchkriterien</i> .....	28
Tabelle 15 <i>Druckgradienten und Schlagvolumen in Relation zum Anulusdurchmesser</i> .....	29
Tabelle 16 <i>Druckgradienten und Schlagvolumen in Relation zur „labelled valve size“</i> .....	29
Tabelle 17 <i>linksventrikuläre Dimensionen im late-Follow-up</i> .....	31
Tabelle 18 <i>zeigt die Häufigkeit eines Upsizings in den einzelnen Gruppen (aus Eichinger et al. The effective orifice Area/Patient Aortic Annulus Area Ratio: A Better Way to Compare Different Bioprotheses? A Prospective Randomized Comparison of the Mosaic and Perimount Bioprotheses in Aortic Position. J of Heart Valve Dis 2004; 13: 382-389)</i> .....	34
Tabelle 19 <i>zeigt die Häufigkeiten des Patienten-Prothesen-Mismatches</i> .....	36

## 8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 zeigt links eine gesunde Aortenklappe und rechts eine degenerative Aortenstenose (Aus Manabe H, Yutani C (eds): Atlas of Valvular Heart Disease. Singapore, Churchill Livingstone, 1998, pp. 6 und 131). .....	2
Abbildung 2 zeigt eine Medtronic-Mosaic®-Klappe links mit Ansicht von unten und rechts seitlich mit Positionshilfe; unten sind die geometrischen Dimensionen angegeben. ....	5
Abbildung 3 zeigt eine CE-Perimount-Bioprothese für Aortenklappenersatz (aus Braunwald's Heart Disease, 7th Edition Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005. S. 1612); unten sind die geometrischen Dimensionen angegeben. ....	6
Abbildung 4 zeigt das Hegarstiftset, welches in unserer Studie verwendet wurde. ....	7
Abbildung 5 zeigt intraoperativen Situs mit Blick auf den Aortenannulus mit Hegarstift. ....	8
Abbildung 6 Intraannuläres (links), intra-supraannuläres (mittig) und komplett supraannuläres Prothesen-Design (rechts):.....	9
Abbildung 7 zeigt schematisch die verschiedenen Achsen des Schallwandlers: Position 1 stellt die parasternal lange Achse dar; 2 stellt die parasternal kurze Achse dar (Abb. aus Braunwald E. Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Elsevier Saunders Philadelphia 2005, S. 192). ....	13
Abbildung 8 zeigt links parasternal lange Achse im B-Mode (single-beam-Mode), Vierkammerblick (Abb. aus Atlas of Echocardiography <a href="http://info.med.yale.edu/intmed/cardio/echo_atlas/views/index.html">http://info.med.yale.edu/intmed/cardio/echo_atlas/views/index.html</a> ). ....	14
Abbildung 9 schematische Darstellung der Mittleren Druckgradienten in Bezug auf den Aortenannulus unter Belastung .....	30
Abbildung 10 schematische Darstellung der Schlagvolumina in Bezug auf den Aortenannulus unter Belastung .....	30
Abbildung 11 zeigt schematisch das Verhältnis von effektiver Klappenöffnungsfläche und Fläche des intraoperativ gemessenen anatomischen Aortenannulus. ....	32
Abbildung 12 Quotient der effektiven Klappenöffnungsfläche in Bezug auf die Aortenannulusfläche. Die Kreise sollen proportional die EOA im Anulus darstellen. ....	33
Abbildung 13 zeigt die beiden Bioprothesen in maximaler Öffnung in vitro (Abb. aus Perimount Informationsmaterial). Deutlich zu sehen sind die Muskelvorsprünge an der Schweineklappe, die in den linksventrikulären Ausflusstrakt hineinreichen.....	40

Abbildung 14 *Bedeutung der Anatomie der Aortenwurzel für die Implantation komplett supraanulärer Prothesen; linkes Bild: die komplett supraanuläre Prothese kommt auf der Aortenwurzel zu liegen (IOA = TAD); mittleres Bild: der Durchmesser der Aorta auf Höhe der Sinus-Valsalvae ist kleiner; rechtes Bild: bei gleichem Aortenannulusdurchmesser muss deshalb eine kleinere Prothese implantiert werden (IOA < TAD). ....* 44

