

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik-Großhadern
Klinikum der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Bruno Reichart

**Thrombembolische Komplikationen und deren Determinanten nach Aortenklappen-
Ersatz mit einer Sorin Bicarbon Doppelflügelprothese**

Eine prospektive Analyse an 147 Patienten

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Katrin Höfling
aus
München
2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Bruno Reichart

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Norbert Weiss

Mitbetreuung: Prof. Dr. med. Georg Nollert

Dekan: Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 04.05.2006

Für M. und P.

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	6
2. Methodik	11
2.1 Beschreibung der Sorin Bicarbon Doppelflügelprothese	12
2.2 Patientenkollektiv	14
2.3 Nachuntersuchung	15
2.4 Statistik	17
3. Ergebnisse	19
3.1 Eingangskriterien	19
3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	19
3.1.2 Art und Verteilung der Klappenvitien	21
3.1.3 Ätiologie der Herzklappenerkrankung	22
3.1.4 Klinischer Schweregrad präoperativ	23
3.1.5 Operationsdringlichkeit	25
3.1.6 Begleitoperationen	26
3.1.7 Präoperativer Herzrhythmus	27
3.1.8 Weitere präoperative Untersuchungsdaten	28
3.2 Operationsdaten	29
3.3 Nachuntersuchungen	31
3.3.1 Klinischer Schweregrad postoperativ	32
3.3.2 Postoperativer Herzrhythmus	34
3.3.3 Frühmortalität	35
3.3.4 Frühkomplikationen	37
3.3.5 Spätmortalität	37
3.3.6 Gesamtmortalität	40
3.3.7 Klappenspezifische Komplikationen	46
3.3.7.1 Postoperative Thrombembolien	47
3.3.7.2 Postoperative Blutungen	54
3.3.7.3 Postoperative Endokarditis	56
3.3.7.4 Reoperationen	58
3.3.7.5 Strukturelle Klappendysfunktion	58
3.3.7.6 Nichtstrukturelle Klappendysfunktion	59
3.3.7.7 Klappenthrombose	59
3.4 Klappen- und operationsunabhängige Begleitfaktoren	59
3.4.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	59
3.5 Medikamentöse Therapie in der Nachbeobachtungsphase	60

4. Diskussion	63
4.1 Klappenassoziierte Morbidität	64
4.1.1 Klappenembolien	64
4.1.2 Blutungskomplikationen	73
4.1.3 Klappenendokarditis	74
4.1.4 Reoperationen	75
4.1.5 Strukturelle Klappendysfunktion	76
4.1.6 Nicht strukturelle Klappendysfunktion	76
4.1.7 Klappenthrombose	78
4.2 Mortalität	79
4.2.1 Operative Mortalität	79
4.2.2 Klappenbedingte Mortalität	80
5. Zusammenfassung	82
6. Anhang	84
6.1 Allgemeine Definitionen	84
6.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	87
6.3 Literaturverzeichnis	91
7. Danksagung	100
8. Tabellarischer Lebenslauf	101
9. Follow Up Fragebogen	102
10. Code of honour	106

1. Einleitung

Am 10. März 1960 implantierte Dr. Dwight Harken erstmalig erfolgreich eine von ihm entwickelte Kugelklappen-Prothese (Harken-Soroff Kugelklappe) in Aortenposition. Noch im selben Jahr stellten Dr. Albert Starr und der Ingenieur Lowell Edwards das erste Modell der Starr-Edwards-Kugelklappe vor, und konnten erfolgreich den ersten Mitralklappenersatz durchführen. Aufgrund stetiger Verbesserung und guten Langzeitergebnissen setzte sich diese Klappe gegenüber anderen Kugelklappen-Prothesen weitgehend durch.

Bald darauf wurden die ersten Kippscheibenprothesen (1969 Björk-Shiley) implantiert. Zwischen 1977 und 1978 kamen dann deren Nachfolgemodelle Omniscience, Omnicarbon sowie Hall-Kaster (ab 1987 in leicht modifizierter Art als Medtronic Hall Kippscheibenprothese) auf den Markt, unmittelbar gefolgt von der Generation der Doppelflügelklappen: 1977 St. Jude Medical, 1986 CarboMedics und 1990 Sorin Bicarbon [16, 17, 22, 24, 41, 52].

Einen großen Fortschritt in der Medizintechnologie stellte die Entwicklung der Kippscheibenprothesen (Björk-Shiley, Medtronic Hall, Omniscience, Omnicarbon) dar. Sie bestehen aus einem Titanium Gehäuse und einer mit pyrolytischem Carbon beschichteten Kippscheibe. Die Besonderheit der Björk-Shiley Klappe besteht in der konvex-konkaven Form der Kippscheibe, wodurch sich die Klappe in der Öffnungsphase 2-2,5 mm in Richtung des Blutflusses bewegt, und somit die Öffnungsfläche vergrößert. Die Medtronic Hall Klappe zeichnet sich durch eine zentrale Öffnung der Kippscheibe aus, wodurch eine verbesserte hämodynamische Wirksamkeit garantiert werden soll. Entsprechend den Doppelflügelprothesen zeigen auch diese Modelle einen zentralisierten Blutfluss, führen jedoch trotzdem zu Turbulenzen, bedingt durch das Flächenverhältnis zwischen der großen und der kleinen Kappenöffnung, als auch durch den Neigungswinkel der Kippscheibe

(Maximum 80°). Trotz eines verminderten Klappendurchmessers im geschlossenen Zustand liegen sie im geöffneten Zustand über dem Durchmesser der Doppelflügelprothesen.

Der Hauptunterschied der Doppelflügelklappe zum ursprünglichen Modell des mechanischen Klappenersatzes, der Kugelklappe (Harken-Soroff, Starr Edwards), besteht in deren neuartigen Scharniermechanismus, der Klappenöffnungs- als auch Klappenschließbewegungen ermöglicht, ohne eine zusätzliche potentiell thrombogenetische Stütze zu benötigen. Weiterhin wird durch den Ersatz der Kugel durch eine Scheibe die Klappenöffnungsfläche vergrößert, der transvalvuläre Druckgradient vermindert, der Blutfluss zentralisiert, und Turbulenzen reduziert. Auch wird der Kugelklappe ihre Trägheit genommen, und dadurch Regurgitationen vermindert. Der Wegfall des Käfigs führt zusätzlich zu einer Reduktion der Gesamtgröße der Herzklappe. Diese Neuerungen ermöglichen eine verbesserte und naturgetreuere Hämodynamik der Herzklappe. Die postoperative Klappenöffnungsfläche ist bei der Kugelklappe am kleinsten, und bei den Doppelflügelprothesen am größten [11, 22, 23].

Vor allem die in den späten 70ern erstmalig implantierten Doppelflügelklappen (St. Jude Medical, CarboMedics, Sorin Bicarbon) entwickelten sich aufgrund ihrer guten hämodynamischen Wirksamkeit, der langen Haltbarkeit, einer hohen mechanischen Beanspruchbarkeit, sowie der geringen Komplikationsrate schnell zum mechanischen Klappenersatz-Modell der Wahl. Diese Art der Klappen besteht aus pyrolytischem Carbon, das ursprünglich für die Raumfahrtindustrie entwickelt wurde, und aufgrund seiner geringen Thrombogenität in der medizinischen Technologie häufig Verwendung findet.

Die beiden, für diese Klappenart typischen, halbkreisförmigen Klappenflügel mit einem maximalen Öffnungswinkel von 85° bei der St. Jude Medical Klappe (78° CarboMedics) ermöglichen einen relativ ungehinderten, homogenen Blutfluss über die Klappen, weitgehend ohne Turbulenzen. Zudem ermöglicht dieses Klappendesign erstmals einen Blutstrom durch

das Zentrum des Klappenrings, im Gegensatz zu den Kippscheiben- oder Kugelventilen, die den Blutstrom seitlich passieren lassen. Dadurch soll die hämodynamische Situation einer nativen Herzklappe am ehesten imitiert werden. Aufgrund des geringen Klappenprofils bei gleichzeitig großer Klappenöffnungsfläche der Doppelflügelprothesen ergibt sich ein geringer transvalvulärer Druckgradient über der Klappe, womit die verbesserte hämodynamische Wirksamkeit erklärt wird. Eine in vitro Untersuchung weist den geringsten Druckgradienten für die Sorin Bicarbon Klappe nach, gefolgt von der St. Jude Medical und CarboMedics Prothese [50]. Zusätzlich wird durch das ausgewogene Verhältnis von Durchmesser und Öffnungsfläche, sowie der Zentralisation des Flusses der Klappenersatz auch bei sehr kleinen Klappendurchmessern möglich. Die Gefahr einer obstruktiven Myokardhypertrophie bei eingeschränkter Auswurfraction ist minimiert. Als Schwachpunkt gilt die desingbedingte Regurgitation, die am geringsten bei der Sorin Bicarbon Klappe ausgeprägt ist [5, 50, 55].

Hinsichtlich der Wahl der Klappenprothese ergibt sich das ungewöhnliche Phänomen, dass die bisherige, jahrzehntelange Entwicklung unterschiedlicher mechanischer Prothesen und Bioprothesen die Komplikationsrate der ersten etablierten Klappengeneration (z.B. Starr-Edwards-Kugelprothesen oder Björk-Shiley Kippscheibenprothesen) nicht "um Längen" übertreffen konnte. Auch bestätigen neuere Studien, dass zudem kein wesentlicher Unterschied im Langzeitüberleben sowie in den klappenassoziierten Komplikationen unterschiedlicher mechanischer Herzklappen festgestellt werden kann [8, 17, 22, 26, 27, 47].

Aufgrund ihrer unbeschränkten Haltbarkeit, der geringeren Komplikationsrate und des guten hämodynamischen Profils bleiben mechanische Prothesen bei jüngeren Patienten Mittel der Wahl.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich im Besonderen mit der Sorin Bicarbon Doppelflügelprothese.

Dieses Klappenfabrikat, das von der Firma „Sorin Biomedica“ in Saluggia, Italien, entwickelt und hergestellt wird, wurde erstmals in den späten 80ern implantiert, und ist seit 1990 in Europa neben den älteren Doppelflügelklappen St. Jude Medical und CarboMedics aufgrund von überzeugenden Studienergebnissen eine der am häufigsten implantierten mechanischen Herzklappenprothesen.

Internationale Untersuchungen haben gezeigt, dass die Rate klappenassoziierte Komplikationen wie Thrombembolien oder Blutungen eines Klappenfabrikates (z.B. Sorin Bicarbon Klappe) eine größere Varianz zeigen, als vergleichende Analysen verschiedener mechanischer Klappentypen (z.B. Kugelklappen, Doppelflügel-Prothesen). Eine einheitliche vergleichende Aussage bezüglich der Komplikationsrate nach Aortenklappenersatz für ein bestimmtes Klappenfabrikat kann somit nicht getroffen werden. Auch die Aussage einer Überlegenheit eines bestimmten Klappentyps kann daher nicht gelten.

Die linearisierte Rate postoperativer Thrombembolien nach Sorin Bicarbon Klappenersatz liegt in einem Bereich von 0,96%/Jahr - 1,98%/Jahr, sowie 0,6%/Jahr - 3,7%/Jahr nach Implantation einer St. Jude Medical Klappe, und 0,3%/Jahr - 3,7%/Jahr nach Implantation einer CarboMedics Prothese. Die Rate postoperativer Blutungen bewegt sich in einem Rahmen von 0,28%/Jahr - 2,4%/Jahr nach Sorin Bicarbon Klappenersatz, 0,1%/Jahr - 4,1%/Jahr bei Patienten mit einer St. Jude Prothese, und 0,4%/Jahr - 3,2%/Jahr nach CarboMedics Klappenersatz [10, 14, 21, 25, 58].

Wir entwickelten daher die Studien-Hypothese, dass nicht primär das Klappendesign, sondern eher der zu operierende Patient den determinierenden Risikofaktor postoperativer klappenassoziierter Komplikationen darstellt [3, 4, 25, 42].

Die vorliegende Arbeit widmet sich mit besonderer Aufmerksamkeit der Hypothese, dass Operations- und Herzklappen unabhängige Faktoren maßgeblich zu postoperativen Klappenkomplikationen beitragen könnten. Von besonderem Interesse ist, ob erstrangige kardiovaskuläre Risikofaktoren wie z.B. erhöhte Lipidwerte zur Häufigkeit postoperativer Komplikationen, insbesondere Schlaganfällen, bei Klappenprothesenträgern führen könnten. Weiterhin untersucht die Arbeit, ob begleitende Erkrankungen (prä- oder postoperative Komorbiditäten wie zum Beispiel Gefäßwandveränderungen oder Carotisstenosen), Herzrhythmusstörungen, patientenbezogene Risikofaktoren, wie z.B. das Alter, Geschlecht, NYHA-Klassifikation, Antikoagulation, sowie Risikofaktoren für Schlaganfälle die postoperative Komplikationsrate erhöhen.

2. Methodik

Die Arbeit bezieht sich auf 147 Patienten, bei denen im Rahmen einer prospektiven Evaluationsstudie in den Jahren zwischen 1990 und 1998 im Klinikum Großhadern Aortenklappenersatzoperationen mit der Sorin Bicarbon Doppelflügelprothese durchgeführt wurden. Patienten, die ein anderes Klappenfabrikat, eine Prothese in anderer Klappenposition erhielten, oder eine Beteiligung an der Studie ablehnten, wurden ausgeschlossen. Ein prospektives Follow Up erfolgte drei, sechs, zwölf und 36 Monate postoperativ, sowie in den Jahren 2000 und 2003. Der mittlere Beobachtungszeitraum liegt bei $7,95 \pm 3,3$ Jahren.

Die Nachbeobachtungsdaten wurden vom Operationszeitpunkt bis zum Jahre 2003 gewonnen, wobei hierzu die gesammelten Daten der klinikinternen Datenbank sowie die Patientenakten genau ausgewertet wurden. Zusätzlich wurden die Patienten bzw. deren Hausärzte 2003 nochmals schriftlich bzw. telefonisch hinsichtlich des postoperativen Verlaufs, eventuell aufgetretener Komplikationen, Begleiterkrankungen, kardiovaskulärer Risikofaktoren, sowie der aktuellen Medikation befragt. Die Nachuntersuchungen bestanden aus genauer Anamnese unter Beachtung eines standardisierten Fragebogens, körperlicher Untersuchung, Labor und echokardiographischer Kontrolle. Die letzte dokumentierte Aortenklappenersatz-Operation, die in die Verlaufsbeobachtung einging, fand am 6. Mai 1998 statt, das letzte dokumentierte Follow Up stammt vom 15. Juli 2003.

Bei der Nachuntersuchung wurde unter anderem die Art und das Auftreten postoperativer Komplikationen nach Aortenklappenersatz mit der Sorin Bicarbon Klappe erfasst. Im Einzelnen waren das die Parameter Todesfälle, embolische Komplikationen, Blutungskomplikationen, entzündliche Komplikationen, paravalvuläre Lecks und Reoperationen. Darüber hinaus wurden andere Begleiterkrankungen registriert, die mutmaßlich nicht im direkten Zusammenhang mit den Aortenklappenersatz stehen, wie z.B.

Myokardinfarkte oder auch Gefäßerkrankungen in der postoperativen Beobachtungsphase (Anhang 1).

Die Einteilung der postoperativen Komplikationen erfolgte gemäß den Leitlinien von Edmunds et al zur Beschreibung der Morbidität und Mortalität nach Herzklappenoperationen [18].

2.1 Beschreibung der Sorin Bicarbon Doppelflügelprothese

Die Sorin Bicarbon Doppelflügelklappe gehört in die Gruppe der mechanischen Herzklappen, und hier in die Untergruppe der Doppelflügelprothesen. Die Besonderheit der Klappe ergibt sich aus der neuartigen Architektur der Klappenflügel, sowie aus deren Aufhängungs-Mechanismus.

Als Basis dient dieser Klappe ein Metallring, der aus einer Legierung von Titan, Aluminium und Vanadium besteht. Diese Ringstruktur wird mit Pyrolyt-Carbon (Carbofilm™) beschichtet. Durch das Metallgehäuse wird im Gegensatz zu den meisten Klappen ohne Metallanteil eine hohe Stabilität bei geringer Dicke des Klappenringes erreicht. Dies wiederum bedingt eine große Klappenöffnungsfläche relativ zum Außendurchmesser.

Der Nahtring besteht gewebseitig aus Dacron®, sowie aus geknüpften Teflon®, das dem Blutstrom zugewandt und wiederum mit Pyrolyt-Carbon beschichtet ist. Dieser besondere Aufbau des Nahtringes soll ein gutes Verwachsen mit dem umliegenden Gewebe gewährleisten, und somit die Gefahr eines paravalvulären Lecks reduzieren. Weiterhin soll das pyrolytische Carbon auf der Innen- und Außenseite des Nahtringes die Hämokompatibilität erhöhen, und zudem eine übermäßige Gewebswucherung verhindern.

Die beiden Flügel sind in einem Lager eingelassen, bestehen aus einem Graphitkern und sind innen ebenfalls mit pyrolytischem Kunststoff beschichtet. Die Besonderheit dieser Klappe besteht darin, dass bei Öffnungs- und Schließbewegungen die Klappenflügel in ihrem Lager vor- und zurückrollen, ohne zu schleifen. Reibungs- und Scherkräfte werden so auf ein Minimum reduziert, um thrombotische Ablagerungen zu verhindern. Zusätzlich ermöglicht die besondere Konstruktion des Scharniergelenks, dass die Kontaktflächen ständig mit Blut durchspült werden.

Im geöffneten Zustand wird die Öffnungsfläche in drei Teilflächen unterteilt, so dass die Klappe einen geringen Strömungswiderstand nahezu ohne Turbulenzen bietet. Durch den sich in Richtung Blutstrom verjüngenden Prothesenring wird der Blutfluss durch die Klappe noch optimiert. Zudem wirkt die konvexe Biegung der Klappen im Sinne einer Widerstandsherabsetzung und zeigt in Kombination mit der vergrößerten Klappenöffnungsfläche zusätzlich eine verbesserte hämodynamische Wirksamkeit [45, 55].

Diese Charakterisierung der Klappe stammt im wesentlichen aus ausgiebigen strömungsdynamischen in vitro Untersuchungen und Tierversuchen, die im Rahmen der Zulassungsuntersuchungen von der herstellenden Firma durchgeführt und den Zulassungsbehörden vorgelegt wurden.



Abbildung 1a: Konvex geformte Klappenflügel. Die konvexe Biegung der Klappenflügel wirkt im Sinne einer Widerstandsherabsetzung.



Abbildung 1b: Innovativer Scharniermechanismus. Bei Öffnungs- und Schließbewegungen rollen die Klappenflügel in ihren Lagern, ohne zu schleifen.

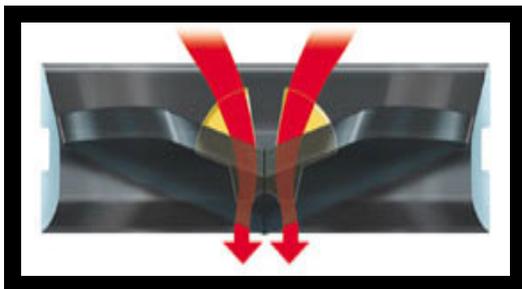


Abbildung 1c: Passives Durchspülen des Scharniers. Die besondere Scharnierkonstruktion ermöglicht eine ständige Durchströmung und verhindert dadurch thrombotische Ablagerungen.

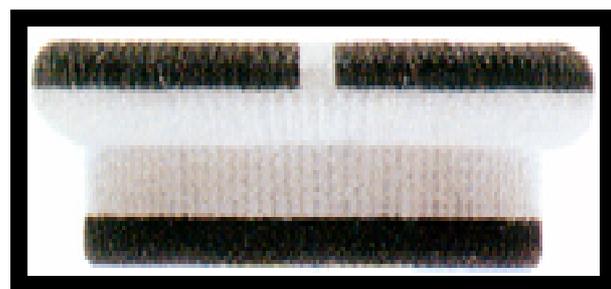


Abbildung 1d: Nahring aus Carbofilm™. Das pyrolytische Carbon vermindert die Thrombogenität der Kunstklappe.

2.2 Patientenkollektiv

In die Untersuchung gingen 147 Patienten ein, die im Klinikum Großhadern zwischen 1990 und 1998 operiert wurden. Dabei handelt es sich sowohl um Notfalleingriffe (13 Patienten), dringliche Eingriffe (22 Patienten) als auch um elektive Operationen (112 Patienten). Das Gesamtkollektiv bestand aus 125 männlichen (85%) und 22 weiblichen Patienten (15%),

deren mittleres Alter bei $54,8 \pm 10$ Jahren lag (Minimum 20 Jahre, Maximum 70 Jahre). Die präoperativen Daten wurden den Unterlagen der überweisenden Kardiologen entnommen.

Die präoperativen Untersuchungen fanden in der medizinischen Klinik I des Klinikums Großhadern (Direktor Prof. Dr. G. Riecker, Prof. Dr. C. Steinbeck) statt, oder wurden durch die jeweiligen überweisenden Kardiologen anderer Kliniken durchgeführt. Unmittelbar nach der Klappenersatz-Operation wurden alle Patienten mindestens eine Nacht zur Beobachtung auf die Herzchirurgische Intensivstation des Hauses verlegt. Anschließend erfolgte entsprechend des individuellen Gesundheitszustandes der Patienten die Verlegung auf die herzchirurgische Normalstation des Klinikums Großhadern bzw. in das Klinikum Augustinum, oder auf die kardiologische Normalstation des Zuweisers. Die entsprechenden Akten wurden zur Verfügung gestellt.

2.3 Nachuntersuchung

Die Follow Up Untersuchung bestand in einer klinischen Nachuntersuchung zeitnah zur Herzklappenoperation, sowie in einer ausführlichen persönlichen und später schriftlichen bzw. telefonischen Befragung der Patienten bzw. der behandelnden Ärzte, wobei alle 147 Patienten 2003 nochmals angeschrieben wurden, und unter Anwendung eines standardisierten Fragebogens zur aktuellen Befindlichkeit befragt wurden.

Entwickelt und validiert wurde dieser Fragebogen von Professor Dr. C. F. Vahl, Direktor der Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax-, und Gefäßchirurgie des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, und wird seit 1991 regelhaft zur Qualitätssicherung in der Herzchirurgie versandt (54a, 61). Auch im Rahmen unserer postoperativen Untersuchungen wurde dieser Fragebogen in modifizierter Form verwendet (Anhang 1).

Insbesondere abgefragt wurden Hinweise auf apoplektische Insulte und deren Objektivierung mittels bildgebender Verfahren. Weiterhin wurde das Vorliegen von Carotisstenosen und entsprechender operativer Maßnahmen eruiert. Neben der Marcumartherapie, die in 100 % der Fälle erfüllt war, wurden auch andere gerinnungshemmende Medikamente festgehalten, insbesondere Thrombozytenaggregationshemmer wie Aspirin, Tyklid und Clopidogrel. Blutungskomplikationen im Rahmen dieser Therapie wurden entsprechend dokumentiert. Ferner wurden Begleitmedikamente erfasst unter besonderer Berücksichtigung von lipidsenkenden Substanzen. Der Erfassungsbogen beinhaltete auch die Information weiterer, nicht unbedingt klappenbezogener Herzerkrankungen, wie z.B. Herzinfarkte oder "Herzbeschwerden", die eine erneute Klinikeinweisung erforderlich machten.

Zusätzlich wurden eventuelle Zweitoperationen dokumentiert und gegebenenfalls darüber Detailinformationen eingeholt. Auch postoperative Herzkatheteruntersuchungen wurden erfragt und die Details derartiger Eingriffe ermittelt und ausgewertet.

Kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Rauchen, Cholesterin und Bluthochdruck und die entsprechende Therapie wurden erfasst. Es wurde festgehalten, ob diese Erkrankungen adäquat behandelt worden waren. Ferner wurde ermittelt, ob Herzrhythmusstörungen vorlagen und therapiert wurden.

Die genaue Erfassung dieser letztgenannten Faktoren ging in die Fragestellung der Arbeit ein, ob nämlich kardiovaskuläre Risikofaktoren und ungünstige kardiale Zusatzerkrankungen wie Herzrhythmusstörungen zur Häufigkeit so genannter "Postklappenkomplikationen" beitragen. Es wurde versucht zu differenzieren, in wie weit solche operationsunabhängigen Risikofaktoren zur Häufigkeit der im Allgemeinen der Operation zugeschriebenen Komplikation beitragen könnten.

2.4 Statistik

Die Dokumentation der Ereignisse erfolgte gemäß den „Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations“ [18]. Festgelegt wurden diese Definitionen in einer Konsensuskonferenz für Herzchirurgie, und 1988 erstmals von L. Henry Edmunds veröffentlicht [18a]. Da diese Guidelines speziell für die postoperative Dokumentation von Komplikationen nach Herzklappenersatz entwickelt wurden, ist eine Übertragung in andere Fachgebiete nicht möglich. Die Auswertung unserer Daten erfolgte unter Beachtung der modifizierten Veröffentlichung von 1996 [18].

Als Datenquellen dienten die vorliegenden Patientenakten, Computerdokumentationen (Datenbank der Klinik) und standardisierten Nachuntersuchungsbögen, sowie schriftliche und telefonische Befragungen von Patienten und Hausärzten anhand eines speziell entwickelten Fragebogens (Anhang 1).

Kontinuierliche Variablen wurden einer statistischen Analyse mit Berechnung der Standardabweichung, des Medians sowie des Mittelwertes unterzogen.

Die Berechnung der aktuarischen Überlebenskurven und postoperativen Ereignisfreiheit erfolgte mittels Kaplan- Meier Kurven mit einem Konfidenzintervall von 95%. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurden anhand des Log-Rank-Tests ermittelt. Die univariate Analyse statistischer Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren und der Überlebensrate bzw. der postoperativen Ereignisfreiheit erfolgte mit Hilfe des χ^2 -Test für dichotome Merkmale und dem Wilcoxon-Test. Die multivariate Analyse erfolgte anhand der Cox-Regression.

Die linearisierte Rate ist als Häufigkeit der Ereignisse (in Prozent) dividiert durch den Follow- Up Zeitraum in Jahren angegeben (%/Patientenjahr). Das Signifikanzniveau wurde entsprechend dem internationalen Standard mit $p < 0,05$ festgelegt.

