

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Hagl

**Mittelfristige Ergebnisse nach operativem Aortenklappenersatz  
mit der Edwards Perimount Magna Bioaortenklappenprothese:**

**Echokardiographischer Vergleich der hämodynamischen  
Eigenschaften mit der Edwards Perimount Standard 2900  
Aortenklappenprothese**

Eine Follow-up Studie anhand von 160 Patienten

Dissertation

Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

An der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Markus Seltenheim

aus Ostfildern-Ruit

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichtersteller: Prof. Dr. med. Jörg Michael Schmoeckel

Mitberichterstellerin: Priv. Doz. Dr. Sieglinde Kofler

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 06. 12. 2012

Meinem Vater und meiner leider viel zu früh verstorbenen Mutter gewidmet

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>6</b>
1.1. Zielsetzung .....	6
1.2. Historischer Hintergrund .....	7
1.3. Anatomie der Taschenklappe .....	9
1.3.1. Verwendete Klappenprothesen im Detail .....	10
1.3.2. Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease Aortenherzklappe (CEPM) .....	11
1.3.3. Carpentier-Edwards Model Perimount Standard 2900 (CEPS) .....	14
1.3.4. Unterschiede im Klappenaufbau .....	16
1.4. Herzzyklus und Physiologie der Aortenklappe .....	16
1.4.1. Herzzyklus .....	16
1.4.2. Physiologie der Aortenklappe .....	18
1.5. Physikalische Parameter und technische Grundlagen der Echokardiographie .....	19
1.5.1. Echokardiographie .....	21
1.5.2. Strömungsdynamische Grundbegriffe .....	22
1.5.3. Parameter - Quantifizierung des klinischen Stenosegrades der Aortenklappe .....	25
1.6. Aortenstenose .....	30
1.6.1. Ätiologie und Pathologie .....	30
1.6.2. Pathophysiologie .....	31
1.6.3. Prognose .....	32
1.6.4. Klinische Symptome .....	33
1.6.5. Diagnostik .....	34
1.7. Therapeutische Optionen der Aortenstenose .....	39
1.7.1. Medikamentöse Therapie .....	39
1.7.2. Operative Therapie mit/ohne Symptomatik .....	39
1.7.3. Aortenvalvuloplastie .....	40
1.7.4. Interventioneller Aortenklappenersatz .....	41
1.8. Ätiologie und Therapie der erworbenen Herzklappenerkrankungen .....	41
1.8.1. Einführung - Erworbene Herzklappenerkrankungen .....	41
1.8.2. Bakterielle Endokarditis .....	42
1.8.3. Idiopathische Klappensklerose .....	43
1.8.4. Rheumatische Herzklappenfehler .....	43
1.8.5. Therapie - Operative Korrektur .....	44
1.9. Übersicht über die Klappenprothesentypen .....	45
1.9.1. Mechanische Klappenprothesen .....	46
1.9.2. Biologische Herzklappenprothesen .....	47
1.9.3. Auswahlkriterien des Klappenprothesentyps .....	48

1.9.4.	Antikoagulation .....	49
1.9.5.	Komplikationen .....	50
1.9.6.	Ziel und Fragestellung .....	52
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>54</b>
2.1.	Das Patientenkollektiv .....	54
2.2.	Messung klinischer Daten .....	54
2.3.	Statistische Verfahren und Datenverarbeitung .....	55
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>57</b>
3.1.	Das Patientenkollektiv .....	57
3.2.	Diagnose .....	58
3.3.	Funktionelle Ergebnisse (NYHA-Score) .....	59
3.4.	Gemessene Druckgradienten .....	61
3.5.	Komplikationen .....	63
3.6.	Mortalität .....	65
3.7.	Allgemeinbefinden .....	65
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>67</b>
4.1.	Zielparameter .....	67
4.2.	Bias - Aortenklappenbioprothesen .....	70
4.2.1.	Ergebnisse .....	70
4.3.	Aussagen hinsichtlich der Lebensqualität .....	71
4.4.	Studienlimitierung .....	72
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>73</b>
<b>6.</b>	<b>Schlussfolgerung .....</b>	<b>74</b>
<b>7.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>75</b>
<b>8.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>77</b>
<b>9.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>78</b>
<b>10.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>79</b>
<b>11.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>89</b>

## 1. Einleitung

Die erste Herzklappenimplantation wurde am 21. September 1960 an der Medizinischen Fakultät der Universität Oregon durchgeführt. 1958 war es Miles „Lowell“ Edwards (Gründer Edwards Laboratories, Santa Ana, Kalifornien), der aufgrund seines Hintergrundwissens über Mechanik und Hydraulik die Idee und Entwicklung eines künstlichen Herzklappenersatzes mittels einer mechanischen Prothese ins Rollen brachte. In Zusammenarbeit mit Dr. Albert Starr, einem jungen Chirurgen an der Medizinischen Fakultät der Universität Oregon wurde die Konstruktion einer künstlichen Herzklappe vorangetrieben.