Abbildung 15 *Die Prothese kommt durch das komplett supraanuläre Design höher zu liegen und kann die Durchblutung der Koronararterien behindern. ...* 46

Abbildung 16 *zeigt grafisch die Zeit bis zum strukturellen Klappendefekt (SVD), bei Patienten zwischen 50 bis 70 a mit porcinen Bioprothesen, in Jahren (aus Cohn LH, Collins JJ Jr, Rizzo RJ, et al.: Twenty-years follow up of the Hancock modified orifice porcine aortic valve. Ann Thoac Surg 66: S. 30, 1998). ....* 47

Abbildung 17 *zeigt Einriss und Perforation an den Segeln bei Klappenversagen an einer explantierten Bioprothese (aus Manabe H, Yutani C (eds): Atlas of Valvular Heart Disease. Singapore, Churchill Livingstone, 1998, S. 158). ....* 48

## 9. LITERATURVERZEICHNIS

Ali, A., J. C. Halstead, F. Caffery, L. Sharples, F. Rose, R. Coulden, E. Lee, J. Dunning, V. Argano and S. Tsui, 2006. Are stentless valves superior to modern stented valves? A prospective randomized trial: *Circulation.*, v. 114, no. 14 (1Suppl), p. 1535-1540.

Aupart, M. R., A. L. Sirinelli, F. F. Diemont, Y. A. Meurisse, X. B. Dreyfus and M.A. Marchand, 1996, The last generation of pericardial valves in the aortic position: ten-year follow-up in 589 patients: *Ann Thorac Surg.*, v. 61, no. 2, p. 615-620.

Bakhtiary, F., M. Schiemann, O. Dzemali, S. Dogan, V. Schächinger, H. Ackermann, A. Moritz and P. Kleine, 2007, Impact of patient- prosthesis mismatch and aortic valve design on coronary flow reserve after aortic valve replacement: *J Am Coll Cardiol.*, v. 20, no. 49 (7), p. 790-796.

Banburry, M. K., D. M. Cosgrove, III, J. D. Thomas, E. H. Blackstone, J. Rajeswaran, J. E. Okies and R. M. Frater, 2002, Hemodynamic stability during 17 years of Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis: *Ann Thorac Surg.*, v. 73, no. 5, p. 1460-1465.

Bikkina, M., D. Levy, J. C. Evans, M. G. Larson, E. J. Benjamin, P. A. Wolf and W. P. Castelli, 1994, Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort. The Framingham Heart Study: *JAMA.*, v. 272, no. 1, p. 33-36.

Birkmeyer, N. J., J. D. Birkmeyer, A. N. Tosteson, G. L. Grunkemeier, C. A. Marrin and G. T. O'Conner, 2000. Prosthetic valve type for patients undergoing aortic valve replacement: a decision analysis: *Ann Thorac Surg.*, v. 70, no. 6, p. 1946-1952.

Blais, C., Burwash I.G., Mundigler G., Dumesnil J.G., Loho N., Rader F., Baumgartner H., Beanlands R.S., Kadem L., Garcia D., Durand L.G. and Pi-barot P., 2006, Projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis) study: *Circulation.*, v. 113, no. 5, p. 711-721.

Bleiziffer, S., W. B. Eichinger, I. Wagner, R. Guenzinger, R. Bauernschmitt and R. Lange, 2005, The Toronto root stentless valve in the subcoronary position is hemodynamically superior to the mosaic stented completely supra-annular bioprosthesis: *J. Heart Valve Dis.*, v. 14, no. 6, p. 814-821.