Die gesamte Dokumentation und statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS für Windows
Version 12,0.

3. Ergebnisse

3.1 Eingangskriterien

Die Patientencharakteristika wurden durch bestmögliche Analyse der verfügbaren Daten der Klinik sowie der behandelnden Hausärzte aufgeführt. Es wurde darauf geachtet, dass nicht nur die Selbsteinschätzung der Patienten eingeht, sondern die aktuelle Patientenangaben hinsichtlich Stimmigkeit mit den bisherigen Eintragungen im klinischen Dokumentationssystem überprüft und gegebenenfalls auch korrigiert wurden.

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Abbildung 2 stellt die Altersverteilung der Patienten dar, die in die vorliegende Untersuchung aufgenommen wurden. Zum Zeitpunkt der Operation war der jüngste Patient 20 Jahre, der Älteste 70 Jahre, das mittlere Patientenalter lag bei 54,8 Jahren \pm 10,11 Jahre, der Median bei 56,0 Jahren. Der Anteil der Frauen betrug 15 % (n = 22), die Anteil der Männer 85 % (n = 125). Bei über 50% der Patienten lag eine Adipositas Grad I vor (Abbildung 3).

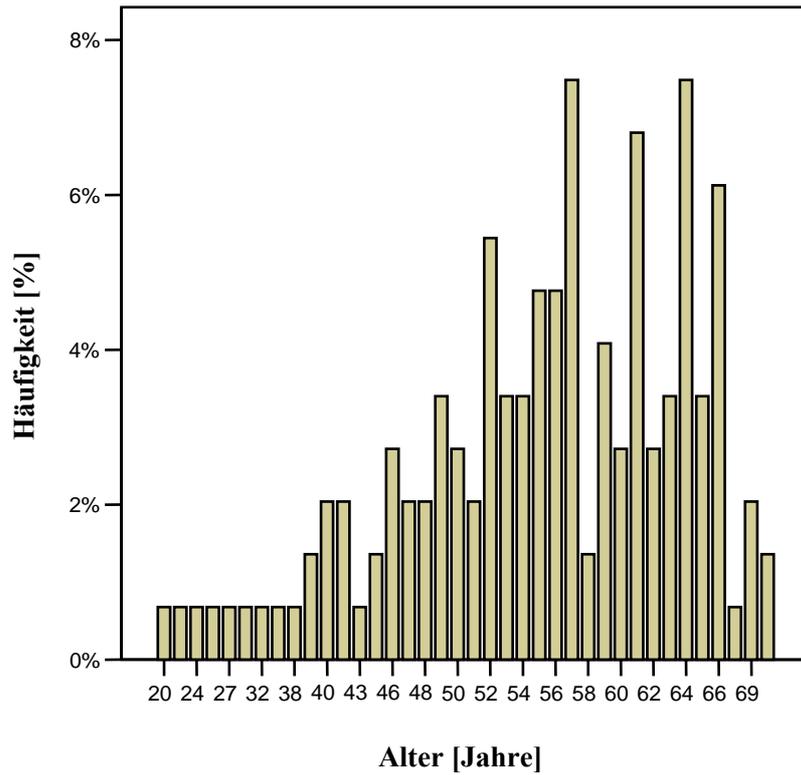


Abbildung 2: Altersverteilung des Patientenkollektivs präoperativ.

Das mittlere Patientenalter liegt bei 54,8 Jahren \pm 10,11 Jahre.

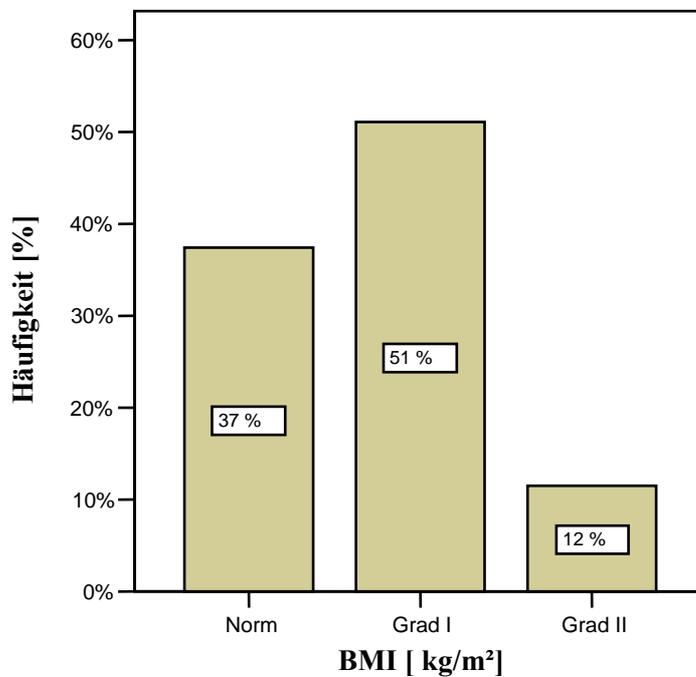


Abbildung 3: Verteilung der Patienten nach BMI Kategorien.

Norm: 20-24,9 kg/m²

- Adipositas Grad I: 25-29,9 kg/m²

Adipositas Grad II: 30-39,9 kg/m²

- Adipositas Grad III: BMI > 40 kg/m²

3.1.2 Art und Verteilung der Klappenvitien

In 27 Fällen (18%) lagen reine Aortenstenosen vor, in 54 Fällen (37%) handelte es sich um Aorteninsuffizienzen und in 65 Fällen (45%) handelte es sich um ein kombiniertes Vitium. Ausgeprägte Klappenverkalkungen konnte in 62 Fällen (42%) nachgewiesen werden, wenig- oder nicht verkalkte Klappen lagen bei 37 der Patienten (25%) vor. Bei 48 Patienten (33%) wurden hierzu keine Angaben gemacht. Die entsprechende Patientencharakterisierung geht aus Abbildung 4 hervor.

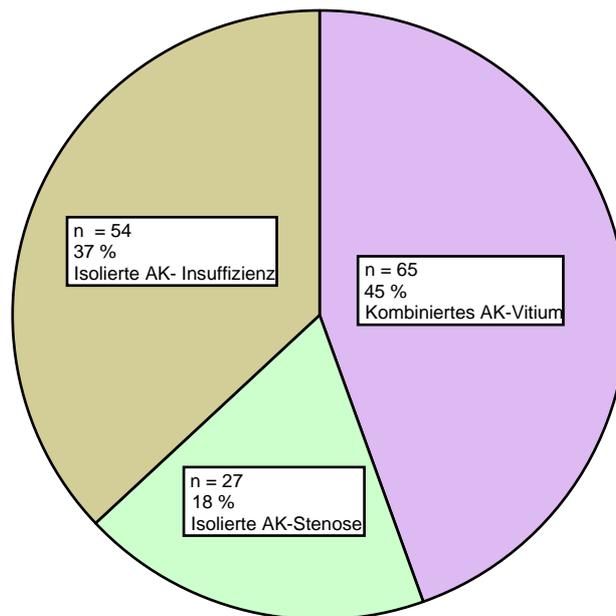


Abbildung 4: Prozentuale Verteilung der Aortenklappenvitien präoperativ.

Das kombinierte Aortenklappenvitium überwog, am seltensten führte eine Aortenklappenstenose zu einer Klappenersatz-Operation. AK = Aortenklappe.

3.1.3 Ätiologie der Herzklappenerkrankungen

Die mutmaßliche Ätiologie der Herzklappenerkrankung wurde aus den anamnestischen Daten abgeleitet und ist der Abbildung 5 zu entnehmen. In 51 Fällen (35%) handelt es sich um kongenitale Vitien, bei 30 Patienten (20%) um degenerative Klappenveränderungen, und in 26 Fällen (18%) um postentzündliche Beeinträchtigungen der Aortenklappe. Bei 20 Patienten (14%) musste eine Reoperation eines alten Aortenklappen-Implantates durchgeführt werden. Dagegen konnte in nur 6 Fällen (4%) eine rheumatische Genese nachgewiesen werden. Die restlichen Klappenveränderungen gründeten in 6 Fällen (4%) auf ein Marfan Syndrom, in 5 Fällen (3%) war eine Klappenringdilatation im Rahmen eines Aortenaneurysmas ursächlich für die Pathologie der Klappe, und in 3 Fällen (2%) wurde von den Pathologen ein Morbus Erdheim Gsell diagnostiziert.

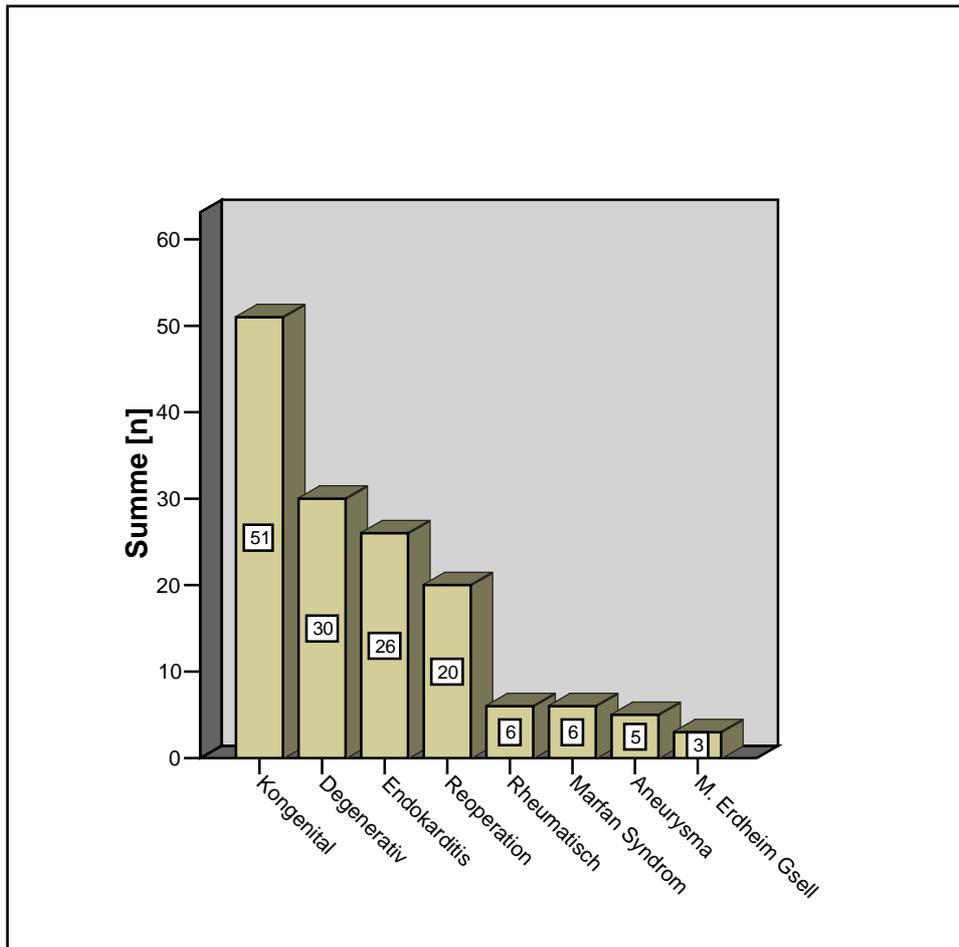


Abbildung 5: Mutmaßliche Ätiologie des Aortenklappenersatzes. In abnehmender Häufigkeit führten kongenitale Vitien (35%), degenerative (20%) oder postentzündliche (18%) Veränderungen, und Reoperationen (14%) zu der Klappenersatz-Operation. Eine rheumatische Genese wurde nur in wenigen Fällen (4%) nachgewiesen. M. = Morbus.

3.1.4 Klinischer Schweregrad präoperativ

Der klinische Schweregrad ist gemäß den NYHA-Kriterien definiert, die ursprünglich auf die Herzinsuffizienz bezogen sind, und auf andere Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems sinngemäß übertragen wurden.

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach NYHA. (New York Heart Association 1960)

NYHA-Stadien	Klinische Beschwerden
NYHA I	„Keine klinischen Beschwerden bei Alltagsbelastung“ ➤ objektiv nachweisbare Herzkrankheit ohne Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit
NYHA II	„Klinische Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung“ ➤ leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit bei stärkeren Graden der Belastung je nach Grundkrankheit Dyspnoe, Herzschmerz oder Palpitationen
NYHA III	„Klinische Beschwerden bei geringer körperlicher Belastung“ ➤ stärkere Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, in Ruhe keine Beschwerden, bei leichten Graden der Belastung Dyspnoe, Ödemneigung, Angina pectoris in Abhängigkeit von der kardialen Grundkrankheit
NYHA IV	„Beschwerden in Ruhe“ ➤ Symptome erheblicher kardialer Leistungseinschränkung in Form von Ödemen, Angina pectoris, Dyspnoe; die Symptomatologie umfasst einen weiten Bereich von Ruheinsuffizienz bis zur völligen Inaktivierung

Der mittlere präoperative NYHA-Wert lag bei $2,84 \pm 0,9$, der Median bei 3,0 (Abbildung 6).

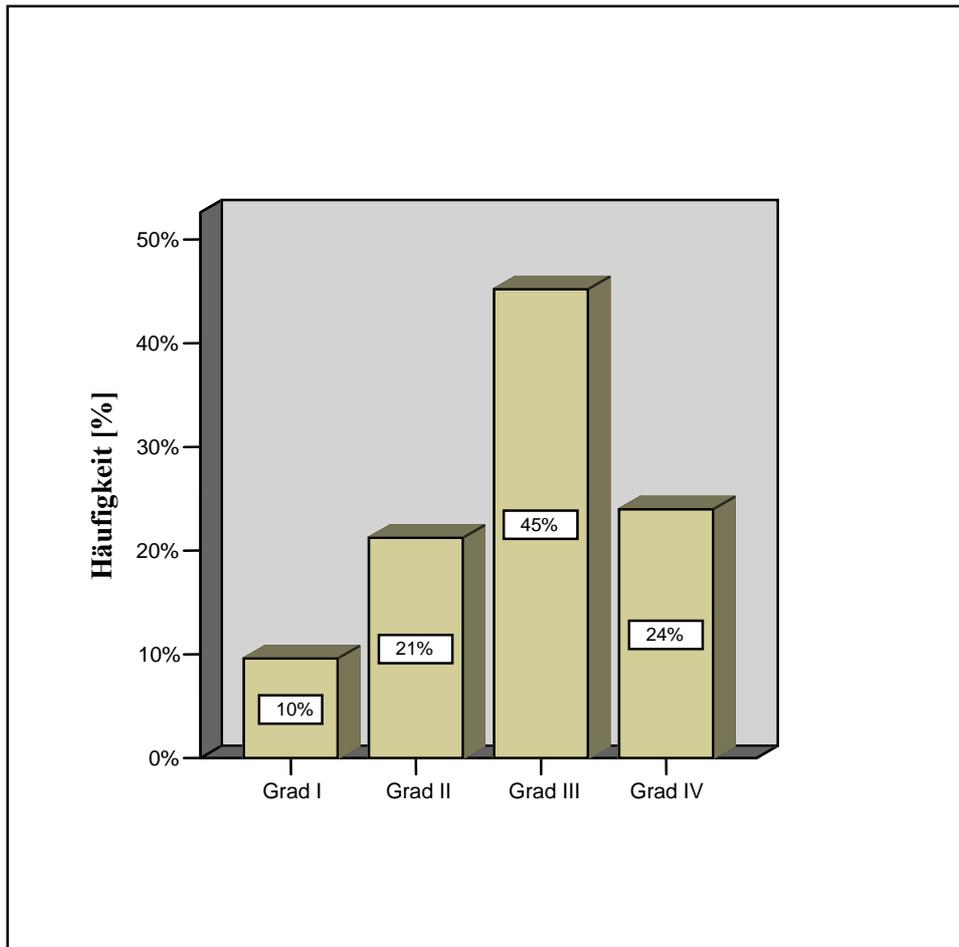


Abbildung 6: Klinischer Schweregrad der Patienten präoperativ. Der Hauptanteil der Patienten (69%) befand sich im präoperativen NYHA Stadium Grad III bis IV.

3.1.5 Operationsdringlichkeit

Die Abbildung 7 zeigt die Verteilung auf Notfalleingriffe und elektive Eingriffe. Bei 76% der Patienten erfolgte der Eingriff elektiv, hingegen wurde bei 15% eine dringliche Indikation gestellt und bei 9% der Patienten erfolgte der Klappenersatz notfallmäßig, hauptsächlich im Rahmen einer akuten Endokarditis oder eines Marfan Syndroms.

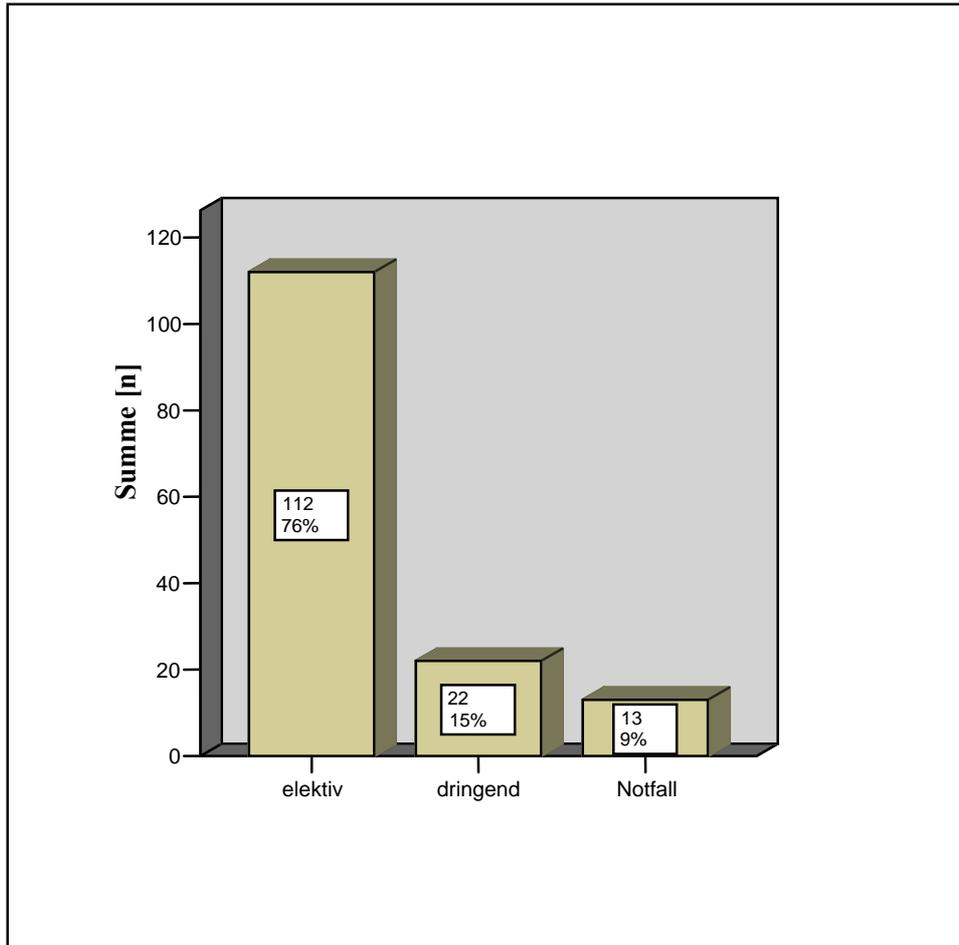


Abbildung 7: Dringlichkeit des operativen Eingriffes. In der Mehrzahl (76%) der Fälle erfolgte der operative Herzklappenersatz im Rahmen eines elektiven Eingriffes.

3.1.6 Begleitoperationen

Insgesamt wurden 27 Begleitoperationen durchgeführt (18%). Bei 13 Patienten (9%) erfolgte ein kombinierter Ersatz der Aorta ascendens und der Klappe nach Wheat aufgrund eines Aneurysma der Aorta ascendens, einer akuten Aneurysma-Ruptur prä- oder intraoperativ, oder aber aufgrund einer Dissektion mit drohender Ruptur. Die zweithäufigste Begleitoperation war eine Bypass-Implantation in 11 Fällen (7%) aufgrund einer koronaren Gefäßerkrankung. Als weitere Begleitoperationen gingen aus den Operationsprotokollen ein

Verschluss eines Vorhofseptum-Defektes (n=1), eine Kommisurotomie (n=1), sowie eine Aneurysmektomie bei großem Vorderwandaneurysma nach Myokardinfarkt (n=1) hervor.

3.1.7 Präoperativer Herzrhythmus

In engem Zusammenhang mit den Klappenfehlern sind die Herzrhythmusstörungen zu sehen, da zum Beispiel entzündliche Herzerkrankungen nicht nur zu Klappendestruktionen, sondern auch zu bleibenden Rhythmusstörungen führen können, oder weil die veränderten Druck- und Volumenbeziehungen Auswirkung auf die Vorhof- und Kammergeometrie haben können, und dadurch arrhythmogen wirken. Aus der Abbildung 8 ist ersichtlich, dass in 14 Fällen (10%) präoperativ Vorhofflimmern vorlag.

In fünf Fällen (3%) war präoperativ ein Herzschrittmacher implantiert worden. Dabei handelte es sich um Brady-Tachy-Syndrome mit medikamentöser antitachykarder Behandlung und Absicherung der Bradykardie mittels Schrittmacher. In 128 Fällen (87%) lag präoperativ noch ein Sinusrhythmus vor.

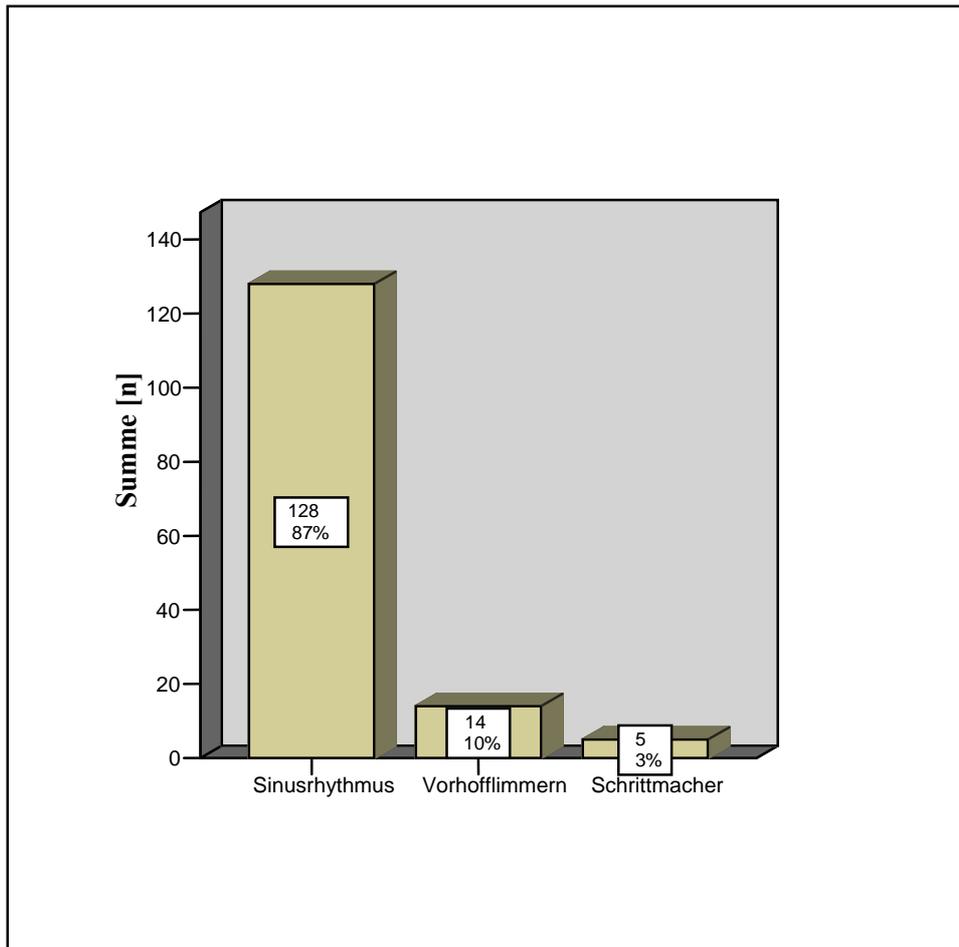


Abbildung 8: Präoperative Rhythmusanalyse. 87% der Patienten zeigten Sinusrhythmus, 3% der Patienten waren Schrittmacher-Träger. Präop = präoperativ; SR = Sinusrhythmus; VHF = Vorhofflimmern; SM = Schrittmacher.

3.1.8 Weitere präoperative Untersuchungsdaten

Die präoperativen Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchung als eine der wesentlichen Komponenten zur Indikationsstellung zum Klappenersatz werden im Überblick in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse präoperativer Herzkatheteruntersuchungen im Überblick.

Präoperative Daten	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Aortenklappenöffnungsfläche (bei Aortenstenose oder kombiniertem Vitium, errechnet aus Herzkatheterprotokoll)	0,70 cm ²	0,814 cm ²	0,43 cm ²	0,3 cm ²	1,0 cm ²
Ejektions Fraktion (errechnet aus Herzkatheterprotokoll)	60 %	58 %	15 %	25 %	87 %

Eine genaue Klappenöffnungsfläche wurde in 57 der Patienten mit isolierter Aortenklappenstenose oder einem kombiniertem Vitium im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung bestimmt. Sie lag im Durchschnitt bei 0,8 cm², und stellte somit eine eindeutige Indikation zum operativen Klappenersatz dar (Tabelle 2).

Eine Ejektions Fraktion < 45% im Sinne einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion wurde im präoperativen Herzkatheter bei 18% der Patienten (n=27) festgestellt, die Hälfte dieser Patienten (n=13) hatte eine stark eingeschränkte Ventrikelfunktion (Ejektions Fraktion < 35%). Insgesamt 67% der Patienten (n=98) hatten eine Ejektions Fraktion > 45%, wobei nur insgesamt 49% (n=72) eine normale linksventrikuläre Funktion (Ejektions Fraktion > 55%) aufwiesen.

3.2 Operationsdaten

Der Aortenklappenersatz erfolgte unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine bei moderater Hypothermie (Mittelwert 27,2 ± 3,2 °C). Die Klemmzeit betrug im Mittel 76 min ± 29 min,

die gesamte Operationszeit $113 \text{ min} \pm 47 \text{ min}$. Die Schwankungen hinsichtlich der Aortenabklemmzeit und der Gesamtoperationszeit ergeben sich aus den sehr unterschiedlichen operativen und technischen Anforderungen, die sich aus unserem Patientenkollektiv ergaben. Die verwendeten Durchmesser der Klappenprothesen sind in der Abbildung 9 dargestellt.

Es ist dabei zu erkennen, dass in der überwiegenden Zahl der Fälle die Klappengrößen 21, 23 und 25 mm verwendet wurden, wobei der mittlere Klappendurchmesser bei $23,6 \pm 2,5 \text{ mm}$ lag.

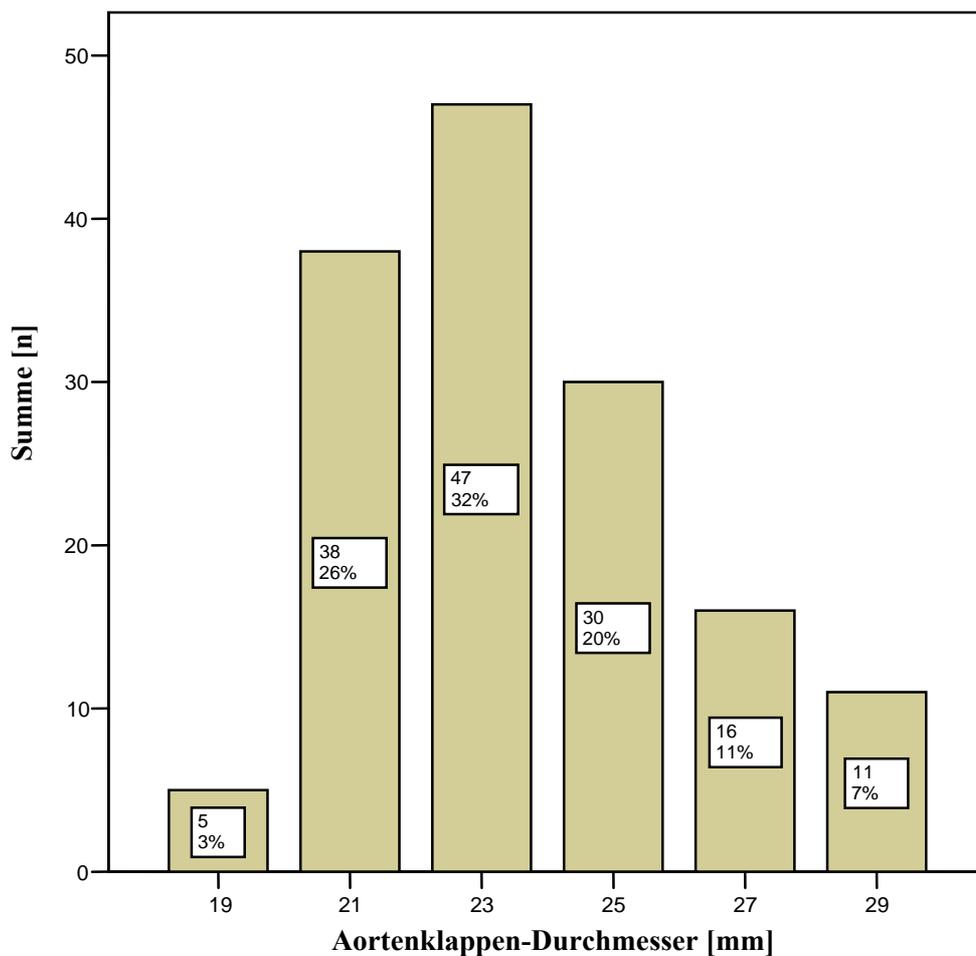


Abbildung 9: Verwendeter Durchmesser der Sorin Bicarbon Klappenprothesen. Hauptsächlich wurden die Klappendurchmesser mit 21mm bzw. 23 mm verwendet. mm = Millimeter.

Die Antikoagulation wurde am postoperativen Tag mit Marcumar begonnen, wobei entsprechend dem individuellen Risikoprofil ein INR-Wert zwischen 2,0 und 3,5 angestrebt wurde.

3.3 Nachuntersuchungen

Die standardisierten Nachuntersuchungen erfolgten mittels Fragebogenerhebungen sowie körperlicher und technischer Untersuchung drei, sechs, zwölf, 24 und 36 Monate postoperativ, sowie in den Jahren 2000 und 2003 im Rahmen einer schriftlichen und telefonischen Evaluation. Der Mittelwert liegt bei $7,95 \pm 3,3$ Jahre, der Median bei 8,54 Jahren. Drei Monate postoperativ konnten unter Berücksichtigung der in diesem Zeitraum verstorbenen Patienten bei allen Patienten eine ambulante Nachuntersuchung erfolgen. Die Follow Up Untersuchung sechs bzw. 12 Monate postoperativ nutzten 94 % bzw. 89% der Patienten, 36 Monate nach dem Eingriff erschienen 77%. 2000 und 2003 konnten 96% der lebenden Patienten oder die behandelnden Hausärzte schriftlich oder telefonisch befragt werden.

Die Abbildung 10 gibt eine Übersicht über die durchgeführten Nachuntersuchungen.

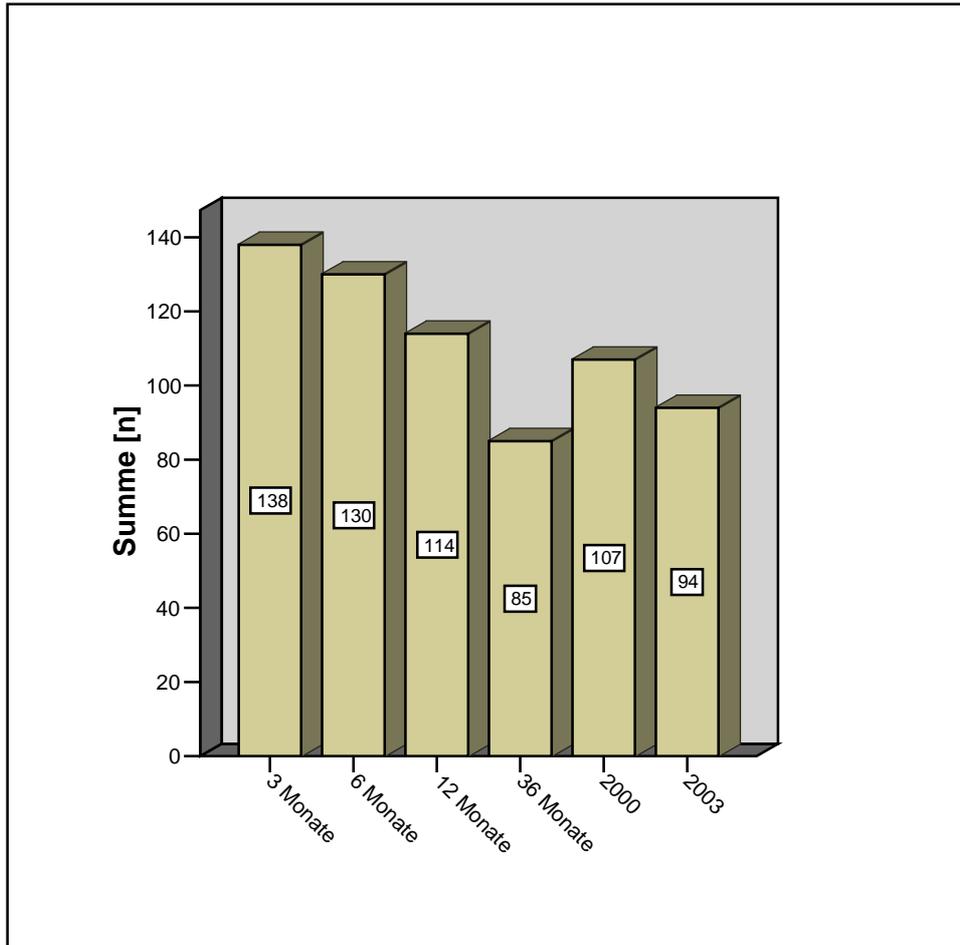


Abbildung 10: Anzahl der Nachuntersuchungen. Drei Monate postoperativ lag die Vollständigkeit der Nachuntersuchung unter Berücksichtigung der in diesem Zeitraum verstorbenen Patienten bei 100%, sechs Monate postoperativ bei 94%. Die Follow Up Untersuchung 12 Monate postoperativ nutzten 89% der Patienten, 36 Monate nach dem Eingriff erschienen 77%. 2000 und 2003 konnten 96% der lebenden Patienten schriftlich oder telefonisch befragt werden.

3.3.1 Klinischer Schweregrad postoperativ

Die Abbildung 11 zeigt den klinischen Schweregrad des Patientenkollektivs ein Jahr postoperativ an, und dokumentiert eine drastische klinische Verbesserung der Patienten nach Aortenklappenersatz. Der mittlere präoperative NYHA-Wert (Abbildung 7) lag mit $2,84 \pm 0,9$ (Median 3,0) deutlich über dem postoperative Mittelwert von $1,76 \pm 0,77$ (Median 2,0; $p < 0,05$).

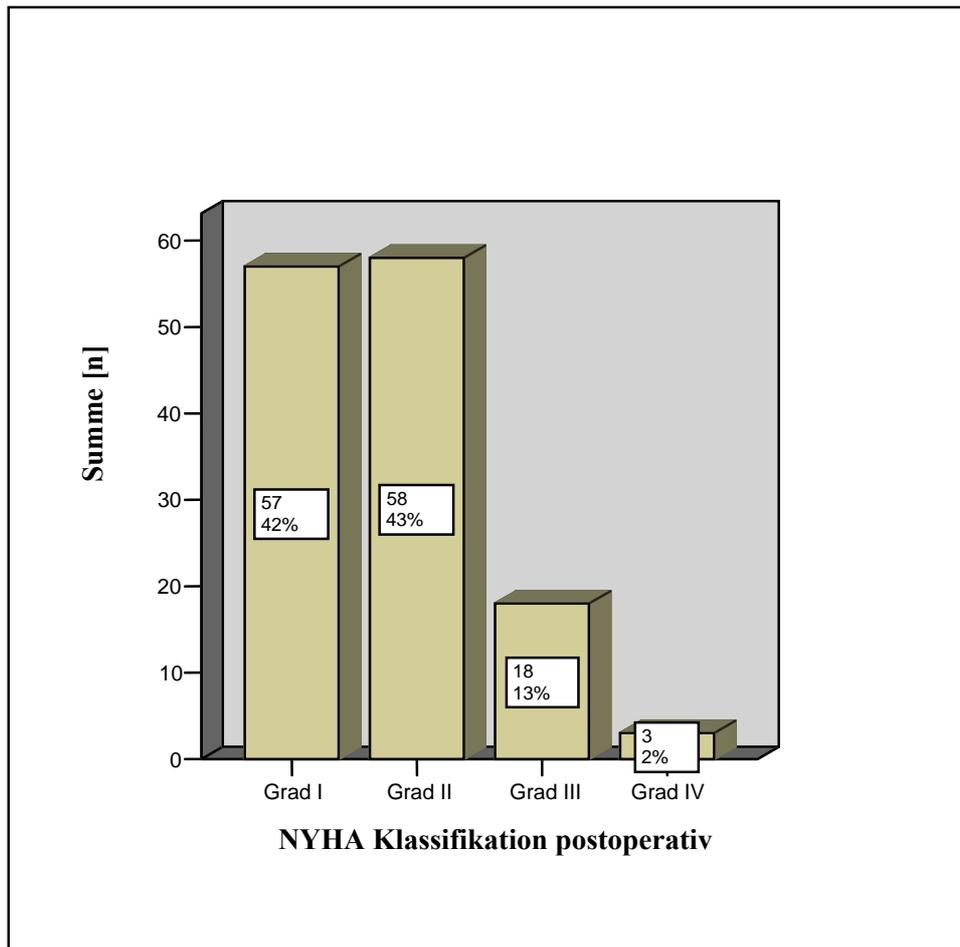


Abbildung 11: Klinischer Schweregrad der Patienten ein Jahr postoperativ. Im Vergleich zur präoperativen NYHA Klassifikation fällt eine deutliche Verbesserung auf ($p < 0,05$). NYHA Grad I präoperativ 10%, postoperativ 42%; NYHA Grad II präoperativ 21%, postoperativ 43%; NYHA Grad III präoperativ 45%, postoperativ 13%; NYHA Grad IV präoperativ 24%, postoperativ 2%.

Zur Charakterisierung des postoperativen Erfolgs im Vergleich zum präoperativen klinischen Zustand wurde bei der Abbildung 11 der klinische Schweregrad der Einjahresuntersuchung eingesetzt.

In Einzelfällen kam es zu wesentlichen subjektiven Verbesserungen, die gemäß den Wertungen der Patientenangaben einer Schweregradbesserung um mindestens einen NYHA-Grad entsprachen, ohne dass sich diese Angaben durch aussagefähige, technische Untersuchungsbefunde objektivieren ließen. Es lagen nur in 73 Fällen von insgesamt 147

Patienten (50%) zum Zeitpunkt der ersten postoperativen Kontrolle sowohl hinreichend klinische Angaben, wie auch zeitnahe technische Untersuchungsbefunde vor. In der Mehrzahl der Fälle mit vollständigen subjektiven und verfügbaren objektiven Daten waren die klinischen Angaben und die objektiven Befunde übereinstimmend. In 7 Fällen gab es gravierende Abweichungen (Besserung mehr als ein NYHA-Schweregrad ohne objektivierbare Besserung der technischen Befunde).

3.3.2 Postoperativer Herzrhythmus

Die Abbildung 12 zeigt die postoperative Rhythmusanalyse. Die Zahl der postoperativen Schrittmacher-Träger (14%) hat im Vergleich zu der präoperativen Rhythmusanalyse (3%) (Abbildung 8) deutlich zugenommen.

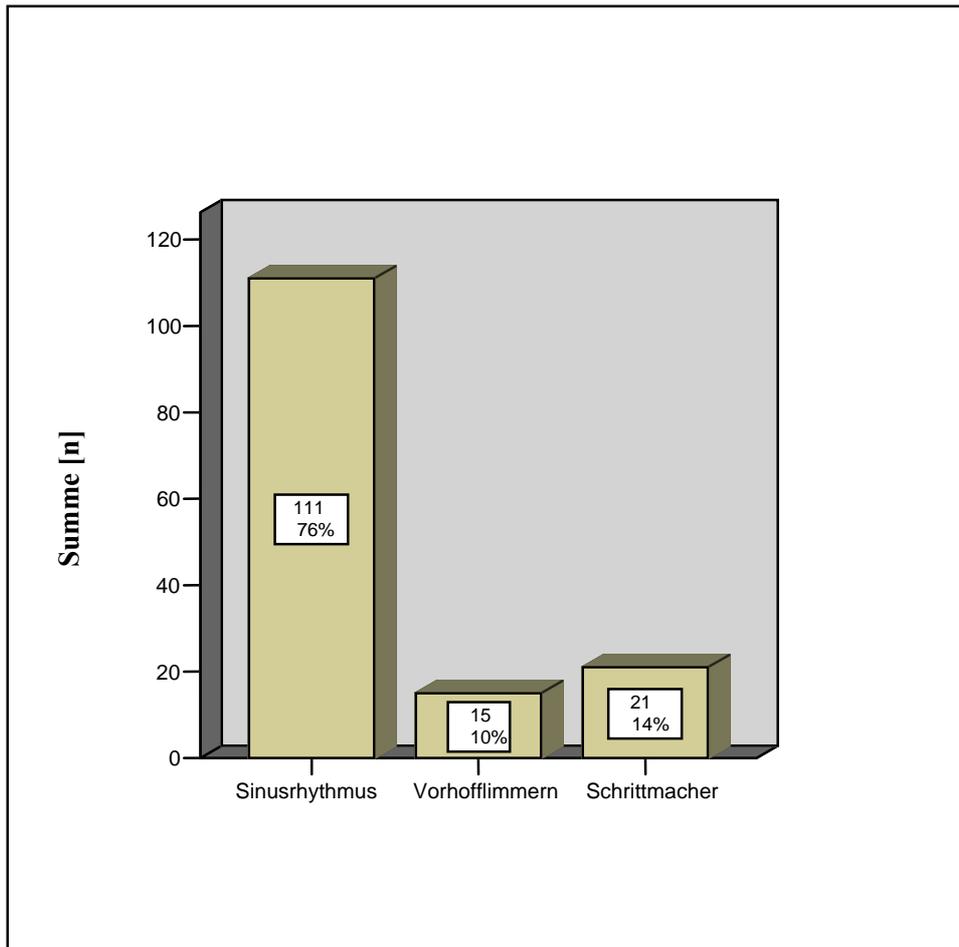


Abbildung 12: Postoperative Rhythmusanalyse. 76% der Patienten zeigen Sinusrhythmus (präoperativ 87%), 14% der Patienten sind Schrittmacher-Träger (präoperativ 3%).
SR = Sinusrhythmus; VHF = Vorhofflimmern; SM = Schrittmacher.

3.3.3 Frühmortalität

Von den 49 (33%) insgesamt beobachteten Todesfällen konnten sieben Fälle der Frühmortalität zugeordnet werden. Dies entspricht einer Häufigkeit von 5% bezogen auf das Gesamtkollektiv. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass präoperativ 35 Fälle (24%) als dringlich bzw. als Notfalleingriffe eingestuft wurden. In der Nachbetrachtung fällt auf, dass fünf (71%) der sieben verstorbenen Patienten dieser Kategorie angehörten.

Ursachen der Frühmortalität waren bis auf eine Ausnahme kardiale Komplikationen, und sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Ursachen der Frühmortalität.

Nr.	Anamnese und Todesursache	D	Z
1	<i>Anamnese:</i> AK-Ersatz unter Reanimation bei dekompensierter hochgradiger AK-Stenose mit akuter Lungenstauung <i>Todesursache:</i> kardiogener Schock, Exitus in tabula	3	0,00
2	<i>Anamnese:</i> angeborene AK-Stenose <i>Todesursache:</i> Asystolie nach kardiogenem Schock 2 Tage postoperativ	1	0,01
3	<i>Anamnese:</i> Reoperation sowie operative Versorgung eines Aneurysmas nach AK-Ersatz mittels Bioprothese bei abgelaufener Endokarditis <i>Todesursache:</i> Herz-Kreislauf-Versagen bei Mesenterialinfarkt 8 Tage postoperativ	2	0,02
4	<i>Anamnese:</i> AK-Ersatz und Vascular-Graft bei akuter Aortendissektion <i>Todesursache:</i> rezidivierende zentrale Embolisierungen mit zusätzlichem progredienten Nierenversagen bei Nierenarterienverschluss	2	0,02
5	<i>Anamnese:</i> Reoperation bei AK-Prothesen-Ausriss infolge akuter Endokarditis <i>Todesursache:</i> Neuroleptika induzierte maligne Hyperthermie und folgendem Nierenversagen bei Rhabdomyolyse 6 Tage postoperativ	2	0,02
6	<i>Anamnese:</i> Z.n. AK-OP bei Klappendissektion infolge eines paravalvulären Lecks, Reoperation mit 3-fach ACVB <i>Todesursache:</i> Herzhypertrophie mit Ischämie, erfolglose Reanimation bei Asystolie einen Monat postoperativ	1	0,06
7	<i>Anamnese:</i> akute Endokarditis mit embolischen Verschlüssen der Extremitäten, Augen und Nieren; kardiale Dekompensation; Z.n. zweimaligem AK-Ersatz <i>Todesursache:</i> kardiale Dekompensation einen Monat postoperativ unmittelbar infolge AK-Reersatz mit einer Carpentier-Edwards Klappe bei postoperativ persistierender Endokarditis	3	0,09

Nr.= laufende Nummer; D = OP Dringlichkeit (1 = elektiv/ 2 = dringlich/ 3 = Notfall); Z = Zeit in Jahren; AK = Aortenklappe; OP = Operation.

3.3.4 Frühkomplikationen

Einen dauerhaften Schrittmacher erhielten zwölf Patienten in der frühen Phase nach Aortenklappen-Ersatz, hauptsächlich wegen eines totalen AV-Blockes. Andere Rhythmusstörungen, wie Schenkel-Blockbilder oder Extrasystolen, wurden bei acht Patienten dokumentiert, eine Kardioversion bzw. Defibrillation wurde sechs mal notwendig, vor allem im Rahmen von tachykardem Vorhofflimmern, bei zwei Patienten wegen Kammerflimmern. Ein Patient ist mit apoplektischem Insult aus der Narkose erwacht, und fällt somit definitionsgemäß nicht unter die postoperativen klappenassoziierten Komplikationen nach Edwards.

Andere Komplikationen, wie zum Beispiel Blutungen, Herzinfarkt oder Gefäßverschlüsse traten in der unmittelbaren perioperativen Zeit nicht auf. Auch die Patienten, welche in der perioperativen Zeit verstarben, sind in dieser Aufstellung des Patientenkollektivs nicht enthalten. Da bei einigen Patienten mehrere Komplikationen kombiniert und überschneidend auftraten, ist eine genaue und statistisch aussagekräftige Zahlenangabe nicht möglich.

3.3.5 Spätmortalität

Die Ursachen der Spätmortalität sind breit gefächert und aus der Tabelle 4 im Einzelnen ersichtlich, die Tabelle 5 gibt einen zusammenfassenden Überblick.

Tabelle 4: Ursachen der Spätmortalität.

Nr.	Anamnese und Todesursache	D	Z
1	Anamnese: akute Endokarditis, Alkoholabusus Todesursache: Myokardinfarkt bei rezidivierender Endokarditis	2	0,12
2	Anamnese: Z.n. NierenTx mit Dialysepflicht, zunehmende kardiale Dekompensation Todesursache: Herz-Kreislauf-/Leber-Versagen bei Duodenalstumpfsuffizienz nach Billroth II OP	1	0,16
3	Anamnese: Z.n. dreimaligem AK-Ersatz bei Aorten-Aneurysma und AK-Endokarditis mit paravalvulärem Leck Todesursache: unbekannt, schwere AK-Insuffizienz bei paravalvulärem Leck infolge einer Endokarditis beschrieben, Tod unmittelbar infolge eines weiteren AVR	1	1,31
4	Anamnese: angeborene AK-Stenose Todesursache: unbekannt	1	1,95
5	Anamnese: AIHA, AK-Ersatz bei akuter Endokarditis Todesursache: Herz-Kreislauf-Versagen, Kammerflimmern bei schwerer globaler dilatativer Kardiomyopathie	3	2,14
6	Anamnese: Z.n. Komissurotomie und AK-Ersatz bei Aneurysma, 1.ReOP Todesursache: unbekannt	1	2,49
7	Anamnese: Z.n. AK-Ersatz, 1.ReOP bei hochgradiger Klappeninsuffizienz Todesursache: Herz-Kreislauf-Stillstand bei sekundärer dilatativer Kardiomyopathie	1	2,77
8	Anamnese: Kardiale Dekompensation bei hochgradiger AK-Insuffizienz, AK-Ersatz mit 3-fach ACVB Todesursache: Darmkrebs	1	2,81
9	Anamnese: akute Dissektion der Aorta Todesursache: Magen-Karzinom	3	3,12
10	Anamnese: Z.n. Aortenbasis-Operation mit AK-Ersatz infolge Aneurysma-Dissektion bei bekanntem Marfan Syndrom, 1.ReOP Todesursache: akute Dissektion der Aorta	3	3,3
11	Anamnese: hypertensive Kardiomyopathie, AK-Ersatz bei degenerierter AK infolge Morbus Erdheim Gsell, 2-fach ACVB bei schwerer KHK Todesursache: Herz-Kreislaufversagen infolge schwerer Stammganglieneinblutung	3	3,34
12	Anamnese: Reoperation bei zunehmender Protheseninsuffizienz nach AK-Ersatz Todesursache: Herz-Kreislauf-Versagen bei Kammerflimmern	1	3,59
13	Anamnese: AK-Stenose unbekannter Ätiologie mit zunehmender pulmonaler Hypertonie, ausgeprägte Begleiterkrankungen(Neuro-/Angiopathie) bei schwerem Diabetes mellitus Typ II Todesursache: Herz-Kreislauf-Versagen	2	3,72
14	Anamnese: Z.n. OP wegen Aortenisthmusstenose Todesursache: Folgen eines Arbeitsunfalls	1	4,00
15	Anamnese: Z.n. Myokardinfarkt, angeborene AK-Stenose Todesursache: Schlaganfall	1	4,41
16	Anamnese: Mitralklappenprolaps Todesursache: plötzlicher Tod	1	4,65
17	Anamnese: dilatative Kardiomyopathie mit Vorhofflimmern Todesursache: Kammerflimmern	1	5,26
18	Anamnese: Z.n. ACVB OP bei Hauptstammstenose Todesursache: Schlaganfall mit Stammganglieneinblutung	1	5,36
19	Anamnese: Reoperation nach AK-Ersatz bei hochgradiger AK-Insuffizienz Todesursache: akutes Herzversagen bei zunehmender schwerer Herzinsuffizienz und rhythmogener Dekompensation	1	5,86
20	Anamnese: Sarkoidose, systemische Vaskulitis Todesursache: unbekannt	1	5,91

21	Anamnese: kompensierte Niereninsuffizienz, Ätiologie unbekannt Todesursache: unbekannt	1	6,25
22	Anamnese: beginnende pulmonale Hypertonie Todesursache: Herz-Kreislaufversagen bei schwerer dilatativer Kardiomyopathie	1	6,49
23	Anamnese: höchstgradige AK-Insuffizienz unbekannter Ätiologie Todesursache: zerebrale Einblutung im Bereich des Media-Gebietes	2	6,67
24	Anamnese: angeborene AK-Stenose Todesursache: Schlaganfall	1	6,74
25	Anamnese: angeborene AK-Stenose Todesursache: Hirninfarkt mit Ventrikeleinblutung	2	6,82
26	Anamnese: Reoperation bei Protheseninsuffizienz nach AK-Ersatz Todesursache: plötzlicher ungeklärter Tod	1	7,06
27	Anamnese: angeborene AK-Stenose, Z.n. Myokardinfarkt Todesursache: Nierenversagen bei Urothel-Karzinom	1	7,16
28	Anamnese: Z.n. AK-Ersatz bei klappennahem Aneurysma, 1. ReOP bei schwerer AK-Insuffizienz Todesursache: metastasiertes Malignes Melanom	1	7,98
29	Anamnese: abgelauene Aortenklappenendokarditis bei angeborener AK-Stenose, rezidivierende kardiale Dekompensation sowie Mediainfarkt Todesursache: plötzlicher ungeklärter Tod	1	8,11
30	Anamnese: Aneurysma der Aorta ascendens mit Außenringdilatation Todesursache: Herz-Kreislaufversagen infolge absoluter Arrhythmie bei kachektischem Habitus bei Synovialsarkom	1	8,49
31	Todesursache: Darmkrebs	1	8,54
32	Anamnese: akute Dissektion der Aorta bei Marfan-Syndrom Todesursache: rupturiertes Aorten-Aneurysma	2	8,58
33	Anamnese: Z.n. zweimaligem Myokardinfarkt, AK-Ersatz bei angeborener AK-Stenose und zunehmender pulmonaler Hypertonie Todesursache: plötzlicher Tod	1	8,64
34	Anamnese: zunehmende pulmonale Hypertonie bei angeborener AK-Stenose Todesursache: Kammerflimmern	1	8,97
35	Anamnese: Reoperation nach AK-Ersatz bei akuter Linksherzdekompensation infolge AK-Insuffizienz °IV Todesursache: plötzlicher ungeklärter Tod	1	9,33
36	Anamnese: angeborene AK-Stenose Todesursache: schweres epidurales Hämatom bei Sturz auf Hinterkopf	1	9,37
37	Anamnese: akute Endokarditis Todesursache: Schlaganfall	1	9,68
38	Todesursache: Tumorkachexie bei großzelligem B-Zell-Lymphom	1	9,95
39	Anamnese: Z.n. Aneurysmektomie eines Vorderwandaneurysmas nach schwerem Myokardinfarkt Todesursache: rhythmogene Dekompensation mit kardiogenem Schock	1	10,04
40	Anamnese: Akutes dissezierendes Aneurysma der Aorta ascendens präoperativ bei bekanntem Aneurysma bei Marfan Syndrom Todesursache: Aneurysma Ruptur	3	
41	Anamnese: Z.n. Myokardinfarkt mit Vorderwandaneurysma, angeborene AK-Stenose Todesursache: Schlaganfall	1	10,55
42	Anamnese: Vorhofseptumdefekt mit pulmonaler Hypertonie Todesursache: unbekannt	1	

Nr.= laufende Nummer ; D = OP-Dringlichkeit (1= elektiv 2= dringlich 3= Notfall); Z = Todeszeit in Jahren

Tabelle 5: Zusammenfassender Überblick über die Spätmortalität

	Anzahl der Todesfälle
Klappenassoziierte Mortalität	
- Thrombembolie	8
- Blutung	0
- Endokarditis	0
- Klappendefekt	0
- Plötzliche, ungeklärte Todesfälle	5
Gesamte klappenassoziierte Todesfälle	13
Nicht klappenassoziierte Mortalität	
- Herzinfarkt	1
- Rhythmogene Dekompensation, Kammerflimmern	11
- Krebs	6
- Trauma	2
- Andere bzw. unbekannt	9
Gesamte nicht klappenassoziierte Todesfälle	29

Somit waren von 42 Todesfällen 13 (31%) eindeutig klappenassoziiert (plötzliche ungeklärte Todesfälle werden dem zugerechnet). Von den verbliebenen 29 mutmaßlich nicht klappenassoziierten Todesfällen waren zwölf Fälle (41%) zwar kardial bedingt (Herzinfarkt, rhythmogene Dekompensation), jedoch nicht eindeutig klappenassoziiert. Bei 17 Todesfällen kann die Ursache weder dem Herzen noch der Herzklappe zugeordnet werden.