Bonow R. O., B. Carabello, A.C. deLeon, L.H. Jr. Edmunds, B.J. Fedderly, M.D. Freed, W.H. Gaasch, C.R. McKay, R.A. Nishimura, P.T. O'Gara, R.A. O'Rueke, S.H. Rahimttla, J.L. Ritchie, M.D. Cheitlin, K.A. Eagle, T.J. Gardner, A.J. Garson, R.J. Gibbons, R.O. Russell, T.J. Ryan and S.C. Jr. Smith, 1998, Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association

---

Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease): *Circulation.*, v. 98, no. 18, p. 1949-1984.

Botzenhardt, F., B. Gansera, and B. M. Kemkes, 2004, 2004, Mid-term hemodynamic and clinical results of the stented porcine medtronic mosaic valve in aortic position: *Thorasc Cardioasc. Surg.*, v. 52, no. 1, p. 34-41.

Braunwald, E., D. P. Zipes, P. Libby and R. Bonow, 5th Edition 2004, Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. W. B. Saunders Company. St Louis, Philadelphia, London, Sydney, Toronto. p. 128, p. 133.

Caruthers, S. D., S. J. Lin, P. Brown, M. P. Watkins, T. A. Williams, K. A. Lehr and S. A. Wickline, 2003, Practical value of cardiac magnetic resonance imaging for clinical quantification of aortic valve stenosis: comparison with echocardiography: *Circulation.*, v. 108, no. 18, p. 2236-2243.

Christakis, G. T., K. J. Buth, B. S. Goldman, S. E. Femes, V. Rao, G. Cohen, M. A. Borger and R. D. Weisel, 1998, Inaccurat and misleading valve sizing: aproposed standard for valve size nomenclature: *Ann Thorac Surg.*, v. 66, no. 66, no. 4, p. 1198-1203.

Cunan, C. M., C. M. Cabiling, T. T. Dinh, S. H. Shen, P. Tran-Hata, J. H. Ruledge, III and M. C. Fishbein, 2001, Tissue characterization and calcification potential of commercial bioprothetic heart valves: *Ann Thorac Surg.*, v. 71, no. 5 Suppl., p. S417-S421.

Currie, P. J., D. J. Hagler, J. B. Seward, G. S. Reeder, D. A. Fyfe, A. A. Bove and A.J. Tajik, 1986, Instantaneous pressure gradient: a simultaneous Doppler and dual catheter correlative study: *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 7, no. 4, p. 800-806.

DuBois, D., E. F. DuBois, 1916, A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch. Intern. Med.* 17, p. 863-871.

De Paulis, R., L. Sommariva, L. Colagrande, G. M. De Matteis, S. Fratini, F. Tomai, C. Bassano, D. P. Penta and L. Chiariello, 1998, Regression of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement for aortic stenosis with different valve substitutes: *J. Thorac Cardiovasc. Surg.*, v. 116, no. 4, p. 590-598.

Del Rizzo D.F., A. Abdoh, P. Carier, D. Doty and S. Westaby, 1999 Factors affecting left ventricular mass regression after aortic valve replacement: *Senim Thorac Cardiovasc. Surg.*, 11(4 Suppl 1):114-20.

Dellgren, G., M. J. Eriksson, I. Blange, L. A. Brodin, K. Radegran and C. Sylven, 1999, Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism influences degree of left ventricular hypertrophy and its regression in patients undergoing operation for aortic stenosis: *Am. J. Cardiol.*, v. 84, no. 8, p. 909-913.

Devereuy, R. B., D. R. Alonso, E. M. Lutas, G. J. Gottlieb, E. Campo, I. Sachs, and N. Reichek, 1986, Echocardiographic assessment of left ventricular hyper-

trophy: comparison with necropsy findings: *Am. J. Cardiol.*, v. 57, no. 6, p. 450-458.

Devereuy, R. B. and N. Reichek, 1977, Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method: *Circulation.*, v. 55, no. 4, p. 613-618.

Dietel, M., J. Dudenhausen, N. Suttorp, 15. Aufl. Dt. Ausg. 2003, *Harrisons Innere Medizin*. ABW Wissenschaftsverlag, Berlin. p. 132.