3.3.6 Gesamtmortalität

Insgesamt sind in den Beobachtungszeitraum bis zum Jahr 2003 49 Todesfälle (33%) eingegangen. In 43 Fällen (88%) konnte die Todesursache eindeutig ermittelt werden, in sechs Fällen (12%) bleibt die Todesursache fraglich.

Die Überlebensrate nach fünf Jahren lag bei 84%, nach zehn Jahren entsprechend bei 64%.

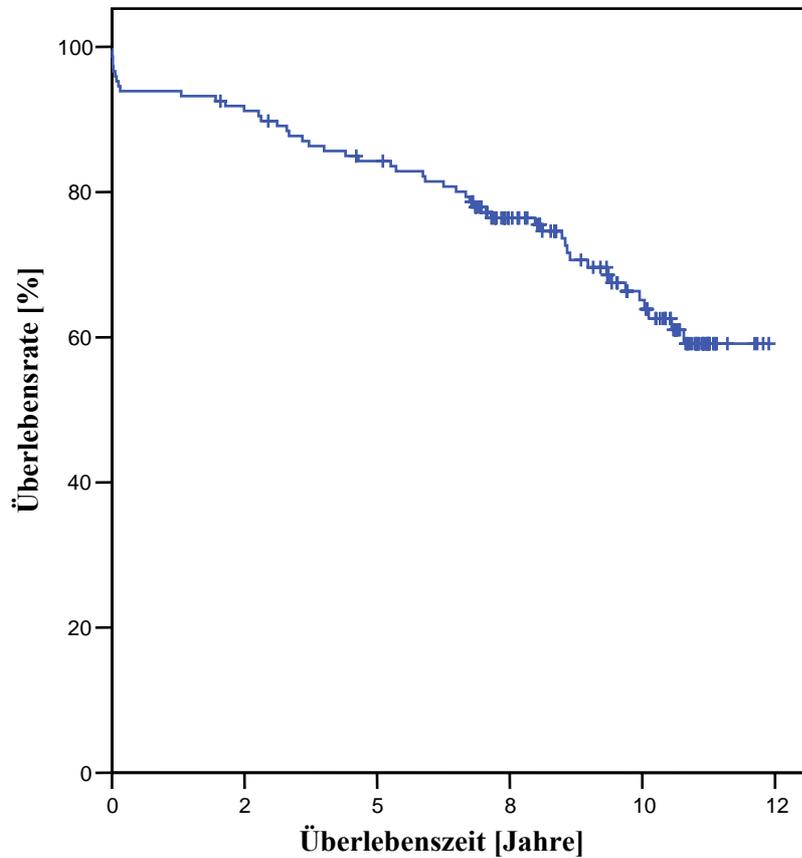


Abbildung 13: Aktuarisiertes Überleben nach Kaplan Meier.

Die fünf Jahresüberlebensrate liegt bei 84%, die zehn Jahresrate bei 64%.

Anhand der nachfolgenden Tabelle 6 werden die noch lebenden Patienten mit den bereits verstorbenen Patienten bezüglich ihres Alters und Geschlechts, der mutmaßlichen Operationsdringlichkeit, der präoperativen NYHA-Klassifikation, sowie der Ätiologie des Klappenersatzes verglichen.

Tabelle 6: Vergleich des verstorbenen Patientenkollektivs mit dem noch lebenden Kollektiv.

	Verstorbene Patienten	Lebende Patienten	p-Werte
Anzahl:	33 % (n=49)	67 % (n=98)	
Alter:	56,9 Jahre	53,7 Jahre	0,1
Geschlecht:			1,0
weiblich	14 % (n= 7)	15 % (n=15)	
männlich	86 % (n=42)	85 % (n=83)	
Dringlichkeit:			0,223
Elektiv	70 % (n=34)	80 % (n=78)	
Dringend	16 % (n= 8)	14 % (n=14)	
Notfall	14 % (n= 7)	6 % (n= 6)	
Präoperative NYHA:			< 0,001
NYHA I	4 % (n= 2)	12 % (n=12)	
NYHA II	8 % (n= 4)	28 % (n=27)	
NYHA III	41 % (n=20)	48 % (n=46)	
NYHA IV	47 % (n=23)	12 % (n=12)	
Ätiologie:			
Klappenringdilatation bei Aneurysma	4 % (n= 2)	3 % (n= 3)	1,0
Morbus Erdheim-Gsell	2 % (n= 1)	2 % (n= 2)	1,0
Rheumatisch	0 % (n= 0)	6 % (n= 6)	0,179
Endokarditis	25 % (n=12)	21 % (n=20)	0,647
Kongenital	25 % (n=12)	33 % (n=32)	0,358
Reoperation	18 % (n= 9)	11 % (n=11)	0,307
Marfan Syndrom	6 % (n= 3)	3 % (n= 3)	0,401
Unbekannt	20 % (n=10)	21 % (n=21)	1,0

Die kumulative Überlebensrate nach Aortenklappenersatz wurde in Bezug zu prä- als auch postoperativen Patientenvariablen gesetzt. Tabelle 7 gibt eine Übersicht über Risikofaktoren für das Langzeitüberleben.

Tabelle 7: Risikofaktoren des Langzeitüberlebens nach Aortenklappen-Ersatz.

Variable	Definition der Variablen	Positiver Einfluss auf Überleben	Univariater p-Wert	Multivariater p-Wert
NYHA I Jahr postoperativ	I vs. II vs. III vs. IV	NYHA I und II	< 0,0001	0,045
Exraucher postoperativ	Raucher vs. Exraucher	Exraucher	0,01	0,032
<i>EF postoperativ < 45% aus Herzecho (Stand aktuelles SF)</i>	<i>≤ 45% vs. > 45%</i>	<i>> 45%</i>	<i>0,02</i>	
<i>Lebensalter</i>	<i>- Gruppe I: 20-62 Jahre - Gruppe II: 63-70 Jahre</i>	<i>Gruppe I</i>	<i>0,02</i>	
<i>Triglyceride 0,5 Jahre postoperativ</i>	<i>- Gruppe I: 62-238,25 mg/dl - Gruppe II: 238,5-1143 mg/dl</i>	<i>62,5-238,25 mg/dl</i>	<i>0,02</i>	
Sinusrhythmus postoperativ	Kein SR vs. SR	Sinusrhythmus postoperativ	0,02	0,014
<i>Voroperation der Aortenklappe</i>	<i>Keine Voroperation vs. Voroperation</i>	<i>Nicht voroperierte Aortenklappe</i>	<i>0,03</i>	
Schrittmacher postoperativ	Kein SM vs. SM	Kein Schrittmacher postoperativ	0,04	0,005
<i>Niereninsuffizienz präoperativ</i>	<i>Normale Nierenfunktion vs. Niereninsuffizienz</i>	<i>Normale Nierenfunktion</i>	<i>0,04</i>	
<i>Quick Wert 0,5 Jahre postoperativ</i>	<i>- Gruppe I: 14%-29% - Gruppe II: 30%-85%</i>	<i>14%-29%</i>	<i>0,04</i>	
<i>Cholesterin 0,5 Jahre postoperativ</i>	<i>- Gruppe I: 71-246 mg/dl - Gruppe II: 247- 397 mg/dl</i>	<i>71-246 mg/dl</i>	<i>0,04</i>	
<i>Infarkt präoperativ</i>	<i>Kein Infarkt vs. Infarkt</i>	<i>Kein Infarkt</i>	<i>0,05</i>	
<i>Diabetes m. präoperativ</i>	<i>Kein DM vs. DM</i>	<i>Kein Diabetes m. präoperativ</i>	<i>0,05</i>	
pAVK postoperativ	Keine pAVK vs. pAVK	Keine pAVK	0,05	0,006
<i>Embolisches Ereignis präoperativ</i>	<i>Keine Embolie vs. Embolie</i>	<i>Keine Embolie</i>	<i>0,1</i>	
<i>Koronare Herzkrankheit präoperativ</i>	<i>Keine KHK vs. KHK</i>	<i>Keine KHK</i>	<i>0,08</i>	

Die fett gedruckten Variablen erwiesen sich in der multivariaten Analyse als signifikant. Kursive Variablen sind in der univariaten Analyse signifikant. Bei den restlichen Variablen (präoperative Embolien und koronare Gefäßerkrankung) zeigte sich in der statistischen Analyse ein statistischer Trend ($p < 0,1$). Vs. = versus; EF = Ejektion Fraktion; SM = Schrittmacher; SR = Sinusrhythmus; AK = Aortenklappe; DM = Diabetes mellitus; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; KHK = koronare Gefäßerkrankung.

Die Abbildungen 14a und 14b stellen den Einfluss zweier multivariater Risikofaktoren (postoperative NYHA Klassifikation, postoperativer Sinusrhythmus) auf das Langzeitüberleben graphisch dar.

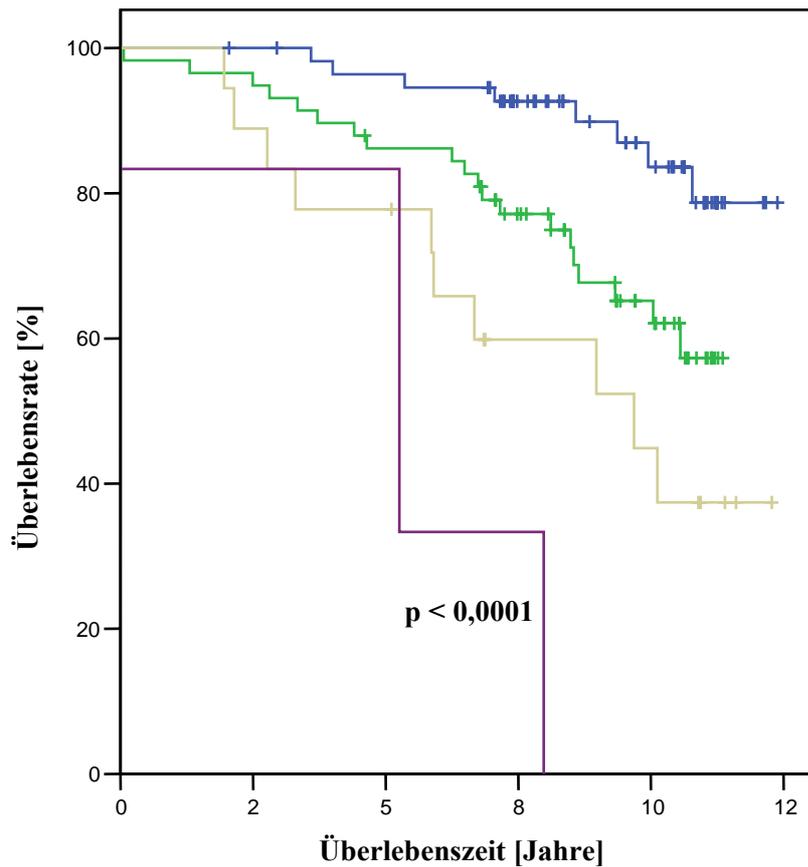


Abbildung 14a: Einfluss der NYHA Klassifikation ein Jahr postoperativ auf das Langzeitüberleben. $p < 0,0001$

Patienten der NYHA Klassen III und IV zeigten die schlechteste Überlebensrate. Bei Patienten der NYHA Klasse I liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei über 80%. Blau = NYHA I; grün = NYHA II; braun = NYHA III; lila = NYHA IV.

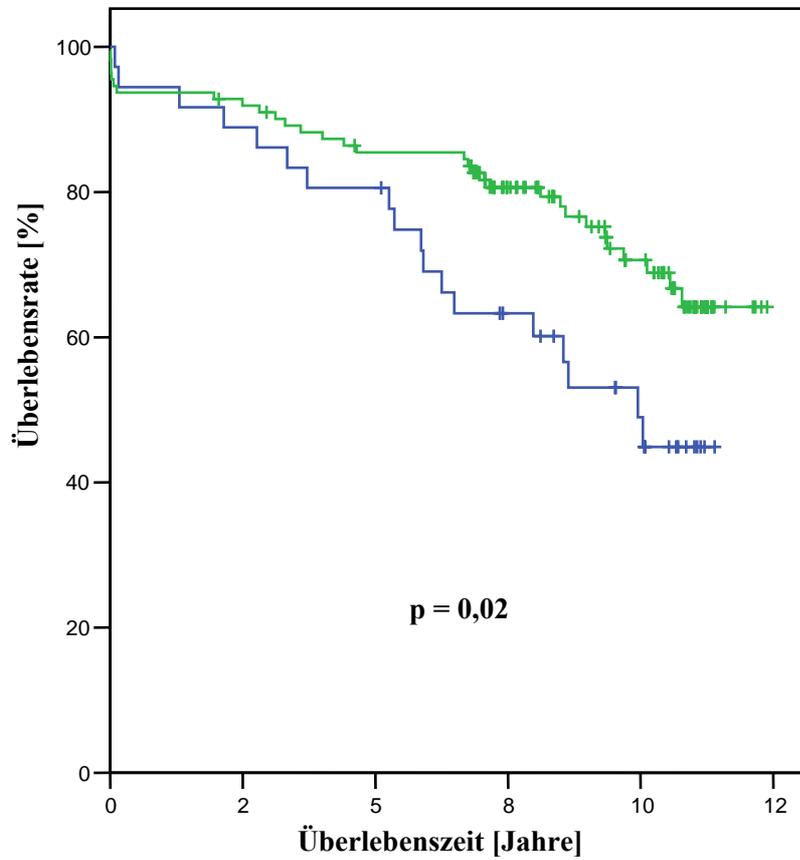


Abbildung 14b: Einfluss postoperativer Rhythmusstörungen auf die Überlebensrate. $p = 0,02$

Patienten mit postoperativem Sinusrhythmus (grün) zeigten eine signifikant bessere postoperative Überlebensrate verglichen mit Patienten mit postoperativen Rhythmusstörungen (blaue Linie).

3.3.7 Klappenspezifische Komplikationen

Die wichtigsten postoperativen Komplikationen Thrombembolien, Blutungen und Endokarditiden werden in der Abbildung 15 gemeinsam und im Überblick dargestellt.

Gemäß den Leitlinien von Edmunds et al handelt es sich hierbei um so genannte klappenassoziierte Komplikationen.

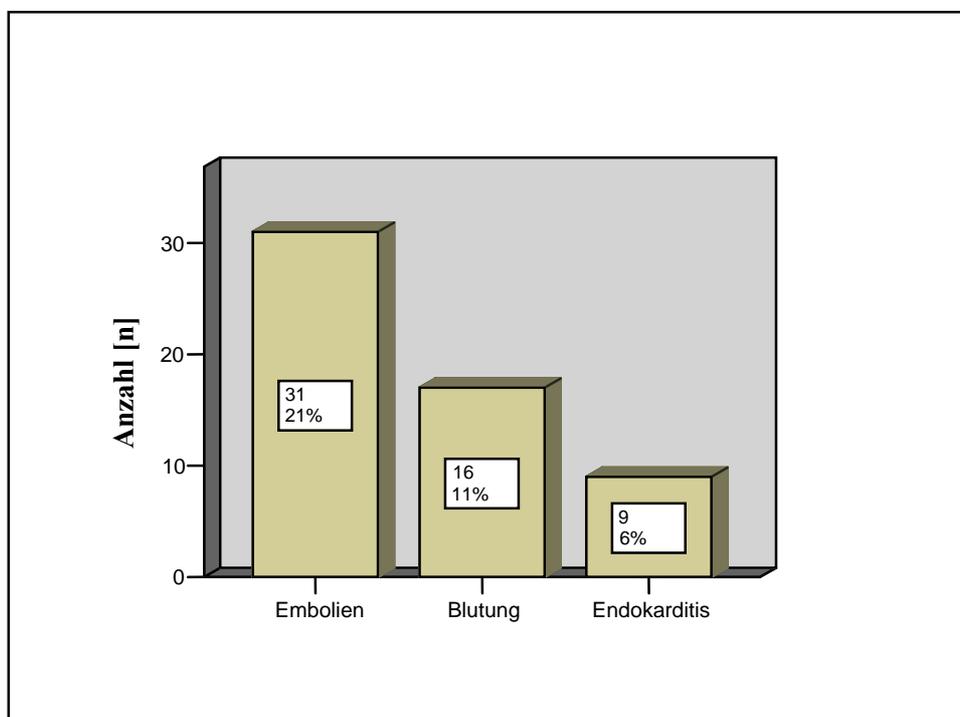


Abbildung 15: Verteilung der klappenspezifischen Komplikationen Thrombembolie, Blutung und Endokarditis. Als häufigste Komplikation trat die postoperative Embolisierung auf (21%). Blutungen im Rahmen der Antikoagulation wurden bei 12% und Endokarditiden bei 6% beobachtet.

3.3.7.1 Postoperative Thrombembolien

Anhand der obigen Grafik ist zu erkennen, dass die häufigste Komplikation nach Aortenklappenersatz mutmaßlich durch zerebrale Embolisationen mit oder ohne sekundäre Einblutung (postoperative Thrombembolismen) bedingt war, und in bleibenden oder passageren Lähmungen resultierte. Diese postoperative Komplikation trat bei 31 Patienten (21%) auf, in neun Fällen (29%) mittelbar oder unmittelbar mit letalem Ausgang. Schwere Insulte wurden bei 21 Patienten (68%) beobachtet. Eine Amaurosis fugax trat in sechs Fällen (19%) auf, periphere Embolisationen bei einem Patienten (3%).

Sechs von neun Patienten (67%) mit postoperativ nachweisbarer Carotisstenose erlitten thrombembolische Komplikationen. Dagegen wurden nur zwei der 16 Patienten (13%) mit präoperativ bekannter Carotisstenose durch präoperative Thrombembolien auffällig.

Bei drei der 13 Patienten (23%) mit bereits präoperativ bekanntem thrombembolischem Ereignis konnte auch postoperativ eine entsprechende Komplikation dokumentiert werden. Der ermittelte Quickwert lag bei 14-67% (Mittelwert 32,5%, Median 30,0%, Standardabweichung 14,3%). Aus der Abbildung 16 ist die zeitliche Verteilung graphisch dargestellt.

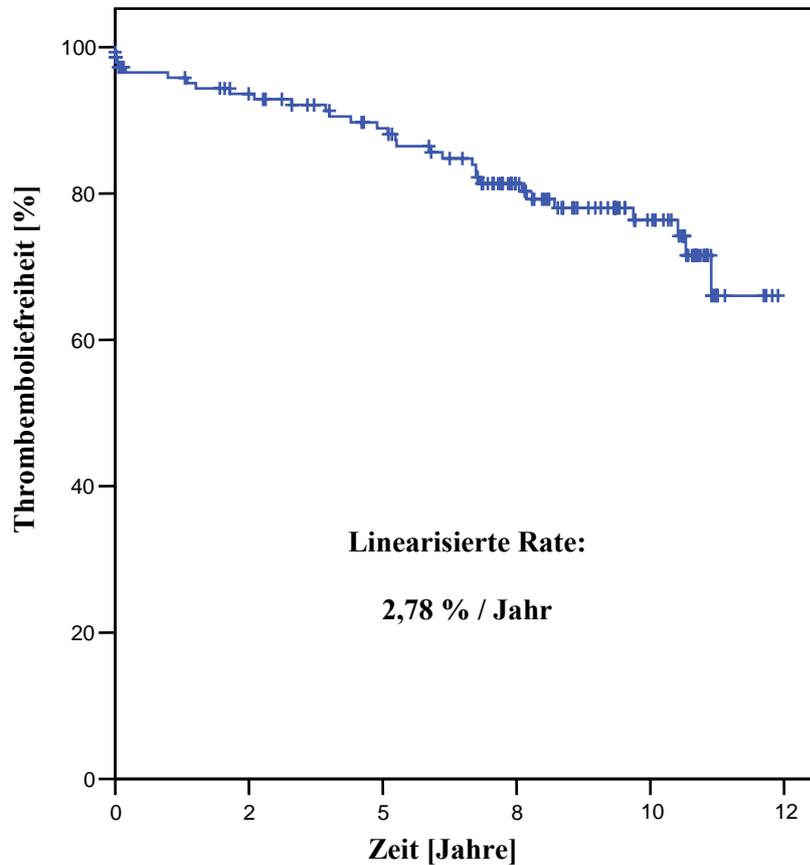


Abbildung 16: Postoperative Embolierate. Innerhalb des vorgegebenen Beobachtungszeitraumes traten bei 21% der Patienten thrombembolische Komplikationen auf. Die linearisierte Rate ist mit 2,78%/Jahr angegeben.

Die Tabelle 8 gibt die gesammelten individuellen Patienten-Daten der thrombembolischen Komplikationen nach Aortenklappen-Ersatzoperation wieder.

Tabelle 8: Postoperative Thrombembolien.

Nr.	Zeit in Jahren	Beschreibung	Tod
1	0,00	1 Tag postoperativ plötzliche Hemiparese / Autopsie: frischer Infarkt rechts frontal sowie Kleinhirn, zusätzlich akutes Nierenversagen und kardiogener Schock bei Verschluss der Arteria renalis rechts	Ja
2	0,01	2 Tage postoperativ Hemiparese links mit bleibender Beeinträchtigung	Nein
3	0,04	Zentralarterienverschluss linkes Auge 13 Tage postoperativ bei Marfan Syndrom, bleibende	Nein

		Beeinträchtigung / Quick 40%	
4	0,06	Rezidivierende Amaurosis fugax mit folgender Blindheit des linken Auges 21 Tage postoperativ / Quick 31%	Nein
5	0,19	Amaurosis fugax	Nein
6	0,98	Rezidivierend Amaurosis fugax	Nein
7	1,34	Lähmungen, Krampfanfälle, Störungen der Merkfähigkeit, bleibend / Quick 17%	Nein
8	1,51	Amaurosis fugax	Nein
9	2,15	Rezidivierend Amaurosis fugax	Nein
10	2,60	Dysästhesien, pathologischer EEG Befund	Nein
11	3,24	Embolisation im Bereich der Stammganglien mit folgender Einblutung/ Quick 44%	Ja
12	3,44	TIA, Skotome	Nein
13	4,01	Zentralarterienverschluss linkes Auge	Nein
14	4,40	Lähmungen linker Arm, Sprachstörungen im Sinne einer TIA / Quick 45%	Nein
15	4,41	Hemiparese, Sprachstörungen / Quick 25%	Ja
16	5,10	Schwerste Stammganglieneinblutung mit folgendem Hydrocephalus occlusus, Hemiparese, Aphasie (bleibend) und Rezidivblutung mit Todesfolge drei Monate später / Quick 14%	Ja
17	5,24	Schwere Sprachstörung, Apathie nach Absetzen von Marcumar wegen bevorstehender OP, bleibend / CT: Embolischer Verschluss	Nein
18	5,26	Rezidivierende Amaurosis fugax	Nein
19	5,88	2 mal Zentralarterienverschluss / TIA, vorübergehend Sprachstörungen	Nein
20	6,12	Z.n. Amputation der Großzehe, 5 Jahre später armbetonte Hemiparese rechts, bleibend / Quick 25%	Nein
21	6,67	Zerebrale Embolie mit Einblutung / Quick 67%	Ja
22	6,74	Lähmungen, Sprachstörungen	Ja
23	6,74	3 mal TIA, rezidivierende Sehstörungen, bleibende Beeinträchtigung	Nein
24	6,82	Z.n. Embolisation der Großzehe 2 Jahre postoperativ, später schwere Ventrikeleinblutung nach Infarkt mit kardialer Dekompensation, MOV	Ja
25	7,61	2 mal Verschluss der unteren Extremität	Nein
26	7,69	Z.n. Amaurosis fugax, schwere Hemiparese	Nein
27	8,21	Spastischer Hemiparese rechts und globaler Aphasie als Residuum / Quick 22%	Nein
28	9,68	Z.n. CVA major 5 und 7 Jahre postoperativ / schwere Lähmungen, Sprachstörungen, bleibende Beeinträchtigung / Quick 30%	Ja
29	10,52	Schwerste Sprachstörungen und Hemiparese rechts	Ja
30	10,66	Lähmungen, Gefühlsstörungen für mehrere Wochen / Quick 29% / CT: multiple Infarkte links im Bereich des Mediaversorgungsgebietes	Nein
31	11,14	Z.n. Amaurosis fugax, 10 Jahre später akut Drehschwindel, Ataxie, Erbrechen, Lähmungen sowie Taubheit linke Hand als Residuum / Quick 33%	Nein

Bis auf einen Patienten (Extremitätenverschluss) handelte es sich um zerebrale Embolisationen mit oder ohne sekundäre Einblutung. TIA = Transitorische ischämische Attacke; MOV = Multiorganversagen.

Bei der statistischen Analyse der Ergebnisse haben sich folgende Determinanten als signifikant für das Auftreten postoperativer Embolien erwiesen.

Tabelle 9: Risikofaktoren für postoperative Thrombembolien.

Variable	Definition der Variablen	Erhöhtes Risiko einer Embolie	Univariater p-Wert	Multivariate r p-Wert
pAVK postoperativ	Keine pAVK vs. pAVK	pAVK	< 0,0001	0,002
Vorhofflimmern postoperativ	VHF vs. kein VHF	VHF	0,001	0,009
Marfan Syndrom	Kein Marfan vs. Marfan	Marfan Syndrom	0,001	0,017
Carotisstenose postoperativ	Keine Stenose vs. Stenose	Carotisstenose postoperativ	0,009	0,004
Endokarditis postoperativ	Keine Endokarditis vs. Endokarditis	Endokarditis postoperativ	0,01	0,001
<i>Triglyceride 0,5 Jahre postoperativ</i>	<i>- Gruppe I: 62-238,25 mg/dl - Gruppe II: 238,5-1143 mg/dl</i>	<i>62mg/dl- 238,25mg/dl</i>	<i>0,02</i>	
<i>Aneurysma präoperativ</i>	<i>Kein Aneurysma vs. Aneurysma</i>	<i>Aneurysma präop</i>	<i>0,03</i>	
NYHA präoperativ	- Gruppe I: NYHA I-III - Gruppe II: NYHA IV	NYHA IV	0,03	0,003
<i>Cholesterin 0,5 Jahre postoperativ</i>	<i>≤ 246 vs. >246 mg/dl</i>	<i>> 246 mg/dl</i>	<i>0,04</i>	
<i>Lebensalter</i>	<i>- Gruppe I: 20 Jahre-62 Jahre - Gruppe II: 63 Jahre-70 Jahre</i>	<i>63 Jahre-70 Jahre</i>	<i>0,04</i>	
<i>Quick Wert 0,5 Jahre postoperativ</i>	<i>- Gruppe I: 14%-29% - Gruppe II: 30%-85%</i>	<i>14%-29%</i>	<i>0,05</i>	
Reoperation der Aortenklappe		Reoperation	0,1	
VHF präoperativ	Kein VHF vs. VHF	VHF	0,1	
Infarkt präop		Infarkt präop	0,1	
Diabetes mellitus präoperativ	Kein DM vs. DM		0,33	
Hypertonie präoperativ			0,5	
EF postoperativ aus Herzecho	≤ 45% vs. > 45%		0,6	
Cholesterin präoperativ	≤ 247 vs. > 247 mg/dl		0,8	

Die fett gedruckten Variablen erwiesen sich in der multivariaten Analyse als signifikant. Kursiv Variablen sind in der univariaten Analyse signifikant. Bei den restlichen Variablen zeigte sich in der statistischen Analyse ein statistischer Trend ($p < 0,1$) oder keine Signifikanz ($p > 0,1$). pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; VHF = Vorhofflimmern; DM = Diabetes mellitus.

Es wird deutlich, dass vor allem gefäßassoziierte Erkrankungen wie eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, Carotisstenosen, sowie koronare Gefäßerkrankungen einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten postoperativer Embolien haben. Begleiterkrankungen wie das Marfan Syndrom, infektiöse Endokarditiden oder Rhythmusstörungen steigern das Risiko signifikant. Ein fortgeschrittenes Lebensalter zeigt im Vergleich zum jüngeren Patientenkollektiv erhöhte Thrombembolieraten. Die nachstehenden Abbildungen geben einen Überblick über einige multivariat signifikante Risikofaktoren für postoperative Thrombembolien.

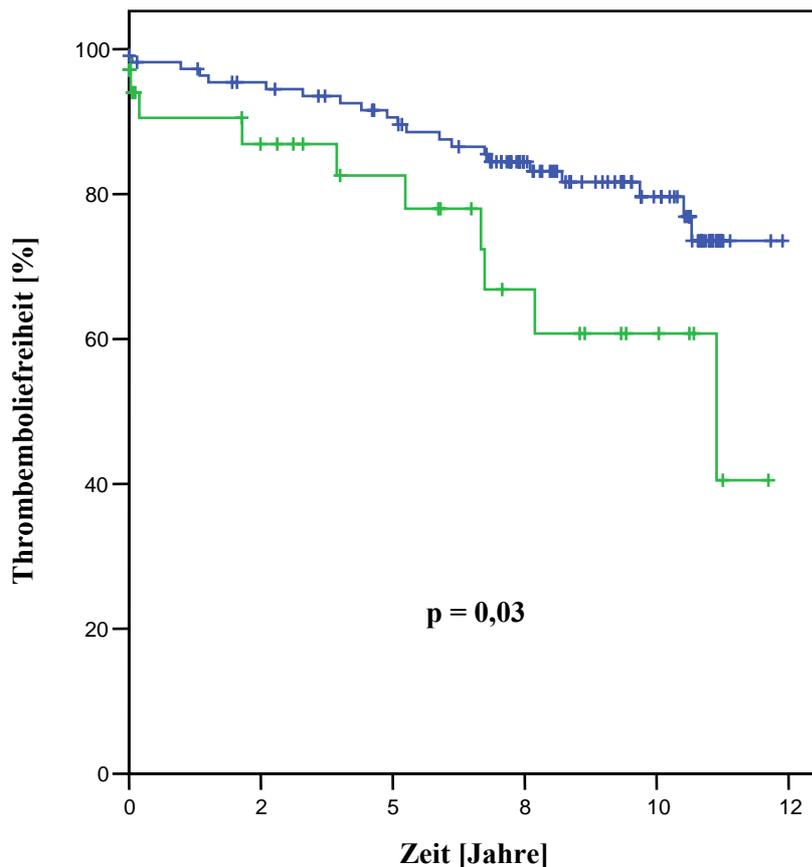


Abbildung 17a: Einfluss der präoperativen NYHA Klassifikation auf die postoperative Thrombembolierate. $p = 0,03$

Patienten der NYHA Klassen I-III (blaue Linie) zeigten eine signifikant geringere Embolierate als Patienten der präoperativen NYHA Klasse IV (grün).

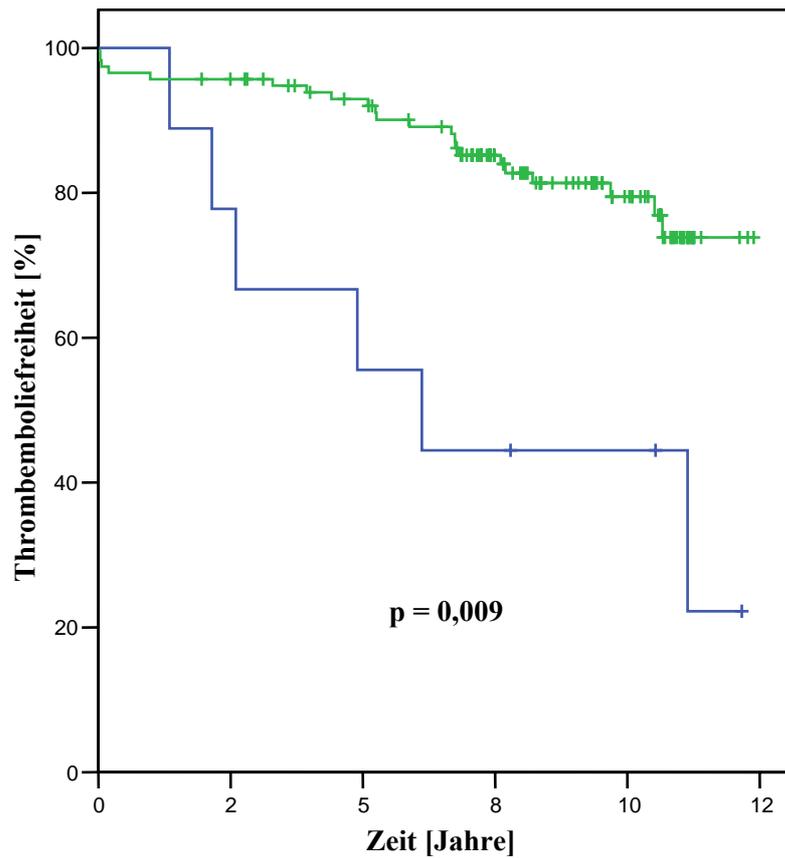


Abbildung 17b: Einfluss einer postoperativen Carotisstenose auf die postoperative Thrombembolierate. $p = 0,009$

Patienten mit postoperativer Carotisstenose (blaue Linie) zeigten eine signifikant höhere Embolierate als Patienten ohne diesen Risikofaktor (grün).

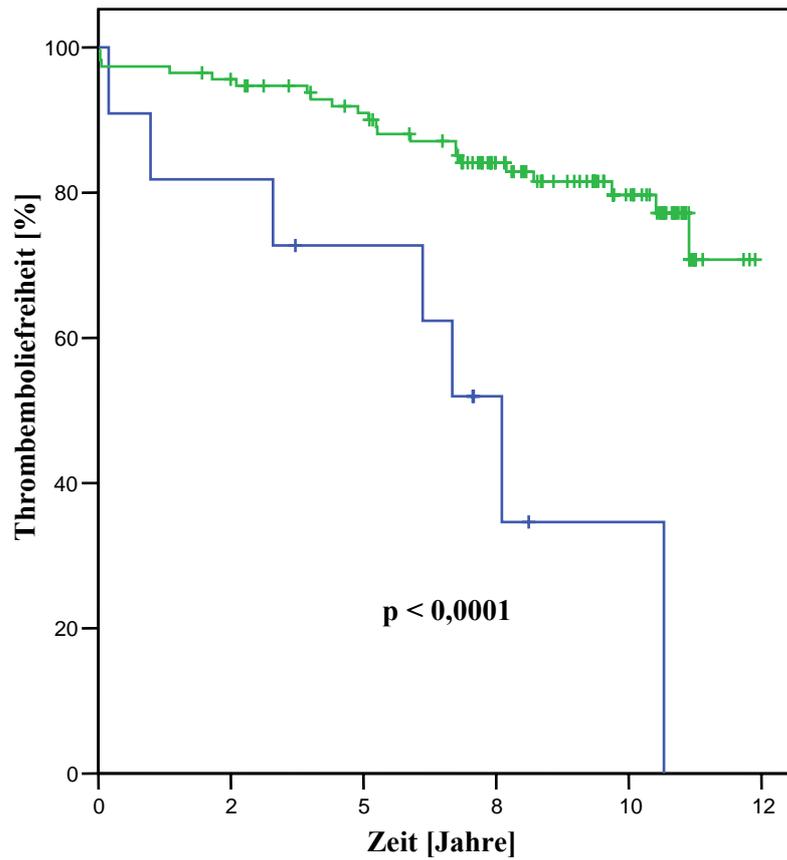


Abbildung 17c: Postoperative Thrombembolierate in Abhängigkeit einer pAVK.

p < 0,0001.

Patienten mit postoperativer pAVK (blaue Linie) hatten eine signifikant höhere Rate embolischer Komplikationen als Patienten ohne diesen Risikofaktor (grün).

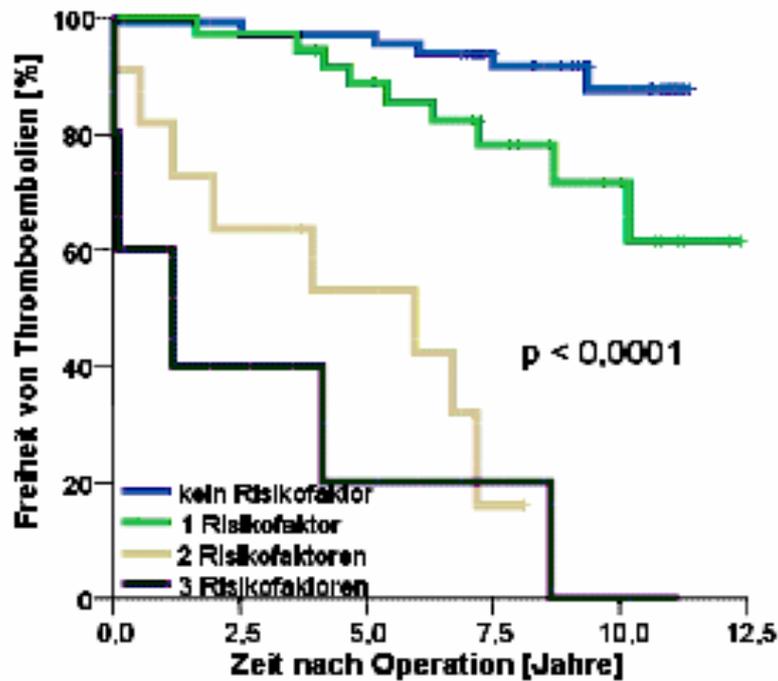


Abbildung 17d: Abhängigkeit der Thrombembolierate von der Anzahl der Risikofaktoren. $p < 0,0001$

Bei Patienten ohne Risikofaktoren lag die Rate thrombembolischer Komplikationen bei 1,16%/Jahr, bei Patienten mit mehr als einem Risikofaktor bei 11,4%/Jahr.

Die Rate thrombembolischer Komplikationen zeigte eine signifikante Abhängigkeit ($p < 0,0001$) von der Anzahl der Risikofaktoren, die ein Patient aufwies. Entsprechend lag die Thrombembolierate bei Patienten ohne Risikofaktoren bei 1,16%/Jahr, bei Patienten mit einem Risikofaktor bei 3,18%/Jahr, bei Patienten mit mehr als einem Risikofaktor zeigte sich eine Thrombembolierate von 11,4%/Jahr.

3.3.7.2 Postoperative Blutungen

In 16 Fällen (11%) kam es im Rahmen der postoperativen Antikoagulation zu Blutungen (Abbildung 18).

Die Gerinnungswerte zum Zeitpunkt der Blutungskomplikation ließen sich bei elf Patienten (69%) ermitteln. Sie lagen in fast allen Fällen unterhalb des therapeutischen Grenzbereichs

(Quick 20%): Mittelwert $18\% \pm 4,95\%$, Median 18% . Die linearisierte Rate postoperativer Blutungskomplikationen liegt in unserer Untersuchung bei $1,12\%/Jahr$.

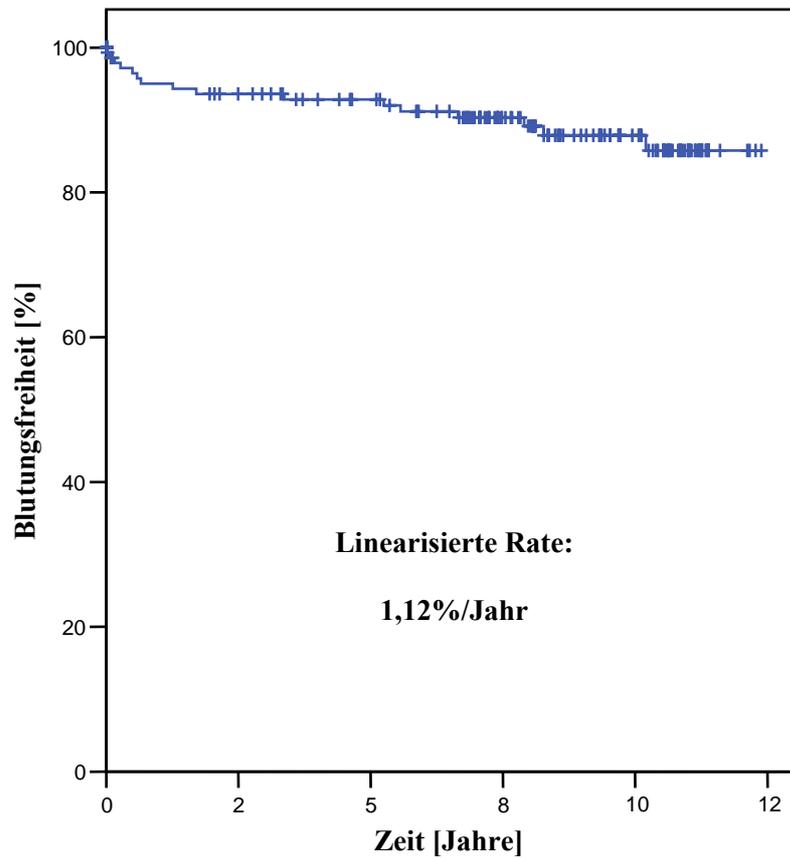


Abbildung 18: Postoperative Blutungen. Innerhalb des vorgegebenen Beobachtungszeitraumes kam es bei 11% der Patienten zu postoperativen Blutungskomplikationen. Die linearisierte Rate liegt bei $1,12\%/Jahr$.

Die nachfolgende Tabelle veranschaulicht die individuellen patientenbezogenen Parameter bei postoperativem Auftreten einer Blutungskomplikation:

Tabelle 10: Postoperative Blutungskomplikationen in chronologischer Reihenfolge.

Nr.	Zeit in Jahren	Beschreibung	Tod
1	0,01	Krankenhausaufenthalt nach Zahnextraktion / 24%	Nein
2	0,06	Schwere Magenblutung, Tod 23 Tage postoperativ infolge Ischämie bei kardialer Hypertrophie	Ja
3	0,16	Gastrointestinale Blutung bei Ulcera mit nachfolgender gesundheitlicher Einschränkung	Nein
4	0,27	Krankenhausaufenthalt nach Zahnextraktion / Quick 65%	Nein
5	0,50	Schwere Blutung der rechten Leiste nach Elektrophysiologischer Untersuchung / Quick 17%	Nein
6	0,58	Rezidivierend Krankenhausaufenthalt infolge unstillbarer Epistaxis / Quick 20%	Nein
7	0,66	Rezidivierend Krankenhausaufenthalt infolge unstillbarer Epistaxis / Quick 10%	Nein
8	1,26	Rezidivierende Krankenhausaufenthalte infolge unstillbarer Epistaxis / Quick 17%	Nein
9	1,70	Schwere Blutung infolge einer Oberschenkelfraktur mit Klinikeinweisung / Quick 23%	Nein
10	3,36	Gastrointestinale Blutung mit Transfusionspflicht / Quick 22%	Nein
11	5,57	Schwere Nierenblutung über 5 Tage	Nein
12	5,25	Schwere Epistaxis mit Krankenhausaufenthalt	Nein
13	6,65	Schwerste multiple Blutungen retinal, renal sowie Teerstühle mit bleibender gesundheitlicher Schädigung / Quick 11%	Nein
14	7,90	Gastrointestinale Blutung nach Polypektomie	Nein
15	8,27	Schwere gastrointestinale Blutung mit Klinikeinweisung / Quick 26%	Nein
16	10,20	Rezidivierende gastrointestinale Blutungen bei keiner festen Diagnose / Quick 38%	Nein

Eine Transfusion infolge starken Blutverlustes war nur in einem Fall (6%) notwendig. Bei zwei Patienten (12%) waren bleibende Beeinträchtigungen im Sinne chronisch blutender Ulcera und bleibender Sehstörungen infolge retinaler Blutungen zu verzeichnen.

3.3.7.3 Postoperative Endokarditis

Eine Klappenendokarditis trat in neun Fällen (6%) auf, wobei in vier Fällen die Sorin-Aortenklappe durch ein anderes Fabrikat ersetzt werden musste (Abbildung 19). Präoperativ konnte bei 26 Patienten (18%) eine infektiöse Genese ursächlich für den Klappenersatz verantwortlich gemacht werden. Die linearisierte Rate liegt entsprechend bei 0,8%/Jahr.

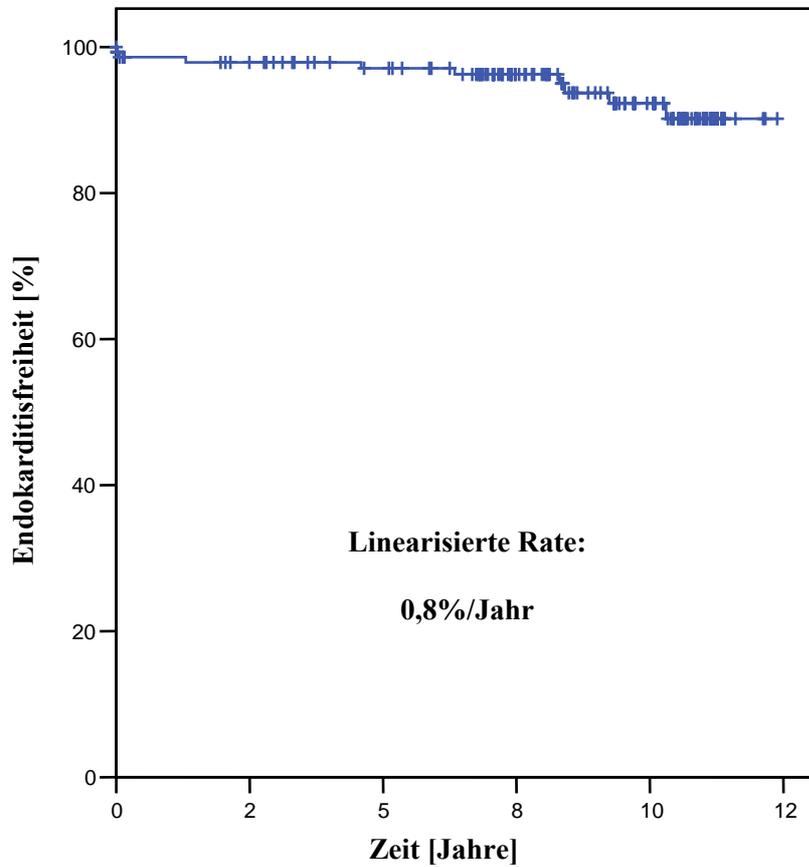


Abbildung 19: Postoperative Prothesenendokarditis. Ein Aortenklappenreersatz erfolgte bei vier der sechs Patienten. Die linearisierte Rate liegt bei 0,8%/Jahr.

In der Tabelle 11 sind der Zeitpunkt der postoperativen Endokarditis-Infektion, sowie ein möglicherweise notwendiger Klappenaustausch infolge der Infektion angegeben:

Tabelle 11: Postoperative Endokarditis-Infektion der implantierten Klappe.

Nr.	Zeit in Jahren	Beschreibung	Tod
1	0,01	Schweres paravalvuläres Leck als Folge, Austausch der Sorin Aortenklappe durch eine Carpentier Edwards ohne Erfolg	Ja
2	0,02	Schweres paravalvuläres Leck als Folge, Austausch der Sorin Aortenklappe	Nein
3	1,30	Kein Austausch der Aortenklappe	Nein
4	4,54	Austausch der Sorin Klappe durch ein unbekanntes Fabrikat	Nein
5	6,34	Kein Austausch der Sorin Klappe	Nein
6	8,30	Austausch der Sorin Klappe durch ein unbekanntes Fabrikat	Nein
7	8,41	Kein Austausch der Sorin Klappe	Nein
8	9,24	Kein Austausch der Sorin Klappe	Nein
9	10,30	Kein Austausch der Aortenklappe	Nein

Bei zwei der neun Patienten (22%) mit einer postoperativen Endokarditis-Infektion wurde bereits präoperativ eine Klappen-Endokarditis festgestellt.

3.3.7.4 Reoperationen

In unserem Patientenkollektiv mussten acht Patienten (5%) reoperiert werden. Die Ursachen waren Endokarditis (n = 4; Ersatz durch eine Carpentier-Edwards Bioprothese), paravalvuläre Leckagen (n = 3; Ersatz durch eine mechanische Tekna Edwards Prothese) und aneurysmatische Erweiterung (n = 1; Ersatz durch eine mechanische Medtronic Hall Klappe). Die linearisierte Rate ist mit 0,56%/Jahr angegeben.

3.3.7.5 Strukturelle Klappendysfunktion

Strukturelle Dysfunktionen der implantierten Sorin Bicarbon Klappe traten bei unseren 147 Patienten nicht auf.

3.3.7.6 Nichtstrukturelle Klappendysfunktion

Bei insgesamt 18 Patienten (12%) traten nichtstrukturelle Klappendysfunktionen auf, wobei es sich hierbei in 17 Fällen (94%) um paravalvuläre Lecks und bei einem Patienten (6%) um eine akute hämolytische Anämie handelte. Die errechnete linearisierte Rate liegt bei 1,04%/Jahr. Da jedoch die meisten Komplikationen im Sinn einer nichtstrukturellen Klappendysfunktion innerhalb der ersten zwei Jahre postoperativ aufgetreten sind, ist diese Angabe statistisch nicht zuverlässig.