Doss, M., S. Martens, J. P. Wood, A Miskovic, T. Christodoulou, G. Wimmer-Greinecker and A Moritz, 2005 Aortic leaflet replacement with the new 3Fstentless aortic bioprosthesis: *Ann Thorac Surg.*, v. 79, no. 2, p. 682-685.

Edmunds, L. H., Jr. R. E. Clark, L. H. Cohn, G. L. Grunkemeier, D. C. Miller and R. D. Weisel, 1996: Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity of the American Association for Thoracic Surgery and The Society of Thoracic Surgeons: *J. Thorac Cardiovasc. Surg.*, v. 112, no. 3, p. 708-711.

Eichinger, W. B., R. Guenzinger, F. Botzenhardt, D. Simmerl, B. Gansera and B. M. Kemkes, 2000, The Mosaic bioprosthesis in the aortic position at five years: *J. Heart Valve Dis.*, v. 9, no. 5, p. 653-660.

Eichinger, W. B., F. Botzenhardt, R. Guenzinger, S. Bleiziffer, A. Keithahn, R. Bauernschmitt and R. Lange, 2004, The effective orifice area/patient aortic annulus area ratio: a better way to compare different bioprostheses? A prospective randomized comparison of the Mosaic and Perimount bioprostheses in aortic position: *J. Heart Valve Dis.*, v. 13. no. 3, p. 382-388.

Eichinger, W. B., F. Botzenhardt, R. Günzinger, BM Kemkes, N. Bleese, A. Sosnowski, D Maiza, E.O. Coto, R. Bauernschmitt and R. Lange, 2002, Left ventricular mass regression after aortic valve replacement with the mosaic bioprosthesis: *J. Heart Valve Dis.*, v. 11, no. 4, p. 529-536.

Eichinger, W. B., F. Botzenhardt, R. Guenzinger, B. M. Kemkes, A. Sosnowski, D. Maiza, E. O. Coto and N. Bleese, 2002, European experience with the Medtronic bioprosthesis: *J. Thorac Cardiovasc. Surg.*, v. 124, n 0.2, p. 333-339.

Eichinger, W. B., F. Botzenhardt, A. Keithahn, R. Guenzinger, S. Bleiziffer, I. Wagner, R. Bauernschmitt and R. Lange, 2005, Excercise hemodynamics of bovine versus porcine bioprostheses: a prospective randomized comparisopn of the mosiac and perimount aoric valves: *J. Thorasc Cardiovasc. Surg.*, v. 129, no. 5, p. 1056-1063.

Eichinger, W. B., F. Botzenhardt, I. Wagner, S. Bleiziffer, D. J. Ruzicka, R. Guenzinger, R. Bauernschmitt and R. Lange, 2005, Hemodynamic evaluation of the Sorin Soprano bioprosthesis in the completely supra-annular aortic position: *J. Heart Valve Dis.*, v. 14, n 0.6, p. 822-827.

Fihn, S. D., C. M. Callahan, D. C. Martin, M. B. McDonell, J. G. Henikoff and R. H. White, 1996, The risk for severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *The National Consortium of Anticoagulation Clinics: Ann Intern. Med.*, v. 124, no. 11, p. 970-979.

Freeman R. V., Crittenden G and C. Otto, 2004, Acquired aortic stenosis: Expert Rev Cardiovasc Ther., v. 2, no. 1, p.107-16.

Gillinov, A. M., E. H. Blackstone and L. L. Rodriguez, 2003, Prosthesis-patient size: measurement and clinical implications: *J Thorasc Cardiovasc Surg.*, v.126, no. 2, p. 313.316.

Gott, J. P., M.N. Girardot, J.M. Girardot, J.D. Hall, J.D. Whitlark, W.S. Horsley, L.M. Dorsey, R.J. Levy, W. Chen, F.J. Schoen and R.A. Guyton, 1997, Refinement of the alpha aminooleic acid bioprosthetic valve anticalcification technique: *Ann Thorasc Surg.*, v. 64, no. 1, p. 50-58.