3.3.7.7 Klappenthrombose

Eine Klappenthrombose konnte innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes in keinem Fall nachgewiesen werden.

3.4 Klappen- und operationsunabhängige Begleitfaktoren

3.4.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die Tabelle 12 zeigt die Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren in der postoperativen Nachbeobachtungsphase.

Tabelle 12: Kardiovaskuläre Risikofaktoren postoperativ.

Kardiovaskulärer Risikofaktor	Summe [n]	Häufigkeit [%]
Hyperlipidämie	56	38%
Hypertonie	72	49%
Diabetes mellitus	23	16%
Raucher	16	11%

In 65% der Fälle mit bekannter Hyperlipidämie erfolgt eine medikamentöse Einstellung durch Lipidsenker. Bei 21 Patienten mit Diabetes mellitus lag ein Typ II vor, bei zwei Patienten ein Diabetes mellitus Typ I. Eine Insulinpflichtigkeit bestand in fünf Fällen. Präoperativ lag der Anteil der Raucher am Gesamtkollektiv bei 44% (n =64), postoperativ bei 11% (n=16).

3.5 Medikamentöse Therapie in der Nachbeobachtungsphase

Postoperativ wurden alle Patienten mit Marcumar antikoaguliert. Im Rahmen der Nachbeobachtungen zeigte sich, dass bei 43% der Patienten die Marcumartherapie entweder ungenügend kontrolliert war, oder sogar eine Übertherapie oder Untertherapie vorlag. 16% der Patienten lagen unter dem therapeutischen Bereich (INR-Wert < 2,0), 27% der Patienten darüber (INR-Wert > 3,5).

In nur 57% der Fälle (Minimum 1,3; Maximum 7,0; Mittelwert $3,1 \pm 1,16$; Median 2,8) ergaben sich Quickwert- bzw. INR-Einstellungen, die den geforderten Standards des „American College of Chest Physicians (ACCP)“ nach mechanischem Herzklappenersatz in Aortenposition entsprechen (Abbildung 20):

- INR-Zielwert bei Patienten ohne zusätzliche Risikofaktoren: 2,5 (Bereich 2,0 – 3,0)
- INR-Zielwert bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren: 3,0 (Bereich 2,5 – 3,5)

Zu den thrombogenen Risikofaktoren zählen gemäß den ACCP Standards ein vergrößerter linker Vorhof, eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektions Fraktion, sowie persistierendes Vorhofflimmern.

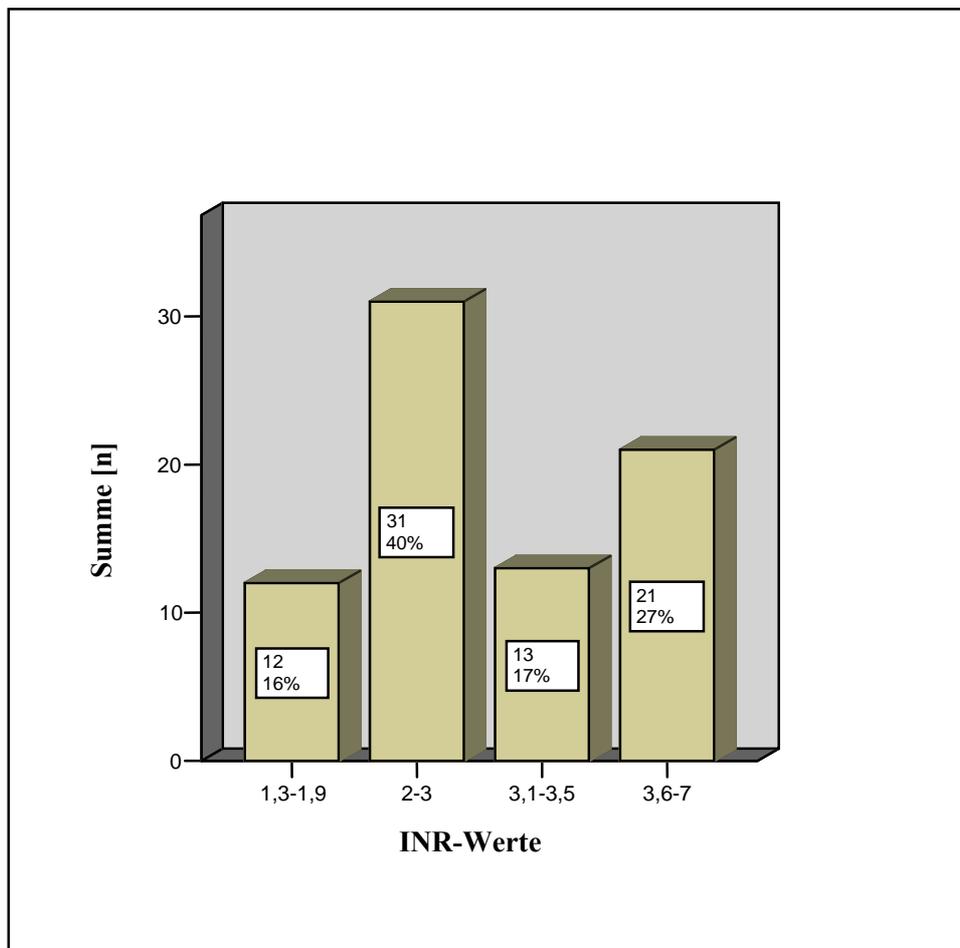


Abbildung 20: INR-Werte unter Marcumar-Therapie ein halbes Jahr postoperativ. Der therapeutische Bereich des INR-Wertes ist bei Abwesenheit von zusätzlichen Risikofaktoren mit 2,0 – 3,0 festgelegt (2,5 – 3,5 bei Anwesenheit entsprechender Risikofaktoren). Im therapeutischen Bereich nach Aortenklappenersatz-Operation bewegten sich 57% der Patienten. 16% der Patienten lagen darunter, 27% darüber.

Nur drei Patienten wurden mit einem Thrombozyten- Aggregationshemmenden Medikament (Iscover, ASS) behandelt. Eine statistische Auswertung kam daher nicht in Betracht.

4. Diskussion

Es war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, die in den US Guidelines wenig berücksichtigten Faktoren (Lipidstatus und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren) genauer zu untersuchen, und hinsichtlich ihrer Auswirkung auf postoperative Komplikationen zu bewerten. Tabelle 12 gibt einen Überblick über die postoperativen kardialen Risikofaktoren. Vor allem die medikamentös therapierbaren Faktoren, wie Fettstoffwechselstörung und arterielle Hypertonie konnten trotz engmaschiger ärztlicher Überwachung nicht hinreichend in den Griff bekommen werden. So lagen bei beinahe 50% der Patienten mit erhöhten Lipid- bzw. Blutdruckwerten die gemessenen Werte trotz medikamentöser Einstellung außerhalb des vorgegebenen Grenzbereichs. Postoperativ bestehende Hypercholesterinämien oder Hypertriglyzeridämien gelten in unserer Arbeit als signifikante Risikofaktoren, die nicht nur das Langzeitüberleben sondern vor allem auch die postoperative Thrombembolie determinieren ($p = 0,04$ bzw. $0,02$; Tabelle 7 und 9). Da die postoperative Thrombembolie die häufigste und auch zumeist schwerwiegendste Komplikation nach Herzklappenersatz darstellt, wird die Wichtigkeit einer strikten therapeutischen Risiko-Stratifizierung und adäquaten medikamentösen Therapie nach Klappenimplantation deutlich. Unsere Ergebnisse bestätigen eindeutig die Beobachtung anderer Studien, dass der Patient den determinierende Risikofaktor nach Klappenimplantation darstellt, und nicht wie bisher angenommen das Klappenmodell oder Fabrikat.

4.1 Klappenassoziierte Morbidität

4.1.1 Klappenembolien

Nach kardiovaskulären sowie malignen Erkrankungen stellen Schlaganfälle die dritthäufigste Todesursache in den westlichen Ländern dar. So liegt nach aktuellen Angaben des bevölkerungs-basierten Erlanger Schlaganfall Register die jährliche Inzidenzrate in der Gesamtbevölkerung bei 182/100.000 Einwohnern. Dies entspricht einer errechneten Inzidenz von 0,18%. Unter Berücksichtigung der Rezidivschlaganfälle, ereignen sich in Deutschland jährlich insgesamt rund 165.000 Schlaganfälle (60). Das Robert-Koch Institut geht sogar von mehr als 250.000 Schlaganfällen/Jahr in Deutschland aus (61).

Der Hauptanteil der Schlaganfälle ist ischämischer Genese (85%), nur 15% der Schlaganfälle sind hämorrhagisch bedingt (27a). In einer groß angelegten Untersuchung der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe konnten kardioembolische Ereignisse mit 25,6% als Hauptursache aller ischämischen Schlaganfälle, vor allem bei Patienten in fortgeschrittenem Lebensalter, festgehalten werden. Zeithäufigste Ursache war eine Makroangiopathie (20,9%) bei zugrunde liegenden arteriosklerotischen Veränderungen der hirnversorgenden Gefäße. Diese Patienten waren überwiegend mittleren bis höheren Alters (45-70 Jahre). Eine Mikroangiopathie im Sinne sekundärer Veränderungen bei Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Hypercholesterinämie oder Adipositas wurde bei 20,5% der Patienten diagnostiziert (22a).

Nach Harrison steigt die Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse mit der Anzahl der Risikofaktoren, die den Komorbiditäten unserer Patientengruppe entsprechen, sowie dem Alter rapide an. So liegt die jährliche Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls bei Vorliegen einer asymptomatischen Karotisstenose bei 1,3%. Diese Wahrscheinlichkeit steigt bei einer symptomatischen über 70%igen Karotisstenose auf 5,0%, und wird letztendlich bei

bekanntem grösseren Schlaganfall in der Vorgeschichte des Patienten mit 9,0% angegeben (27a).

Im Vergleich dazu liegt die Schlaganfallrate nach mechanischem Herzklappenersatz gemäß der vorliegend internationalen Literatur zwischen 0,3%-4,4%. Es handelt sich hierbei um die häufigste postoperative Komplikation, und es ist daher ein großes Anliegen der medizinisch-technischen Industrie, Klappenersatzmodelle zu entwickeln, die eine möglichst geringe Inzidenz so genannter klappenassoziierter Komplikationen aufweisen. Trotz der großen Bandbreite an künstlichen Herzklappen und der damit verbundenen Varianz der postoperativen Komplikationsrate, machten es sich bislang nur wenige internationale Studien zur Aufgabe, klappenassozierte Komplikationen unterschiedlicher Klappenfabrikate miteinander zu vergleichen.

Bei einem direkten Vergleich postoperativer Komplikationsraten eines Klappenfabrikates zeigten sich so starke Schwankungen, dass eine einheitliche Komplikationsrate für ein bestimmtes Klappenfabrikat nicht sicher angegeben werden kann [3, 25, 52]. Somit ist auch eine im klinischen Alltag häufig übliche vergleichende Beurteilung unterschiedlicher Klappenfabrikate hinsichtlich ihrer Komplikationsrate und Haltbarkeit nicht eindeutig möglich.

Grunkemeier gibt in seiner vergleichenden Zusammenstellung mehrerer Studien eines Klappenmodells (Doppelflügelprothese) eine Thrombembolierate von 0,6%/Jahr - 3,7%/Jahr nach Aortenklappenersatz mit einer St. Jude Medical Klappe, bzw. 0,3%/Jahr - 3,7%/Jahr nach Implantation einer CarboMedics Prothese an [25]. Anhand internationaler Vergleichsstudien der Sorin Bicarbon Prothese ließ sich eine thrombembolische Komplikationsrate von 0,96%/Jahr - 1,98%/Jahr ermitteln [10, 14, 21, 57, 58]. In allen Fällen handelt es sich um Doppelflügelprothesen.

Die linearisierte Rate thrombembolischer Komplikationen nach Einsatz einer Kippscheibenprothese der Firma Medtronic Hall bewegt sich im Bereich von 1,3%/Jahr – 4,4%/Jahr [2, 3, 6, 12, 31, 43, 44]. Eine ähnliche Heterogenität der Daten konnte in der internationalen Literatur nach Implantation einer Kugelklappe (Starr Edwards) gefunden werden. Hier lag die Rate postoperativer Thrombembolien bei 1,26%/Jahr – 2,7%/Jahr [3, 20, 40, 47].

Anhand dieses direkten Vergleichs postoperativer Komplikationsraten unterschiedlicher Klappenmodelle wird deutlich, dass die Schwankungen der Komplikationsraten innerhalb eines Klappenfabrikates größer sind, als die Unterschiede der Komplikationsraten zwischen verschiedenen Klappenmodellen.

In einer aktuellen prospektiven Vergleichsstudie von Murday et al konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich postoperativer Embolisationen nach Aortenklappenersatz mittels entweder einer St. Jude Doppelflügelprothese oder einer Starr Edwards Kugelklappenprothese festgestellt werden. Auch hinsichtlich anderer „typischer“ Klappenkomplikationen wie Endokarditis, Blutung oder Reoperation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede nach einem Gesamtbeobachtungszeitraum von acht Jahren [42]. Auch vergleichende Untersuchungen von Grunkemeier et al oder Lim et al eines Klappentyps zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich klappenassoziierter Komplikationen nach Implantation einer St. Jude oder einer CarboMedics Doppelflügelprothese [25, 39].

Diese Datenlage spricht dafür, dass die Ursache der Heterogenität klappenassoziierter Komplikationen wohl nicht im Klappenfabrikat und auch nicht im Klappenmodell zu suchen ist, sondern vielmehr innerhalb des Patientenkollektivs mit den entsprechenden

patientenspezifischen Risikofaktoren. Zusätzlich muss auch die postoperativ notwendige Antikoagulation als Risikofaktor postoperativer Embolisationen und vor allem Blutungen gelten. Diese hypothetische Annahme findet sich mehrheitlich in klappenvergleichenden Studien, wobei die Autoren zudem noch interindividuelle Unterschiede des postoperativen Managements, sowie die Güte der Studie für die Heterogenität der Komplikationsdaten verantwortlich machen [3, 7, 25, 32, 42].

Darüber hinaus haben Patienten auch ohne künstlichen Herzklappenersatz Schlaganfälle, so dass eine starke Abhängigkeit der Thrombembolierate nach Herzklappenersatz von den hinlänglich bekannten Risikofaktoren vermutet werden darf.

Die linearisierte Rate postoperativer Thrombembolien liegt in unserer Studie bei 2,78%/Jahr. 90% (n = 28) der Patienten mit thrombembolischen Komplikationen waren männlichen Geschlechts.

Die Ereignisfreiheit nach fünf Jahren wurde mit 89% errechnet. Innerhalb des Beobachtungszeitraums von $7,95 \pm 3,3$ Jahren unserer Studie konnten bei insgesamt 21% der Patienten (n = 31) entsprechende Komplikationen nachgewiesen werden.

Die signifikanten Risikofaktoren dieser Komplikation nach Sorin Bicarbon Klappenersatz wurden in einer univariaten sowie einer multivariaten Analyse ermittelt, und sind aus der Tabelle 9 ersichtlich.

In Übereinstimmung zu unserer Hypothese galten auch in internationalen Vergleichsstudien patientenspezifische Faktoren als signifikante Determinanten postoperativer Klappenkomplikationen, unabhängig vom Klappenfabrikat. Orszulak et al konnten in ihrer Untersuchung der Starr Edwards Kugelklappe entsprechend unseren Beobachtungen ein fortgeschrittenes NYHA Stadium sowie ein höheres Lebensalter als signifikante Risikofaktoren bezüglich postoperativer Thrombembolien dokumentieren [47].

Bei einer Langzeitbeobachtung von Patienten nach Implantation einer Medtronic Hall Kippscheibenprothese galten kardiale Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Hypertonie und vorangegangene Embolien als signifikante Determinanten. Die Autoren weisen darauf hin, dass das Auftreten thrombembolischer Komplikationen erheblich mit den bekannten Risikofaktoren für Schlaganfälle (u.a. Hypertonie, Rauchen, Diabetes mellitus und kardiale Begleiterkrankungen) assoziiert ist. Patienten die normotensiv, Nichtraucher und keine Diabetiker waren, und zusätzlich Sinusrhythmus sowie keine kardialen Begleiterkrankungen aufwiesen, zeigten innerhalb der ersten 13 Jahre nach Aortenklappenersatz keine zerebrovaskulären Komplikationen [12, 13].

Kvidal et al konnten in ihrer vergleichenden Untersuchung der Björk-Shiley Klappe als Repräsentant der Kippscheibenprothesen und der Duromedics Klappe als Repräsentant der Doppelflügelklappen präoperative thrombembolische Ereignisse als Risikofaktor postoperativer Thrombembolien identifizieren, wobei das Embolisationsrisiko mit jeder stattgehabten embolischen Komplikation stieg [38].

In unserer Studie konnten neben den zu erwartenden embolischen Risikofaktoren wie Vorhofflimmern, das fortgeschrittene Lebensalter sowie die NYHA Klassifikation als signifikant determinierende Risikofaktoren postoperativer Thrombembolien in Übereinstimmungen mit dem internationalen Standard bestätigt werden. Zusätzlich zu den internationalen Angaben konnten wir eindeutig einen signifikanten Einfluss koexistenter Gefäßerkrankungen im Sinne einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Carotisstenose nachweisen. Zudem wurde unsere Hypothese bestätigt, dass auch der Lipidstatus eine signifikante Determinante postoperativer Thrombembolien ist. Weiterhin konnten wir nachweisen, dass die Anwesenheit mehrerer Risikofaktoren das Risiko thrombembolischer Komplikationen signifikant steigert (Abbildung 17d).

Besonders Patienten mit Carotisstenosen scheinen gefährdet zu sein. 67% unserer Patienten mit postoperativer Carotisstenose erlitten im Verlauf thrombembolische Komplikationen. In einem gesunden Vergleichskollektiv liegt die jährliche Inzidenz thrombembolischer Komplikationen infolge arteriosklerotischer Veränderungen der hirnversorgenden Gefäße, wie bereits vorangehend erwähnt, bei 1,3% bei Patienten mit asymptomatischer Karotiserkrankung. Patienten mit symptomatischer Karotisstenose über 70% liegt die Wahrscheinlichkeit bei 5,0%. (27a). Bei Goldsmith et al konnten 57% der postoperativen transitorischen ischämischen Attacken nach Aortenklappenersatz mittels Sorin Bicarbon Prothesen dem Carotis-Versorgungsgebiet zugeordnet werden [21]. Rams et al konnte bei nahezu 50% der Patienten nach Aortenklappenersatz unter Einsatz eines transkraniellen Dopplers zerebrale Mikroembolisationen nachweisen [49], wobei einige Autoren der Ansicht sind, Mikrothromben auf atheromatösen Plaques vor allem im Bereich der Aorta ascendens, entstanden infolge des veränderten Blutflusses über der künstlichen Aortenklappe, könnten sich ablösen und so zu embolischen Komplikationen führen [15, 53].

Im Rahmen der präoperativen Vorbereitung bei geplantem Herzklappenersatz wird seit einigen Jahren ein genauer duplexsonographischer Befund der hirnversorgenden Gefäße eingeholt, sowie der periphere Gefäßstatus erhoben. Zusätzlich sollte der komplette Gefäßstatus im Rahmen einer Follow Up Untersuchung, sowie bei einem Auftreten eventueller zerebrovaskulärer Komplikationen erhoben werden, dies insbesondere dann, wenn Arteriosklerose-Hinweise vorliegen. Somit könnte eine bessere ätiologische Zuordnung der Schlaganfall-Genese ermöglicht werden.

Die hier vorliegenden Daten zeigen weiterhin, dass die pAVK als Hinweis auf eine weit fortgeschrittene arteriosklerotische Verschlusskrankheit zu verstehen ist. Diese

Begleiterkrankung muss als besonders ungünstiger prognostischer Faktor hinsichtlich der postoperativen thrombembolischen Komplikationsrate sowie des Langzeitüberlebens angesehen werden. Grundsätzlich werden alle Patienten bei Diagnose einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit auf Stenosen der Herzkranzgefäße oder der hirnversorgenden Gefäße untersucht.

Auffällig bei der Analyse unserer Daten war weiterhin, dass in der Gruppe der Patienten mit „klappenassoziierten“ zerebrovaskulären Komplikationen sowohl erhöhte Triglyceride als auch ein erhöhtes Gesamtcholesterin vorlag. Pathophysiologisch stellen diese Fettstoffwechselstörungen einen wichtigen Faktor für das Auftreten von arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen wie KHK, pAVK oder Carotisstenose dar, und könnten somit ebenfalls als wichtiger thrombembolischer Risikofaktor gelten, wenn auch nicht per se, sondern als Indikator einer begleitenden Arteriosklerose.

Insbesondere der Zusammenhang zwischen zerebrovaskulären Ereignissen und Hypercholesterinämie bei Patienten ohne Herzklappenersatz scheint zunehmend an Bedeutung zu gewinnen. In mehreren internationalen Studien ergaben sich Hinweise für einen potentiellen Nutzen einer lipidsenkenden Therapie zur Primär- bzw. Sekundärprävention des Schlaganfalls bei der Normalbevölkerung. Sowohl in der CARE Studie als auch in der 4S Studie konnte das Schlaganfall-Risiko bei Patienten mit zugrunde liegender koronarer Herzerkrankung oder erlittenem Myokardinfarkt durch eine Statin-Therapie (Pravastatin bzw. Simvastatin) um 32% bzw. 28% reduziert werden. (47a und b). Eine im Jahr 2005 im Lancet erschienene Metaanalyse von 14 randomisierten Studien an über 90.000 Patienten zeigte ebenfalls eine signifikante Reduktion zerebrovaskulärer Ereignisse unter Statin-Therapie, wobei hier ein fast linearer Zusammenhang zwischen der Reduktion des LDL-Cholesterin und der Reduktion des Schlaganfall-Risikos nachgewiesen werden konnte. (5a).

Die WOSCOP-Studie ist eine der ersten Untersuchungen bei männlichen Patienten mit Hypercholesterinämie ohne Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, mit der Frage des primärpräventiven Nutzen einer Statin-Therapie. Hier konnte zwar ein positiver Effekt hinsichtlich der kardialen Mortalität festgestellt werden, die Inzidenz von Schlaganfällen konnte durch die medikamentöse Therapie jedoch nicht reduziert werden. (51b). Ähnliche Effekte zeigten sich in der später veröffentlichten PROSPER-Studie, eine Untersuchung zerebrovaskulärer Ereignisse unter Statin-Therapie speziell bei über 70 jährigen Patienten. Auch hier kam es zu einer signifikanten Reduktion kardialer Erkrankungen und deren Folgen, eine Reduktion der Schlaganfallinzidenz konnte nicht festgestellt werden, wobei sich ein Trend bezüglich der Reduktion von transitorischen ischämischen Attacken zeigte (51a).

Für Patienten mit koronarer Herzerkrankung und erhöhtem Cholesterinwerten besteht somit eine Indikation für eine lipidsenkende Medikation zur Prävention des Schlaganfalls. Es gibt derzeit nur wenige Studien zur Primärprävention des Schlaganfalls, die aber noch keinen sicheren Nutzen dieser Therapie nachweisen.

Diese veröffentlichten Studienergebnisse beziehen sich auf Patienten ohne Herzklappenersatz. Daraus folgt zwangsläufig, dass ein erheblicher Anteil der so genannten klappenassoziierten Schlaganfälle unter Berücksichtigung der genannten Daten nicht auf den Klappenersatz zurück zu führen ist, sondern eher der Komorbidität bzw. den Risikofaktoren zuzuordnen sind. Gemäß den international üblichen Datenerhebungen nach Edmunds et al (18) werden alle zerebrovaskulären Ereignisse zusammengefasst. Lediglich Patienten mit thrombembolischen Komplikationen im Rahmen von Infektionen, oder Patienten, die mit einem Schlaganfall bzw. Myokardinfarkt erwachen, werden nicht dieser Kategorie zugerechnet. Dies bedeutet, dass hier eine systematische Fehlermöglichkeit besteht, die natürlich stets zu berücksichtigen ist. Um die Dissertation in der international üblichen Vergleichbarkeit zu halten, mussten wir uns nach den Edmunds Kriterien richten, da alle

internationalen Studien naturgemäß den gleichen systematischen Fehler enthalten, und damit ihre Zahlen mit diesem relativen Fehler untereinander vergleichbar sind.

Da sich in unseren Untersuchungen, entsprechend den Beobachtungen in der Normalbevölkerung, erhöhte Cholesterinwerte als potentieller Risikofaktor zerebrovaskulärer Ereignisse herausgestellt haben, wird vor allem im Hinblick auf die genannten Veröffentlichungen die Wichtigkeit eines konsequenten Risikomanagements mittels Lipidsenkern zur möglichen Prävention zerebrovaskulärer Ereignisse deutlich.

Anhand dieser Beobachtungen wird die Bedeutung zerebrovaskulärer Risikofaktoren, sowie der Einfluss klappenunabhängiger individueller Patientendaten für die postoperative Embolierate bestätigt.

So liegt die Vermutung nahe, dass der prä- als auch der postoperative Zustand des Patienten (Alter, Lebensgewohnheiten, Komorbiditäten, Typ der Klappenerkrankung, Risikofaktoren), als auch das postoperative Management einen weitaus größeren Einfluss auf die postoperativen klappenassoziierten Komplikationen nehmen, als der Typ des implantierten Fabrikates an sich [7, 25, 28].

Neben Murday et al weisen zwar fast alle Autoren der uns vorliegenden Vergleichsstudien auf den hypothetischen Einfluss individueller Konstitutionen auf die postoperative Thrombembolierate hin, jedoch nur wenige Autoren konnten diese Risikofaktoren bisher eindeutig identifizieren [42].

4.1.2 Blutungskomplikationen

Blutungskomplikationen sind hauptsächlich auf die antikoagulatorische Begleittherapie mit Marcumar zurückzuführen, und konnten in unserem Patientenkollektiv bei 11% (n = 16) der Patienten nach Sorin Bicarbon Aortenklappenersatz innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes festgestellt werden. Die errechnete theoretische Ereignisfreiheit nach fünf Jahren liegt bei 93%. Die linearisierte Rate postoperativer Blutungen liegt bei 1,12%/Jahr.

Vergleichbare Untersuchungen der Sorin Bicarbon Doppelflügelprothese geben ein postoperatives Blutungsrisiko von 0,28%/Jahr - 2,4%/Jahr an [10, 14, 21, 58]. Grunkemeier et al ermittelte in seiner vergleichenden Analyse verschiedener Publikationen eine linearisierte Rate postoperativer Blutungskomplikationen von 0,1%/Jahr - 4,1%/Jahr nach Aortenklappenersatz mittels einer St. Jude Medical Klappe, und 0,4%/Jahr - 3,2%/Jahr nach Implantation einer Carbomedics Klappe [25]. Eine entsprechende Daten-Heterogenität zeigte sich auch bei der Analyse von Blutungskomplikationen nach Implantation einer Medtronic Hall Kippscheibenprothese mit einer Komplikationsrate von 0,7%/Jahr – 1,7%/Jahr [2, 3, 6, 12, 43]. Die linearisierte Rate postoperativer Blutungen nach Starr Edwards Aortenklappenersatz lag gemäß internationaler Literatur in einem Bereich von 0,18%/Jahr – 3,1 %/Jahr [3, 20, 40, 47].

Auch hier wird eine ausgeprägte Variabilität der Komplikationsraten für ein Klappenfabrikat als auch für verschiedene Klappenmodelle deutlich. Ursächlicher Risikofaktor ist hier sicherlich die individuelle Antikoagulation, mit über- bzw. untertherapierten Patienten. Dafür spricht auch die aktuelle Datenlage. In der ESCAT I Studie hatten Patienten unter INR-Selbstbestimmung eine signifikant geringere postoperative Komplikationsrate (Thrombembolien und Blutungen) als die hausärztlich kontrollierte Vergleichsgruppe. Die

ESCAT II Studie zeigte, dass Patienten unter INR-Selbstbestimmung zudem einen niedrigeren und engeren therapeutischen Bereich einhalten konnten, als die konventionelle Vergleichsgruppe, mit folglich weniger Blutungskomplikationen, ohne das Risiko einer thrombembolischen Komplikation zu erhöhen [33, 34, 35]. Die INR-Werte unter konventionellem Management lagen signifikant häufiger außerhalb des therapeutischen Bereichs als bei der selbstmessenden Vergleichsgruppe [33, 34, 48]. Hier wird sicherlich einer der leichtesten aber trotzdem wohl effektivsten zukünftigen Angriffspunkte zur Reduktion postoperativer Komplikationen nach mechanischem Herzklappenersatz angesprochen. Die Autoren Starr et al als auch Kvidal et al heben die zukünftige Rolle der postoperativen Antikoagulation hervor, indem sie vor allem auf mögliche neue Kombinationstherapien (Marcumar und ASS oder Dipyridamol) sowie Neuentwicklungen in der antikoagulatorischen Therapie hinweisen [38, 52]. Hinreichende Studienergebnisse stehen noch aus.

4.1.3 Klappenendokarditis

Insgesamt konnten in unserer Studie bei 6% der Patienten postoperative Endokarditiden festgestellt werden, woraus sich eine theoretische Ereignisfreiheit von 97 % nach fünf Jahren berechnet. Die linearisierte Rate postoperativer Endokarditis-Infektionen liegt bei 0,8%/Jahr nach Implantation einer Sorin Bicarbon Klappe in unserer Untersuchung, und schwankt in einem Bereich von 0,2%/Jahr - 0,4%/Jahr in internationalen Vergleichspublikationen [10, 14, 21, 58]. In allen uns vorliegenden Publikationen lag die Rate postoperativer Klappeninfektionen deutlich unter 1%/Jahr und zeigte gemäß unseren Beobachtungen stärkere Schwankungen innerhalb eines Klappenfabrikates, als innerhalb eines Klappenmodells.

Autoren der meisten Publikationen bemerken jedoch, dass die Dokumentation einer

Endokarditis keinen validen Maßstab für eine Langzeit-Evaluierung einer Klappen-Prothese darstellt, da diese Komplikation sicher vielmehr an die allgemeine Konstitution des Patienten gebunden ist, als an die technischen Besonderheiten der ersetzten Herzklappe an sich [57] und zudem hauptsächlich innerhalb der ersten Jahre postoperativ auftritt und somit keine lineare Variable darstellt.

4.1.4 Reoperationen

Reoperationen fanden in unserem Kollektiv insgesamt bei 5% (n=8) der Patienten statt. Auf dieser Basis haben wir eine theoretische Ereignisfreiheit nach fünf Jahren von 97 % ermittelt, die linearisierte Rate beträgt 0,56%/Jahr. Ursächlich für die Zweiteingriffe waren zu gleichen Teilen paravalvuläre Lecks und Endokarditiden. In internationalen Vergleichsstudien ist die Rate an Reoperationen nach Sorin Klappenersatz mit 0,31%/Jahr - 0,9%/Jahr angegeben [10, 14, 21, 58].

Die Reoperationsrate nach Implantation von Doppelflügelprothesen anderer Hersteller lagen im Bereich zwischen 0,4%/Jahr – 1,0%/Jahr für die St. Jude Klappe [3, 28, 59], und zwischen 0,14%/Jahr – 1,5%/Jahr bei der CarboMedics Klappe [1, 3, 36, 46, 51, 54]. Ähnlich starke Schwankungen der Reoperationsrate gelten für die Medtronic Hall Kippscheibenprothese mit einer linearisierten Rate von 0,4%/Jahr – 1,5%/Jahr [2, 3, 12]. Entsprechendes trifft auch für die Starr Edwards Kugelklappe zu: hier finden sich in internationalen Veröffentlichungen Raten zwischen 0,7%/Jahr – 1,25%/Jahr [3, 20, 40, 47].

Ursachen für Reoperationen in diesen Studien waren entsprechend unseren Beobachtungen hauptsächlich paravalvuläre Lecks sowie Folgekomplikationen im Rahmen einer Endokarditisinfektion.

Schwankungen hinsichtlich dieser Komplikationsrate sind zum einen auf unterschiedliche Endokarditisraten, zum anderen aber auch auf individuelle Operationstechniken, wie Wahl des Nahtmaterials oder Nahttechniken, zurück zu führen.

4.1.5 Strukturelle Klappendysfunktion

Strukturelle Dysfunktionen der implantierten Sorin Bicarbon Klappe traten bei keinem der Patienten auf, und wurde in internationalen Veröffentlichungen ebenfalls bei keinem anderen Klappenmodell beobachtet.

Entsprechend wirbt der Hersteller der Sorin Bicarbon Klappe (Firma Sorin Biomedica, Saluggia) mit „keinem einzigen dokumentierten Klappenversagen in den letzten 13 Jahren, bei mehr als 130.000 implantierten Klappen“ dieses Fabrikates [45].

Auch in Langzeituntersuchungen der anderen Klappenmodelle konnten keine strukturellen Dysfunktionen beobachtet werden.

4.1.6 Nicht strukturelle Klappendysfunktion

Nicht strukturelle Klappendysfunktionen traten bei 12,2% der Patienten (n=18, linearisierte Rate 1,04%/Jahr) innerhalb von fünf Jahren nach Klappenersatz-Operation auf. Ursache war hierbei die Entstehung eines paravalvulären Lecks. Die Ereignisfreiheit von einer nicht strukturellen Klappendysfunktion nach fünf Jahren beträgt entsprechend 87 %.

In den uns vorliegenden internationalen Vergleichsstudien liegt die jährliche Komplikationsrate in einem Bereich von 0,13%/Jahr - 0,6%/Jahr unter Verwendung des gleichen Klappenfabrikates [10, 14, 58]. Nach Implantation einer CarboMedics Doppelflügelprothese konnten Komplikationsraten zwischen 0,1%/Jahr – 1,0%/Jahr gefunden werden [3, 36, 39, 46, 54], für die St. Jude Klappe wird die Rate mit 0,5%/Jahr bzw. 0,6%/Jahr angegeben [3, 39]. Hauptursache der Dysfunktion der implantierten Klappe war in allen Publikationen ein paravalvuläres Leck.

Eine Erklärung der erhöhten Inzidenz nicht struktureller Klappendysfunktionen in unserem Patientenkollektiv könnte die hohe Rate an Endokarditis-Infektionen sein. Sicher als Ursache ausgeschlossen werden kann die Hypothese, dass ein falscher Klappendurchmesser implantiert wurde. Hier liegt unsere Studie mit vorrangig 21 bzw. 23 mm Durchmesser der implantierten Klappen genau im Bereich vorangegangener Studien [7, 10, 21, 57, 58, 59].

Borman et al mutmaßt in einer älteren Studie [9], dass nicht strukturelle Klappendysfunktionen im Sinne eines paravalvulären Lecks gemäß seinen Beobachtungen nicht auf Dysfunktionen der implantierten Klappe, als viel mehr auf individuelle Gegebenheiten wie präoperativ starke Klappenverkalkung, verdrehte native Klappenringe, und bzw. oder Unterschiede in den jeweiligen Naht-Techniken beruhen. Darüber hinaus ist die Differenzierung eines primären paravalvulären Lecks im Sinne einer nicht strukturellen Klappendysfunktion von einem paravalvulären Leck als Folgekomplikation einer Prothesenendokarditis schwierig. Letztere klappenassoziierte Komplikation würde aber gemäß den allgemein gültigen Guidelines nicht den nicht strukturellen Klappendysfunktionen zugerechnet werden.

4.1.7 Klappenthrombose

Im Rahmen einer Klappenersatz-Operation wurde bei keinem Patienten unseres Patientenkollektivs eine Klappenthrombose nachgewiesen.

In zwei Langzeitbeobachtungen der Sorin Bicarbon Doppelflügelprothese wurde eine entsprechende Komplikation mit einer Häufigkeit von 1% in neun Jahren bzw. 0,3% in acht Jahren dokumentiert, dies entspricht einer linearisierten Rate von 0,07%/Jahr bzw. 0,14%/Jahr [10, 58].

Nach Implantation einer Doppelflügelprothese anderen Fabrikates lag die Komplikationsrate bei 0,0%/Jahr - 0,1%/Jahr bei der CarboMedics Klappe und in einem Bereich von 0,0%/Jahr - 0,3%/Jahr nach Implantation der St. Jude Medical Prothese [25]. Auch Untersuchungen anderer Klappenmodelle zeigten eine ähnlich geringe Komplikationsrate: 0,04%/Jahr bzw. 0,1%/Jahr bei Patienten mit einer Medtronic Hall Kippscheibenprothese [12, 43], und 0,02%/Jahr nach Implantation einer Starr Edwards Kugelklappe [47].

Viele Autoren mutmaßen, dass Klappenthrombosen eher durch das individuelle Klappendesign bedingt sind, und vermutlich nicht auf patientenabhängige Faktoren zurückgeführt werden können, dennoch handelt es sich um eine sehr seltene Komplikation, wobei auch hier wiederum kein Klappenfabrikat oder -modell als überlegen bzw. komplikationsärmer betrachtet werden kann [3, 12, 25].

Hier soll vor allem der neuartige Aufhängemechanismus der Klappenflügel des Herstellers Sorin einen protektiven Beitrag leisten (siehe Klappenbeschreibung).

4.2 Mortalität

4.2.1 Operative Mortalität

Die operative Mortalität in unserem Patientenkollektiv lag bei 4,8%. Verglichen mit den Angaben aus der Literatur befand sie sich im erwarteten Bereich von 4,3% - 6,1% nach Aortenklappenersatz-Operation mit einer Sorin Bicarbon Doppelflügelklappe [10, 14, 21, 57, 58]. Die operative Mortalität nach Aortenklappenersatz ist unabhängig vom verwendeten Klappenmodell (Kugelklappe, Kippscheibenprothese, Doppelflügelklappe) und bewegt sich im Bereich von 2,9% - 6,2% [2, 7, 12, 20, 36, 37, 47, 59].

Diese weitgehende Homogenität der operativen Mortalität unabhängig vom Klappentyp ist im klinischen Alltag durchaus bekannt, und unterstreicht die Hypothese dieser Arbeit, dass der Patient den determinierenden Risikofaktor auch bezüglich der operativen Mortalität darstellt. Dies wurde auch im Rahmen einiger Studien nachgewiesen [12, 56, 59].

Der Anteil an Begleitoperationen in unserem Patientenkollektiv entsprach hierbei den internationalen Veröffentlichungen (18,2% versus 17%-25% in Vergleichsstudien). Vorrangig handelte es sich dabei um die international übliche Kombinationsoperation mit Bypass-Ersatz oder Ersatz der Aorta ascendens nach Wheat [7, 10, 21, 57, 58, 59]. Laut dem „Society of Thoracic Surgeons National Database Committee“ stellt ein begleitender Eingriff ein erhöhtes Operationsrisiko dar, mit einer Verdopplung der operativen Mortalität [30]. Trotzdem haben sich Kombinationsoperation (AVR + Ersatz der Aorta ascendens bzw. Bypassoperation) in den letzten Jahren immer mehr etabliert. Vor allem in Hinblick auf neuere Erkenntnisse, dass eine zusätzlich bestehende und vor allem unbehandelte koronare Gefäßerkrankung das postoperative Outcome verschlechtert, sowie die perioperative Mortalität durch drohende myokardiale Ischämien bei diesen Patienten erhöht [11, 19, 29].

4.2.2 Klappenbedingte Mortalität

Innerhalb des angegebenen Beobachtungszeitraumes verstarben 15 Patienten (31%) in Folge einer klappenbedingten Komplikation, davon zwei Patienten (5%) im Rahmen der operativen Mortalität (Thrombembolie, Reoperation) und 13 Patienten (26%) im Rahmen der Spätmortalität (Thrombembolien, plötzlicher ungeklärter Tod).

Die Ereignisfreiheit klappenassoziierter Todesfälle innerhalb der ersten fünf Jahre postoperativ kann für unser Patientenkollektiv entsprechend mit 98 % angegeben werden.

Die entsprechende Ereignisfreiheit anderer Untersuchungen der Sorin Bicarbon Klappe ist mit 98,8% bzw. 99,3% vier bzw. fünf Jahre und 95,2% acht Jahre postoperativ angegeben [20, 21, 57].

Langzeitbeobachtungen der St.Jude Medical oder CarboMedics Doppelflügelklappe zeigt eine Ereignisfreiheit zwischen 90% - 96,7% nach fünf Jahren [28, 39, 59].

Diese Publikation, sowie die großen Schwankungen der vorangehenden Daten zwischen den internationalen Studien unterstreichen die Hypothese, dass die klappenassozierten Komplikationen und somit auch die klappenassozierte Mortalität eher abhängig von individuellen präoperativer Eingangskriterien wie Alter, präoperative NYHA Klassifikation und vor allem kardialer Begleiterkrankungen sind, als eine direkte Folge des gewählten Klappenfabrikates oder -modells. Somit kann auch die klappenbedingte Mortalität nicht als vergleichende Variable verschiedener Klappentypen herangezogen werden.

In vielen internationalen Untersuchungen wurde bereits der Einfluss dieser patientenindividuellen Risikofaktoren auf das Langzeitüberleben nachgewiesen, da sich auch hier großen Schwankungen der Gesamtmortalität unabhängig vom implantierten Klappenfabrikat zeigten [12, 21, 32, 37, 38, 47, 59]. Zudem ist eine statistisch exakte Dokumentation der klappenassozierten Todesfälle gemäß Edmunds Guidelines häufig

schwierig, da entsprechend seiner Definition neben den Todesfällen infolge typischer Klappenkomplikationen wie Thrombembolien, Blutungen oder Reoperationen auch „plötzliche, unerwartete und unerklärliche Todesfälle“ der klappenbedingten Mortalität zugeordnet werden, diese Todesfälle aber schwer von plötzlichen Todesfällen infolge eines Herzinfarktes oder schwerer Herzrhythmusstörungen abgegrenzt werden können.

Es ist für zukünftige Follow Up Untersuchungen so genannter klappenassoziierter postoperativer Komplikationen vorzuschlagen, dass zeitnah untersucht wird, welche genaue strukturelle Veränderung der postoperativen Komplikation zugrunde liegt, und welche Komorbidität am ehesten in Frage kommt.

Zudem ist eine genauere Dokumentation der kardiovaskulären Risikofaktoren, sowie kardiovaskulärer Begleiterkrankungen als potentieller postoperativer Risikofaktor so genannter klappenassoziierter Komplikationen notwendig. Dies ist insofern bedeutsam, als erkennbare Risikofaktoren wie in den bereits erwähnten Studien nach den neuesten Leitlinien zu behandeln sind, um damit die Häufigkeit zerebrovaskulärer Ereignisse möglicherweise herabzusetzen.

5. Zusammenfassung

Trotz großer randomisierter Studien ist es bisher nicht möglich Unterschiede in der Inzidenz thrombembolischer Komplikationen nach Aortenklappenersatz zwischen verschiedenen mechanischen Klappen nachzuweisen, trotz erheblicher Differenzen bezüglich des Klappendesigns. Die erhebliche Varianz veröffentlichter thrombembolischer Komplikationsraten für einen bestimmten Klappentyp veranlassten uns zu der Hypothese, dass eher patientenbezogene als klappenbezogenen Risikofaktoren diese Heterogenität der Thrombembolieraten erklären könnten.

In die Untersuchung wurden 147 Patienten nach isoliertem Aortenklappenersatz mit einer Sorin Bicarbon Klappe eingeschlossen, und im Rahmen einer prospektiven Analyse nachuntersucht. Innerhalb des Follow Up Zeitraumes von $7,95 \pm 3,3$ Jahren wurden 31 thrombembolische Ereignisse dokumentiert (21%). Dies entspricht einer Thrombembolierate von 2,78 % pro Patientenjahr. Die meisten Verschlüsse lagen zerebral ($n = 21$; 68%) oder im Bereich retinaler Gefäße ($n = 9$; 29%). In einem Fall (3%) kam es zu einem peripheren Verschluss im Bereich der Extremitäten. Die wichtigsten Risikofaktoren thrombembolischer Komplikationen waren eine periphere arterielle Verschlusskrankheit ($p < 0,0001$), Vorhofflimmern ($p = 0,001$), Carotisstenose ($p = 0,009$), eine postoperative Endokarditisinfektion ($p = 0,01$) sowie die präoperative NYHA Klassifikation ($p = 0,03$). Patienten mit einem Risikofaktor hatten ein komplikationsfreies Überleben von 47,7% nach 12,5 Jahren, im Gegensatz zu 88,6% bei Patienten ohne Risikofaktor ($p < 0,0001$). Das relative Risiko einer thrombembolischen Komplikation bei Anwesenheit eines Risikofaktors beträgt 4,7. Der Quick-Wert bei Auftreten einer Embolie ($32 \pm 14\%$) unterschied sich nicht wesentlich vom durchschnittlichen Quick-Werten ($32 \pm 13\%$) innerhalb des Follow Up Beobachtungszeitraumes.

Thrombembolieraten nach isoliertem Aortenklappenersatz werden stark von patientenabhängigen Risikofaktoren beeinflusst. Studien, die Thrombembolieraten verschiedener Klappentypen vergleichen, sollten diesen Risikofaktoren ausreichend Beachtung schenken. Carotisstenosen, periphere arterielle Verschlusskrankheit und Vorhofflimmern sind die wichtigsten Risikofaktoren thrombembolischer Komplikationen nach Aortenklappenersatz. Eine Endokarditisinfektion, NYHA Stadium IV und das Marfan Syndrom sind weitere negative Prädiktoren.

Fettstoffwechselstörungen per se sind wahrscheinlich nicht ursächlich für das Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse zu werten, sondern können ein Fingerzeig sein, für das Vorliegen arteriosklerotischer Erkrankungen, die ihrerseits zum Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse beitragen.

Deshalb ist in der postoperativen Betreuung von Klappenersatzpatienten besonders darauf zu achten, dass Fettstoffwechselstörungen nicht nur festgestellt, sondern auch zielwertorientiert behandelt werden, um die Rate zerebrovaskulärer Komplikationen zu senken.

Die Arbeit weist darauf hin, dass die so genannten klappenassoziierten zerebrovaskulären Komplikationen durchaus nicht immer der Klappe zuzuordnen sind, sondern durch Komorbiditäten wie Arteriosklerose, insbesondere der hirnversorgenden Gefäße, Rhythmusstörungen und Endokarditis bedingt sein können. Es sollte deshalb in zukünftigen klinischen Dokumentationssystemen genauer ermittelt werden, welche Komorbiditäten zum Zeitpunkt einer Komplikation vorlagen.

6. Anhang

6.1 Allgemeine Definitionen

Die Definitionen richten sich nach den „Guidelines for Reporting Morbidity and Mortality after Cardiac Valvular Operations“ von LH Edmunds et al.

- ***Thrombembolien:*** Jedes embolische Ereignis im Anschluss an die unmittelbaren perioperativen Phase, dem nicht eine Infektion zugrunde liegt (d.h. wenn die anästhesiologisch bedingte Bewusstlosigkeit komplett aufgehoben ist). Ein neurologische Manifestation beinhaltet jedes neue, vorübergehende oder permanente fokale oder globale neurologische Defizit. [...] Patienten, die nach der Narkose nicht, oder mit einer vorher nicht bekannten Schlaganfall-Symptomatik erwachen, werden nicht der klappenbedingten Morbidität zugeordnet. [...] Patienten mit Myokardinfarkt im Anschluss an die perioperativen Periode werden ebenfalls ausgeschlossen, ausgenommen Patienten bei denen der zugrunde liegende arterielle Embolus mittels Operation, Autopsie oder klinischer Untersuchung als Ursache des Infarktes identifiziert werden kann. Embolische Verschlüsse die nicht aus thrombotischen Material bestehen (z.B.Arteriosklerose, Myxom) werden von dieser Komplikationskategorie ausgeschlossen.
- ***Blutungsereignis:*** Jede größere innere oder äußere Blutung, die zu Tod, verlängertem Krankenhausaufenthalt oder permanenter Schädigung (z.B.Verlust des Augenlichtes) führt. [...] Schlaganfälle mit sekundärer Einblutung werden der oben geschilderten neurologischen Komplikation zugeordnet und gelten nicht als separates Blutungsereignis.
- ***Klappenendokarditis:*** Jegliche Form von Infektion, welche die operierte Klappe mit betrifft. Als relevante diagnostische Kriterien sind zu erwähnen, die positive Blutkultur, die

klinischen Zeichen, sowie die histologische Bestätigung bei Reoperation oder Autopsie. Es ist somit zu beachten, dass Morbiditäten, die mit einer aktiven Infektion einhergehen, und auch die Kriterien der valvulären Thrombose, des thrombotischen Embolus, der Blutungskomplikation und andere oben geschilderter Komplikationen zugeordnet sind, in der Statistik unter der Kategorie Klappenendokarditis erscheinen, und nicht den anderen Kategorien zugeordnet werden können.

- **Strukturelle Klappendysfunktion:** Jede funktionelle Verschlechterung im Sinne der Definition der New York Heart Association (NYHA) um einen oder mehrer Schweregrade, aufgrund struktureller Veränderungen einer Klappe, die sich als Stenose oder Regurgitation auswirken.
- **Nicht strukturelle Klappendysfunktion:** Jede Abnormalität, die mit einer Stenose oder Regurgitation der operierten Klappe einhergeht, und nicht wirklich der Klappe selbst zugeordnet werden kann. Beispiele hierfür sind u.a. Verlegungen durch Gewebesteile oder inadäquat gesetzte Nähte, paravalvuläre Lecks, inadäquate Klappengrößen und klinisch relevante hämolytische Anämien.
- **Klappenthrombose:** Jeder nicht infektiöse Thrombus, der im Bereich der Klappe entsteht, und diese partiell oder komplett okkludiert, oder ihre Funktion beeinträchtigt.
- **Reoperation:** Jede Operation um eine vorangehend operierte Klappe zu reparieren, umzuändern oder zu ersetzen.
- **Operative Mortalität:** Tod innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation, unabhängig vom Aufenthaltsort des Patienten.

- ***Klappenbedingte Mortalität:*** Todesfälle, die sich im Rahmen struktureller Schäden der Klappe, nicht struktureller Dysfunktion, Klappenthrombose, Thrombembolie, Blutung, Klappenendokarditis oder aufgrund einer Reoperation ereignet haben. Ferner werden plötzliche, unerwartete und unerklärliche Todesfälle bei Patienten mit Klappenersatz-Operation der klappenbedingten Mortalität zugeordnet. Todesfälle, die allerdings anderen Herzerkrankungen zugeordnet werden müssen, und trotz funktionierender Klappe eintreten, werden nicht in die Komplikationsstatistik mit einbezogen.
- ***Gesamt mortalität:*** Alle Todesfälle, die nach Klappenoperation auftreten, unabhängig von ihrer jeweiligen Ursache.

6.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

- Abb.1a Konvex geformte Klappenflügel. Die konvexe Biegung der Klappenflügel wirkt im Sinne einer Widerstandsherabsetzung.
- Abb.1b Innovativer Scharniermechanismus. Bei Öffnungs- und Schließbewegungen rollen die Flügel in ihren Lagern ohne zu schleifen.
- Abb.1c Passives Durchspülen des Scharniers. Die besondere Scharnierkonstruktion ermöglicht eine ständige Durchströmung und verhindert dadurch thrombotische Ablagerungen.
- Abb. 1d Nahtring aus Carbofilm™. Das pyrolytische Carbon vermindert die Thrombogenität der Kunstklappe.
- Abb.2 Altersverteilung des Patientenkollektivs präoperativ. Das mittlere Patientenalter liegt bei 54,8 Jahren \pm 10,11 Jahre.
- Abb.3 Verteilung der Patienten nach BMI Kategorien.
Norm: 20-24,9 kg/m²
Adipositas Grad I: 25-29,9 kg/m²
Adipositas Grad II: 30-39,9 kg/m²
Adipositas Grad III: BMI > 40 kg/m²
- Abb.4 Prozentuale Verteilung der Aortenklappenvitien präoperativ. Das kombinierte Aortenklappen-
vitium überwog, am seltensten führte eine Aortenklappenstenose zu einer Klappenersatz-
Operation.
- Abb.5 Mutmaßliche Ätiologie des Aortenklappenersatzes. In abnehmender Häufigkeit führten kongenitale Vitien (35%), degenerative (20%) oder postentzündliche (18%) Veränderungen, und Reoperationen (14%) zu der Klappenersatz-Operation. Eine rheumatische Genese wurde nur in wenigen Fällen (4%) nachgewiesen.
- Abb.6 Klinischer Schweregrad der Patienten präoperativ. Der Hauptanteil der Patienten (69%) befand sich im präoperativen NYHA Stadium Grad III bis IV.
- Abb.7 Dringlichkeit des operativen Eingriffes. In der Mehrzahl (76%) der Fälle erfolgte der operative Herzklappenersatz im Rahmen eines elektiven Eingriffes.