Gould, K. L. and B.A. Carabello, 2003, Why angine in Aortic Stenosis with Normal Coronary Ateriograms: *Circulation.*, v. 107, no. 25, p. 3121-3123.

Grubitzsch, H. J., J. Linneweber, C. Kossagk, E. Sanli, S. Beholz and W.F. Konertz, 2005, Aortic valve replacement with new-generation stentless pericardial valves: short-term clinical and hemodynamic results: *J Heart Valve Dis.*, v. 14, no. 5, p. 623-629.

Guenzinger, R., W. B. Eichinger, F. Botzenhardt, S. Bleiziffer, I. Wagner, R. Bauernschmitt, S. M. Wildhirt and R. Lange, 2005, Rest and exercise performance of the medtronic advantage bileaflet valve in the aortic position: *Ann Thorasc Surg.*, v. 80. no. 4, p. 1319-1326.

Hanayama, N., G. T. Christakis, H. R. Mallidi, C. D. Joyner, S. E. Femes, C. D. Morgan, P. R. Mittoff and B. S. Goldman, 2002, Patient prosthesis mismatch is rare after aortic valve replacement: valve size may be irrelevant: *Ann Thorasc Surg.*, v. 73, no. 6, p. 1822-1829.

Henry, W. L., A DeMAria, R. Gramiak, D.L. King, J.A. Kisslo, R.L. Popp, D.J. Sahn, N.B. Schiller, A. Tajik, L.E. Teichholz and A.E. Weyman, 1980, Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography: *Circulation.*, v. 62, no. 2, p. 212-217.

Huesler, J., H. Zimmermann, *Statistische Prinzipien für medizinische Projekte.*, 1996, Huber, Bern.

John, A. S., T. Dill, R. R. Brandt, M. Rau, W. Ricken, G. Bachmann and C.W. Hamm, 2003, Magnetic resonance to assess the aortic valve area in aortic stenosis: how does it compare to current diagnostic standards?: *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 42, no. 3, p. 519-526.



- Kadem, L., R. Rieu, J. G. Dumesnil, L. G. Durand and P. Pibarot, 2006, Flow-dependent changes in Doppler-derived aortic valve effective orifice area are real and not to artificat: *J. Am.Coll. Cardiol.*, v. 47, no. 1, p. 131-137.
- Kha, S. S., R. J. Siegel, M. A. DeRobertis, C. E. Blanche, R. M. Kass, W. Cheng, G. P. Fontana and A. Trento, 2000, Regression of hypertrophy after Carpentier-Edwards pericardial aortic valve replacement: *Ann Thorac Surg.*, v. 69, no. 2, p. 531-535.
- Koch, C. G., F. Khnadwala, F. G. Estafanous, F. D. Loop and E. H. Blackstone 2005, Impact of prothesis- patient size on functional recovery after aortic valve replacement: *Circulation.*, v.111, no.24, p.3221-3229.
- Kon, N. D., A. R. Cordell, S. M. Adair, J. E. Dobbins and D. W. Kitzman, 1999, Aortic root replacement with the freestyle stentless porcine aortic root bioprosthesis: *Ann Thorac Surg.*, v. 67, no. 6, p. 1609-1615.
- Lowenstein, J.A. Varga, MA Garcia, E. Picano, Internationale Stress Echo Complication Registry, 2004, Safty of stress echocardiography. The results of the international echo complication registry: *Echocardiography.*, v. 21, no. 2, p. 208.
- Marques, S., R.T. Hon abd A.P. Yoganathan, 2001, Comparative hydrodynamic Evaluation of prothetic Heart valves: *J. Heart valve Dis.*, v. 10, no. 10, p. 802-881.
- Milano, A. D., C. Blanzola, G. Mecozzi, A. Dálfonso, M. De Carlo, C. Nardi and U. Bortolotti, 2001, Hemodynamic performance of stented and stentless aortic bioprostheses: *Ann Thorac Surg.*, v. 72, no. 1, p. 33-38.
- Moon, M. R., M.K.Pasque, N.A. Munfakh, S.J. Melby, J.S. Lawton, N, Moazami, J.E. Codd, T.D. Crabtree, H.B. Barner and R.J. Jr. Damiano, 2006, Prostheis-patient mismatch after aortic valve replacement: impact of age and body size on late survival: *Ann Thorac Surg.*, v. 81, no. 2, p. 481-488.
- Narine, K., C. C. Chery, E. Goetghebeur, R. Forsyth. E. Claeys, M. Corelissen, L. Moens and G. van Nooten, 2005, Kangaroo vs. porcine aortic valves: calcification potential after glutaraldehyde fixation: *Eur. Surg Res.*, v. 37, no. 3, p. 137-143.
- O'Brien, M. F., E. G. Stafford, M. A. Gardner, P. G. Pohlner, P. J. Tesar, A. D. Cochrane, T. K. Mau, K. L. Gall and S. E. Smith, 1995, Allograft aortic valve replacement: long term follow-up: *An Thorac Surg.*, v. 60, no. 2 Suppl, p. 65-70.
- Palareti, G., N. Leali, S. Coccheri, M. Poggi, C. Manotti, A. D'Angelo, V. Pengo, N. Erba, M. Moia, N. Ciavaretta, G. Devoto, M. Berettini and S. Musolesi, 1996, Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulation Therapy: *Lancet.*, v. 348, no. 9025, p. 423-428.

Palata, S., A. M. Pai, K. S. Gill and R. G. Pai, 2000, New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention: *Circulation.*, v.101, no. 21, p. 2497-2502.

Petracek, M. R. 2002, Assessing options for small aortic root: *J. Heart Valve Dis.*, v. 11Suppl 1, p. 50-55.

Pibarot, P., Dumesnil, J. G., Lemieux, M., Cartier, P., Metras, J., Durand, L. G. Impact of prosthesis-patient mismatch on hemodynamic and symptomatic status, morbidity and mortality after aortic valve replacement with a bioprosthetic heart valve. *J. Heart Valve Dis.* 7 (1998) 211-218

Pibarot, P., J. G. Dumesnil, P. C. Cartier, J. Metras and M. D. Lemieux, 2001, Patient-prosthesis mismatch can be predicted at time of operation: *Ann thorac Surg.*, v. 71, no. 5 Suppl, p. 265-268.

Pingitore, A., E. Picano A. Vargo, G. Gigli, L. Cortigiani, M. Previtalli, G. Minardi, M.Q. Colosso, J. Lowenstein, W. Jr. Mathias and P. Landi, 1999, Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease: a prospective, large-scale, multicenter, head-to-head comparison between dipyridamole and dobutamine test. Echo-Persantine International Cooperative (EPIC) and Echo-Dobutamin International Cooperative (EDIC) Study Groups: *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 34, no. 6, p. 1769-1777.

Ruel, M., H. Al-Faleh, A. Kulik, K. L. Chan, T. G. Mesana, I. G. Burwash, 2006, Prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement predominantly affects patients with preexisting left ventricular dysfunction: Effect on survival, freedom from heart failure, and left ventricular mass regression. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 131, 1036-1344.

Roberts, W. C., J. M. Ko and C. Hamilton, 2005, Comparison of valve structure, valve weight, and severity of valve obstruction in 1849 patients having isolated aortic valve replacement for aortic valve stenosis (with or without associated aortic regurgitation) studied at 3 different medical centers in 2 different time periods: *Circulation.*, v. 20, no. 25, p.3919-3929.

Rubin E. and J. L. Faber. 3<sup>rd</sup> Edition 1999: *Pathology*. Lippicott-Raven. Philadelphia, New York. p. 573.

Sahn, D. J., A. DeMaria, J. Kisslo and A Weyman, 1978, Recommendations regarding quatification inM-mode echocardiography: results of a servey of echo-cardiographic measurements: *Circulation.*, v. 58, no. 6, p. 1072-1083.