- Abb.8 Präoperative Rhythmusanalyse. 87% der Patienten zeigten Sinusrhythmus, nur 3% der Patienten waren Schrittmacher-Träger.
- Abb.9 Verwendeter Durchmesser der Sorin Bicarbon Klappenprothesen. Hauptsächlich wurden die Klappendurchmesser mit 21mm bzw. 23 mm verwendet.
- Abb.10 Anzahl der Nachuntersuchungen. Drei Monate postoperativ lag die Vollständigkeit der Nachuntersuchung unter Berücksichtigung der in diesem Zeitraum verstorbenen Patienten bei 100%, sechs Monate postoperativ bei 94%. Die Follow Up Untersuchung 12 Monate postoperativ nutzten 89% der Patienten, 36 Monate nach dem Eingriff erschienen 77%. 2000 und 2003 konnten 96% der lebenden Patienten schriftlich oder telefonisch befragt werden.
- Abb.11 Klinischer Schweregrad der Patienten ein Jahr postoperativ. Im Vergleich zur präoperativen NYHA Klassifikation fällt eine deutliche Verbesserung auf. NYHA Grad I präoperativ 10%, postoperativ 42%; NYHA Grad II präoperativ 21%, postoperativ 43%; NYHA Grad III präoperativ 45%, postoperativ 13%; NYHA Grad IV präoperativ 24%, postoperativ 2%.
- Abb.12 Postoperative Rhythmusanalyse. 76% der Patienten zeigen Sinusrhythmus (präoperativ 87%), 14% der Patienten sind Schrittmacher-Träger (präoperativ 3%).
- Abb.13 Aktuarisiertes Überleben nach Kaplan Meier. Die fünf Jahresüberlebensrate liegt bei 84%, die zehnjahresrate bei 64%.
- Abb.14a Einfluss der NYHA Klassifikation ein Jahr postoperativ auf das Langzeitüberleben. $p < 0,0001$. Patienten der NYHA Klassen III und IV zeigten die schlechteste Überlebensrate. Bei Patienten der NYHA Klasse I liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei über 80%.
- Abb.14b Abbildung 14b: Einfluss postoperativer Rhythmusstörungen auf die Überlebensrate. $p = 0,02$ Patienten mit postoperativem Sinusrhythmus (grün) zeigten eine signifikant bessere postoperative Überlebensrate verglichen mit Patienten mit postoperativen Rhythmusstörungen (blaue Linie).
- Abb.15 Verteilung der klappenspezifischen Komplikationen Thrombembolie, Blutung und Endokarditis. Als häufigste Komplikation trat die postoperative Embolisation auf (21%). Blutungen im Rahmen der Antikoagulation wurden bei 12% und Endokarditiden bei 6% beobachtet.
- Abb.16 Postoperative Embolierate. Innerhalb des vorgegebenen Beobachtungszeitraumes traten bei 21% der Patienten thrombembolische Komplikationen auf. Die linearisierte Rate ist mit 2,78%/Jahr angegeben.

- Abb.17a Einfluss der präoperativen NYHA Klassifikation auf die postoperative Thrombembolierate.
 $p = 0,03$
Patienten der NYHA Klassen I-III (blaue Linie) zeigten eine signifikant geringere Embolierate als Patienten der präoperativen NYHA Klasse IV (grün).
- Abb.17b Einfluss einer postoperativen Carotisstenose auf die postoperative Thrombembolierate.
 $p = 0,009$
Patienten mit postoperativer Carotisstenose (blaue Linie) zeigten eine signifikant höhere Embolierate als Patienten ohne diesen Risikofaktor (grün).
- Abb.17c Postoperative Thrombembolierate in Abhängigkeit einer pAVK. $p < 0,0001$
Patienten mit postoperativer pAVK (blau) hatten eine signifikant höhere Rate embolischer Komplikationen als Patienten ohne diesen Risikofaktor (grün).
- Abb.17d Abhängigkeit der Thrombembolierate von der Anzahl der Risikofaktoren. $p < 0,0001$
Bei Patienten ohne Risikofaktoren lag die Rate thrombembolischer Komplikationen bei 1,16%/Jahr, bei Patienten mit mehr als einem Risikofaktor bei 11,4%/Jahr.
- Abb.18 Postoperative Blutungen. Innerhalb des vorgegebenen Beobachtungszeitraumes kam es bei 11% der Patienten zu postoperativen Blutungskomplikationen. Die linearisierte Rate liegt bei 1,12%/Jahr.
- Abb.19 Postoperative Prothesenendokarditis. Ein Aortenklappenreersatz erfolgte bei vier der sechs Patienten. Die linearisierte Rate liegt bei 0,8%/Jahr.
- Abb.20 INR-Werte unter Marcumar-Therapie ein halbes Jahr postoperativ. Der therapeutische Bereich des INR-Wertes ist bei Abwesenheit von zusätzlichen Risikofaktoren mit 2,0 – 3,0 festgelegt (2,5 – 3,5 bei Anwesenheit entsprechender Risikofaktoren). Im therapeutischen Bereich nach Aortenklappenersatz-Operation bewegten sich 57% der Patienten. 16% der Patienten lagen darunter, 27% darüber.

Tab.1	Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach NYHA.
Tab.2	Ergebnisse präoperativer Herzkatheteruntersuchungen im Überblick.
Tab.3	Ursachen der Frühmortalität.
Tab.4	Ursachen der Spätmortalität.
Tab.5	Zusammenfassender Überblick über die Spätmortalität.
Tab.6	Vergleich des verstorbenen Patientenkollektivs mit dem noch lebenden Kollektiv.
Tab.7	Risikofaktoren des Langzeitüberlebens nach Aortenklappen-Ersatz. Die fett gedruckten Variablen erwiesen sich in der multivariaten Analyse als signifikant. Kursive Variablen sind in der univariaten Analyse signifikant. Bei den restlichen Variablen (präoperative Embolien und koronare Gefäßerkrankung) zeigte sich in der statistischen Analyse ein statistischer Trend ($p < 0,1$).
Tab.8	Postoperative Thrombembolien. Bis auf einen Patienten (Extremitätenverschluss) handelte es sich um zerebrale Embolisierungen mit oder ohne sekundäre Einblutung.
Tab.9	Risikofaktoren für postoperative Thrombembolien. Die fett gedruckten Variablen erwiesen sich in der multivariaten Analyse als signifikant. Kursiv Variablen sind in der univariaten Analyse signifikant. Bei den restlichen Variablen zeigte sich in der statistischen Analyse ein statistischer Trend ($p < 0,1$) oder keine Signifikanz ($p > 0,1$).
Tab.10	Postoperative Blutungskomplikationen in chronologischer Reihenfolge.
Tab.11	Postoperative Endokarditis-Infektion der implantierten Klappe.
Tab.12	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.

6.3 Literaturverzeichnis

1. Aagaard J, Tingleff J. Fifteen years`clinical experience with the CarboMedics prosthetic heart valve. J Heart Valve Dis 2005;14:82-8
2. Akins CW. Long-term results with the Medtronic-Hall valvular prosthesis. Ann Thorac Surg. 1996;61:806-13
3. Akins CW. Results with mechanical cardiac valvular prostheses. Ann Thorac Surg. 1995;60:1836-44
4. Akins CW, Hilgenberg AD, Vlahakes GJ, Madsen JC, MacGillivray TE. Aortic valve replacement in patients with previous cardiac surgery. J Card Surg. 2004;19:308-12.
5. Arru P, Rinaldi S, Stacchino C, Vallana F. Relationship between some design characteristics and wear in the Bicarbon heart valve prosthesis. Int J Artif Organs. 1994;17:280-93
- 5a. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists` (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.065 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366:1267-78
6. Beaudet RL, Nakhle G, Beaulieu CR, Doyle D, Gauvin C, Poirier NL. Medtronic-Hall prosthesis: valve related deaths and complications. Can J Cardiol. 1988;4:376-80
7. Bernal JM, Rabasa JM, Gutierrez-Garcia F, Morales C, Nistal JF, Revuelta JM.: The CarboMedics valve: experience with 1,049 Implants. Ann Thorac Surg. 1998;65:137-43

8. Bloomfield P, Wheatley DJ, Prescott RJ, Miller HC. Twelve-year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprotheses. *N Engl J Med.* 1991;324:573-9
9. Borman JB, Brands WGB, Camilleri L, Cotrufo M, Daenen W, Gandjbakhch I, Infantes C, Khayat A, Laborde F, Pellegrini A, Piwnica A, Reichart B, Sharony R, Walesby R, Warembourg H. Bicarbon valve-European multicenter clinical evaluation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998;13:685-93
10. Borman JB, De Riberolles C.: Sorin Bicarbon bileaflet valve: a 10-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23:86-92.
11. Braunwald E, Zipes D, Libby P: Heart disease. 6th Edition, Volume 2; W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, New York, St.Louis, Sydney, Toronto. 2001. Pages 1643 -1722
12. Butchart E, Li H, Payne N, Buchan K, Grunkemeier G. Twenty years`experience with the Medtronic Hall valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121:1090-100
13. Butchart EG, Moreno de la Santa P, Rooney SJ, Lewis PA. Arterial risk factors and cerebrovascular events following aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis.* 1995;4:1-8
14. Casselman F, Herijgers P, Meyns B, Flameng W, Daenen W. The Bicarbon heart valve prosthesis: short-term results. *J Heart Valve Dis.*1997;6:410-5
15. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol.* 1989;46:727-43
16. DeWall RA, Qasim N, Carr L. Evolution of mechanical heart valves. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1612-21
17. Edmunds LH Jr. Evolution of prosthetic heart valves. *Am Heart J.* 2001;141:849-55

18. Edmunds LH Jr., Clark RE, Cohn LH, Grunkemeier GL, Miller DC, Weisel RD. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:932-5
- 18a. Edmunds LH Jr., Clark R., Cohn LH., Miller DC., Weisel RD. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. *Ann Thorac Surg.* 1988;46:257-59
19. Gall S Jr., Lowe JE, Wolfe WG, Oldham HN Jr, Van Trigt P 3rd, Glower DD: Efficacy of the internal mammary artery in combined aortic valve replacement-coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:524-30
20. Gödje OL, Fischlein T, Adelhard K, Nollert G, Klinner W, Reichart B. Thirty-year results of Starr-Edwards prostheses in the aortic and mitral position. *Ann Thorac Surg.* 1997;63:613-9
21. Goldsmith I, Lip GYH, Patel RL. Evaluation of the Sorin Bicarbon bileaflet valve in 488 patients (519 prostheses). *Am J Cardiol.* 1999;83:1069-74
22. Gott V, Alejo D, Cameron D. Mechanical Heart Valves: 50 Years of Evolution. *Ann Thorac Surg* 2003;76:2230-9
- 22a. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32:2559-66
23. Gross R, Schölmerich P, Gerok W: *Die Innere Medizin.* 9.Auflage. 1996 Schattauer, Stuttgart, New York, Pages 157 – 403
24. Grunkemeier GL, Li H, Naftel DC, Starr A, Rahimtoola SH. Long-term performance of heart valve prostheses. *Curr Probl Cardiol.* 2000;25:78-154
25. Grunkemeier GL, Wu Y. “Our complication rates are lower than theirs”: Statistical critique of heart valve comparisons. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:290-300

26. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replavement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1152-8
27. Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, Oprian C, Kim T, Rahimtoola S. A comparison of outcomes in men 11 years after heart-valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis. *Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. N Engl J Med.* 1993;328:1289-96
- 27a. *Harrisons Innere Medizin, Band 1-2, 15. Auflage, Deutsche Ausgabe in Zusammenarbeit mit der Charite. Herausgegeben von M. Dietel, J. Dudenhausen, N. Suttorp, E. Braunwald, A. S. Fauci, D. Kasper, S. Hauser, D. Longo, J. Jameson. McGraw-Hill, ABW, Wissenschaftsverlag Seite 2580-2582*
28. Ikonomidis JS, Kratz JM, Crumbley AJ, Stroud MR, Bradley SM, Sade RM, Crawford FA. Twenty-year experience with the St Jude Medical mechanical valve prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126: 2022-31
29. Iung B, Drissi MF, Michel PL, de Pamphilis O, Tsezana R, Cormier B, Vahanian A, Acar J. Prognosis of valve replacement for aortic stenosis with or without coexisting coronary heart disease: a comparative study. *J Heart Valve Dis.* 1993;2:430-9
30. Jamieson WRE, Edwards FH, Schwartz M, Bero JW, Clark RE, Grover FL. Risk stratification for cardiac valve replacement. *National Cardiac Surgery Database. Database Committee of The Society of Thoracic Surgeons. Ann Thorac Surg.* 1999;67:943-51
31. Keenan RJ, Armitage JM, Trento A, Siewers RD, Hardesty RL, Balmson HT, Griffith BP. Clinical experience with the Medtronic Hall valve prosthesis. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 748-53

32. Khan S, Chaux A, Matloff J, Blanche C, De Robertis M, Kass R, Tsai TP, Trento A, Nessim S, Gray R, Czer L. The St.Jude Medical valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108:1010-20
33. Körtke H, Kazutomo M, Bairaktaris A, Wagner O, Körfer R. INR self-management following mechanical heart valve replacement. *J Thromb Thrombolysis.* 2000;9:41-45
34. Körtke H, Körfer R. International Normalized Ratio self-management after mechanical heart valve replacement: is an early start advantageous? *Ann Thorac Surg.* 2001;72:44-8
35. Körtke H, Minami K, Boethig D, Breymann Th, Seifert D, Wagner O, Atmacha N, Krian A, Ennker J, Taborski U, Klövekorn WP, Moosdorf P, Saggau W, Körfer R. INR self-management permits lower anticoagulation levels after mechanical heart valve replacement. *Circulation.* 2003;108:75-8
36. Kuwaki K, Tsukamoto M, Komatsu K, Sakata J, Abe T. Ten year clinical experience with the CarboMedics heart valve implants. *Artif Organs* 2002; 26: 695-702
37. Kvidal P, Bergstrom R, Horte LG, Stahle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:747-56
38. Kvidal P, Bergström R, Malm T, Stahle E. Long-term follow-up of morbidity and mortality after aortic valve replacement with a mechanical valve prosthesis. *Eur Heart J* 2000;21:1099-1111
39. Lim KH, Caputo M, Ascione R, Wild J, West R, Angelini G, Bryan AJ, Calafiore AM. Prospective randomized comparison of CarboMedics and St Jude Medical bileaflet mechanical heart valve prostheses: An interim report. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123: 21-32
40. Miller DC, Oyer PE, Mitchell RS, Stinson EB, Jamieson SW, Baldwin JC, Shumway NE. Performance characteristics of the Starr-Edwards modell 1260 aortic valve prosthesis beyond ten years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984;88:193-207

41. Morse D, Steiner RM, Fernandez J, eds. Guide to prosthetic cardiac valves. New York: Springer Verlag,1985
42. Murday AJ, Hochstitzky A, Mansfield J, Miles J, Taylor B, Whitley E, Treasure T. A prospektive controlled trial of St. Jude versus Starr Edwards aortic and mitral valve protheses. Ann Thorac Surg. 2003;76:66-73
43. Nitter-Hauge S, Abdelnoor M. Ten-year experience with the Medtronic Hall valvular prosthesis. A study of 1,104 patients. Circulation. 1989;80:43-8
44. Nitter-Hauge S, Semb B, Abdelnoor M, Hall KV. A 5 year experience with the Medtronic-Hall disc valve prosthesis. Circulation 1983;68:169-74
45. Offizielle Internet Seite des Herstellers: www.sorin-cid.com
46. Onoda K, Suzuki T, Kanemitsu N, Yuasa U, Takao M, Shimano T, Tanaka K, Shimpo H, Yada I. Long-term results of valve replacement with the CarboMedics prosthetic heart valve. Artif Organs 2002;26:479-82
47. Orszulak TA, Schaff HV, Puga FJ, Danielson GK, Mullany CJ, Anderson BJ, Ilstrup DM. Event status of the Starr-Edwards aortic valve to 20 years: a benchmark for comparison. Ann Thorac Surg. 1997;63:620-6
- 47a. Pedersen T, Kjekshus J for the Scandinavian Simvastatin Study Group: Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris. Findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Circulation 1997;96:4211-18
- 47b. Plehn J, Davis B, Sacks F, Rouleau J, Pfeffer M, Bernstein V, Cuddy T, Moye L, Piller L, Rutherford J, Simpson L, Braunwald E. Reduktion of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin. The cholesterol and recurrent events (CARE) study. Circulation 1999;99:216-33

48. Pushpinder S, Hugh O. O'Kane. Self-managed anticoagulation: results from a two-year prospective randomized trial with heart valve patients. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:1523-7
49. Rams JJ, Davis DA, Lolley DM, Berger MP, Spencer M. Detection of microemboli in patients with artificial heart valves using transcranial Doppler: preliminary observations. *J Heart Valve Dis.* 1993;2:37-41
50. Reul H, van Son JA, Steinseifer U, Schmitz B, Schmidt A, Schmitz C, Rau G. In vitro comparison of bileaflet aortic heart valve prostheses. St. Jude Medical, CarboMedics, modified Edwards-Duromedics, and Sorin-Bicarbon valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106:412-20
51. Santini F, Casali G, Viscardi F, Favaro A, Luciani GB, Pentiricci S, Lusini M, Rossi A, Mazzucco A. The CarboMedics prosthetic heart valve: experience with 1084 implants. *J Heart Valve Dis* 2002;11:121-6
- 51a. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, MacFarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westerdorp RG, for the PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) Study Group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30
- 51b. Shepherd J, Cobbe S, Ford I, Packard C, Lorimer A, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N.Engl.J.Med.* 1995;333:1301-07
52. Starr A, Fessler C, Grunkemeier G, Guo-Wei H. Heart valve replacement surgery: past, present and future. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2002; 29: 735-8
53. Stein PD, Sabbah HN, Pitha JV. Continuing disease process of calcific aortic stenosis: role of mikrothrombi and turbulent flow. *Am J Cardiol.* 1977;30:159-63

54. Tominaga R, Kurisu K, Ochiai Y, Tomita Y, Masuda M, Morita S, Yasui H. A 10-year experience with the Carbomedics cardiac prosthesis. *Ann Thorac Surg* 2005;79:784-9
- 54a. Vahl C.F., Werdecker M., Tochtermann U., Gams E., Hagl S.. 1990. Unselektirtes computerunterstütztes Follow Up als Standardverfahren in der Herzchirurgie. *Z. Herz-Thorax-, Gefäßchirurgie* 4:93-98, 1990.
55. Vallana F, Rinaldi S, Galetti PM, Nguyen A, Piwnica A. Pivot design in bileaflet valves. *Am Soc Artif Intern Organs Trans.* 1992;38:M600-M601
56. Vallejo JL, Gonzalez-Santos JM, Albertos J, Riesgo MJ, Bastida ME, Rico MJ, Gonzalez-Diego F, Arcas R. Eight year`s experience with the Medtronic-Hall valve prosthesis. *Ann Thorac Surg.* 1990;50:429-36
57. Vitale N, Cappabianca G, Visicchio G, Fondacone C, Paradiso V, Mannatrizio G, Schinosa Lde L. Midterm evaluation of the Sorin Bicarbon heart valve prosthesis: single-center experience. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:527-31
58. Whitaker DC, James SE, Walesby RK.: A single-center experience of the Sorin Bicarbon heart valve prosthesis: long-term clinical, hematological and hemodynamic results. *J Heart Valve Dis.* 2004 Jan; 13(1): 97-102
59. Zellner JL, Kratz JM, Crumbley AJ 3rd, Stroud MR, Bradley SM, Sade RM, Crawford FA Jr: Long-term experience with the St. Jude Medical valve prosthesis. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1210-8
60. Interdisziplinäres Zentrum für public health der Universität Erlangen-Nürnberg (IZPH): Anhaltszahlen zum Schlaganfall aus dem bevölkerungs-basierten Erlanger Schlaganfall Register im Rahmen der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (Stand 01.06.2005)
61. www.rki.de; Internet-Adresse des Robert Koch-Institutes, Berlin

62. „Das Heidelberger Modell“ von C.F. Vahl und HVMD-study group in:
Dokumentationsverfahren in der Herzchirurgie, Herausgeber A. Krian und H.H.
Scheld. 1995

7. Danksagung

Bei Herrn Professor Dr. med. Bruno Reichart möchte ich mich für die Überlassung des Themas und die Arbeitsmöglichkeiten in seiner Abteilung bedanken. Er stand mir jederzeit mit Rat und geduldiger Erklärung zur Seite, und hat den Fortgang der Arbeit stets unterstützt.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Georg Nollert für die stets faire und umfassende Betreuung bedanken. Insbesondere bei den Korrekturen und Verbesserungen der Arbeit war er mir stets ein konstruktiver Kritiker und kompetenter akademischer Lehrer. Auch seine stetige und geduldige Bereitschaft und zeitnahe Überarbeitung hat sehr dazu beigetragen, dass die Dissertation zügig und aus einem Guss erstellt werden konnte.

Auch die Ärzte der Abteilung und die gut organisierte Logistik, sowie die Vorarbeit anderer Doktoranden der Abteilung waren für mich sehr hilfreich.

8. Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name, Vorname	Höfling, Katrin
Geburtsdatum, -ort	30.09.1978, München
Familienstand	ledig
Eltern	Prof. Dr. med. Berthold Höfling Brigitte Höfling

Schulbildung

1985- 1989	Grundschule Weßling
1989- 1998	Carl-Spitzweg Gymnasium, Unterpfaffenhofen

Studium

1998- 2001	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Ulm (Vorklinischer Abschnitt)
2001- 2005	Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München (Klinischer Abschnitt)
März 2001	Ärztliche Vorprüfung
März 2002	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
März 2004	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Mai 2005	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

April 2004- August 2004	I. Medizinische Klinik, Klinikum Rechts der Isar, München
August 2004 - Dezember 2004	Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum Rechts der Isar, München
Dezember 2004 - März 2005	Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum Rechts der Isar, München

9. Follow Up Fragebogen

Follow Up-Fragebogen

(1) Haben Sie einen Schlaganfall erlitten oder leiden Sie unter

- Lähmungen
- Sprachstörungen
- Sehstörungen
- Gefühlsstörungen oder ähnlichem?
- nein ja
- bleibend vorübergehend

Symptome: _____
Wie oft: _____ Datum der Störung: _____
Dauer: _____ Quick-Wert zum Zeitpunkt der Störung: _____

(2) Ist bei Ihnen der Kopf mit einer Computertomographie untersucht worden?

- nein ja An welcher Klinik: _____
- Ergebnis: _____

(3) Haben/Hatten Sie Verengungen der Halsschlagader
 Operationen an der Halsschlagader?

- Seite links rechts beide
- Datum: _____

(4) Hatten Sie Blutungen?

- nein ja
- Wo (zutreffendes bitte ankreuzen)?
 - Gehirn Niere
 - Auge Magen-Darm
 - Haut Nasenbluten

- Dauer: _____ Datum: _____
- Quick-Wert zum Zeitpunkt der Blutung: _____
- War eine Bluttransfusion nötig? nein ja

(5) Die folgenden Fragen beziehen sich auf den Zeitraum **nach** Ihrer Herzoperation:

- Sind Erkrankungen der Gefäße aufgetreten, dazu zählen Entzündungen, Thrombosen, etc.?

nein ja wenn ja, welche: _____
Datum: _____

- Sind bei Ihnen Gefäßverschlüsse an den Extremitäten (Armen/Beinen) festgestellt worden?

nein ja wie oft: _____ Datum: _____

- Sind Sie schon einmal ohnmächtig geworden oder hat man Ihnen davon berichtet?

nein ja wie oft: _____ Datum: _____

(6) Wurden bei Ihnen Zeichen einer Funktionsstörung Ihrer Herzklappen festgestellt?

nein ja Datum: _____
Art der Funktionsstörung: _____

(7) Nehmen Sie regelmäßig das Medikament Marcumar ein?

nein ja
Dosis pro Tag: _____

(8) Welche Medikamente nehmen Sie derzeit regelmäßig ein? (insbes. Aspirin, Plavix, Clopidogrel, Iscover oder Cholesterinsenker etc.)

Bitte geben Sie die jeweilige Dosis an und seit wann Sie die Medikamente nehmen!

_____	_____
_____	_____
_____	_____

(9) Hatten Sie nach der Operation einen Herzinfarkt?

nein ja wenn ja, wie oft: _____ Datum: _____

(10) War bei Ihnen wegen Herzbeschwerden eine erneute Klinikeinweisung erforderlich?

nein ja wenn ja, Datum: _____
Grund der Einweisung: _____

(11) War bei Ihnen eine erneute Operation am Herzen erforderlich?

nein ja wenn ja, Datum der OP: _____
Art der OP: _____
Krankenhaus: _____

(12) Ist nach der ursprünglichen Herzoperation eine erneute Herzkatheteruntersuchung durchgeführt worden?

nein ja wenn ja, mit welchem Ergebnis?
Name der Klinik: _____
Ergebnis: _____

- ohne Konsequenz
- Vorschlag einer Nachoperation
- durchgeführte Nachoperation
- durchgeführte Ballondilatation (PTCA)
- Einlage eines Stents (Stentimplantation)

(wenn vorhanden, bitte Kopie des Berichtes mit senden)

(13) Welche Risikofaktoren liegen bei Ihnen vor:

- Diabetes mellitus nein ja
Typ I/II zutreffendes bitte ankreuzen Seit: _____
- Insulin: nein ja
- Rauchen: nein ja Anzahl Zigaretten/Tag: _____
- ehemaliger Raucher: nein ja Anzahl Zigaretten/Tag: _____
Seit wann Exraucher: _____
- Zu hohes Cholesterin: nein ja
Nehmen Sie Lipidsenker: nein ja Seit: _____

10. Code of honour

Hiermit erkläre ich ehrenwörtlich, dass ich jedem einzelnen Patientenschicksal und allen verfügbaren Befunden der postoperativ kontrollierten Patienten persönlich nachgegangen bin, und eine weitest mögliche Optimierung und Aktualisierung des vorhandenen klinischen Dokumentationssystems veranlasst habe.

Katrin Höfling