Sakamoto, Y., K. Hashimoto, H. Okuyama, S. Ishii, T. Inoue, K. Kinouchi and T. Abe, 2005 Carpenier-Edwards pericardial aortic valve in middle aged patients: comparison with the St. Jude Medical valve: *Jpn. J. Thorac Cardiovasc. Surg.*, v. 53, no. 9, p. 466-469.

Smedira, N. G., E. H. Blackstone, E. E. Roselli, C. C. Laffey and D. M. Cosgrove, 2006, Are Allografts the biological valve choice for aortic valve replacement in non- elderly patients? Comparison of explantation for structural valve deterioration of allograft and pericardial prostheses: *J. Thorasc Cardioasc. Surg.*, v. 131, no. 3, p. 558-564.

Stewart, B. F., D. Siscovick, B. K. Lind, J. M. Gardin, J. S. Gottdiener, V. E. Smith, D. W. Kitzmann and C. M. Otto, 1997, Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study: J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 29, no. 3, p. 630-634.

Tasca, G., F. Brunelli, M. Cirillo, A. Amaducci, Z. Magna, G. Troie and E. Quaini, 2003, Mass regression in aortic stenosis after valve replacement with small size pericardial bioprosthesis: *Ann Thorasc Surg.*, v. 76, no. 4, p. 1107-1113.

Wagner, I., W. B. Eichinger, S. Bleiziffer, F. Botzenhardt, I. Gebauer, R. Guenzinger, R. Bauernschmitt and R. Lange, 2007, Influence of completely supra-annular placement of bioprostheses on exercise hemodynamics in patients with small aortic annulus: *J Thorac Cardiovasc Surg.*, v 133, p. 1234-1241.

Wang, A., J. Jagers, R. M. Ungerleider, C. S. Lim and T. Ryan, 2003, Exercise echocardiographic comparison of pulmonary autograft and aortic homograft replacements for aortic valve disease in adults: *J. Heart Valve Dis.*, v. 12, no. 2, p. 202-208.

Williams, G. A. and A. J. Labovitz, 1985, Doppler hemodynamic evaluation of prosthetic (Starr-Edwards and Bjork-Shiley) and bioprosthetic (Hancock and Carpentier-Edwards) cardiac valves: *Am. J. Cardiol.*, v. 56, no. 4, p. 325-332.

Yap, C. H. and M. Yii, 2004, Allograft aortic valve replacement in adult: a review: *Heart Lung Cir.*, v. 13, no. 1, p. 41-51.

Yoganathan, A. P., Y. R. Woo, H. W. Sung, F. P. Williams, R. H. Franch and M. Jones, 1986, In vitro hemodynamics characteristics of tissue bioprostheses in the aortic position: *J. Thoracic. Cardiovasc. Surg.*, v. 92, no. 2, p. 198-209.



## 10. DANKSAGUNG

Ich danke Herrn **Prof. Dr. Rüdiger Lange**, dass ich die vorliegende Arbeit in seiner Abteilung durchführen konnte.

Herrn **Priv.- Doz. Dr. Walter Eichinger** danke ich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Frau **Dr. Ina Wagner** möchte ich danken für ihre Hilfe bei Diskussion und Bewertung der Ergebnisse.

Bei Herrn **Dr. Paul Libera** möchte ich mich für seine Geduld für Korrektur und Organisation bedanken.

## 11. LEBENS LAUF

16.12.1976	in München
1983-1984	Besuch der Grundschule Pullach
1984-1986	Besuch der Grundschule an der Prinzregentenstraße Rosenheim
1986- 1994	Besuch des Finsterwalder- Gymnasium Rosenheim
1994-1997	Besuch des Luitpold Gymnasium Wasserburg /Inn
1997-2004	Studium der Humanmedizin an der LMU München
März 2000	Physikum
März 2001	1. Staatsexamen
August 2003	2. Staatsexamen
Oktober 2004	3. Staatsexamen
August 2005- Juni 2006	Assistenzärztin der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der LMU München
August 2006- Dezember 2007	Assistenzärztin der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der TU München
Seit Januar 2008	Assistenzärztin des Institus für Röntgendiagnostik der TU München