Nach einer Entwicklungszeit von nur zwei Jahren war die erste Starr-Edwards-Mitralklappe entworfen, konstruiert, getestet und einem Patienten erfolgreich implantiert worden.<sup>72</sup> Weniger als ein Jahr nach der Einführung der weltweit ersten kommerziellen Ersatz-Mitralklappe stellten Edwards und Starr die erste künstliche Aortenklappe vor.



**Abbildung 1:** Starr-Edwards

Der Einfluss von Alter, Geschlecht und Größe der Klappenprothese auf die perioperative Mortalität ist in der Literatur bereits bekannt.<sup>60</sup> Daher sollen auch in unserer Studie diese Zusammenhänge Berücksichtigung finden und untersucht werden.

### 1.1. Zielsetzung

In den letzten Jahren hat die Anzahl der Herzklappenoperationen in Deutschland deutlich zugenommen. Erkrankungen unterschiedlichster Genese können die Funktion, Anatomie und physiologischen Eigenschaften von Herzklappen erheblich beeinträchtigen und somit einen mechanischen oder biologischen Klappenersatz als ultima ratio notwendig machen. Ursache für die steigende Anzahl der herzchirurgischen Eingriffe sind einerseits ein steigendes durch-

schnittliches Alter der Bevölkerung sowie auch immer ausgereifere Diagnostik als auch chirurgische Therapiemöglichkeiten zu nennen.

Am häufigsten ist die Aortenklappe von einer Dysfunktion betroffen. Hierfür stehen zahlreiche Klappenprothesen zur Verfügung. Neben verschiedenen mechanischen Klappentypen gibt es die biologischen Prothesen aus Schweineklappen bzw. Rinderperikard. Desweiteren stehen sogenannte Homo- und Autograftimplantate zur Verfügung. In den letzten Jahren haben die biologischen Klappenprothesen zunehmend an Bedeutung gewonnen. Dies liegt einerseits an einer Verbesserung der Qualität und der Lebensdauer der biologischen Klappenprothesen und der steigenden Zahl eines zunehmend älter werdenden Patientenguts, bei denen ein Klappenersatz durch eine Bioprothese sinnvoll bzw. möglich ist, andererseits auch an dem Vorteil, dass eine antithrombogene Therapie mit oraler Antikoagulation (OAK; Phenprocoumon/Marcumar<sup>®</sup>) aufgrund des biologischen Materials (z.B. Rinderperikard oder Schweine-Aortenklappe) der Klappenprothesen nicht nötig ist.

## **1.2. Historischer Hintergrund**

### **Klappenrekonstruktionen**

- 1956 erste offene Mitralklappenkommissurotomie und Mitralannuloplastie durch Lillehei (The surgical treatment of stenotic or regurgitant lesions of the mitral and aortic valves) <sup>69</sup>
- 1957 Geoffrey Wooller (Leeds) führte eine Korrektur einer Mitralklappeninsuffizienz in Form der Längenkürzung des erweiterten posterioren Klappenrings (asymmetrische Nähte durch den Annulus) durch  
(Experiences with the repair of mitral valve in mitral incompetence) <sup>71</sup>

### **Mechanische Prothesen**

- 1952 erste Implantation einer Klappenprothese in die Aorta descendens durch Charles Hufnagel (Aortic plastic valvular prosthesis; The surgical correction of aortic regurgitation) <sup>75</sup>
- 1960 erste erfolgreiche Mitral- und Aortenklappenprothese

- (“Starr-Edwards-Kugelprothese”) durch Dwight Harken und Albert Starr im Mai und August; Partial and complete prostheses in aortic insufficiency; Mitral replacement: a clinical experience with a ball valve prosthesis <sup>72</sup>
- Aufgrund der ungünstigen hämodynamischen Eigenschaften und der hohen Thromboembolierate werden sie heute aber nicht mehr implantiert.



**Abbildung 2:** Beispiele einer Kugel-Käfig-Prothese

([http://de.wikipedia.org/wiki/Künstliche\\_Herzklappe](http://de.wikipedia.org/wiki/Künstliche_Herzklappe))

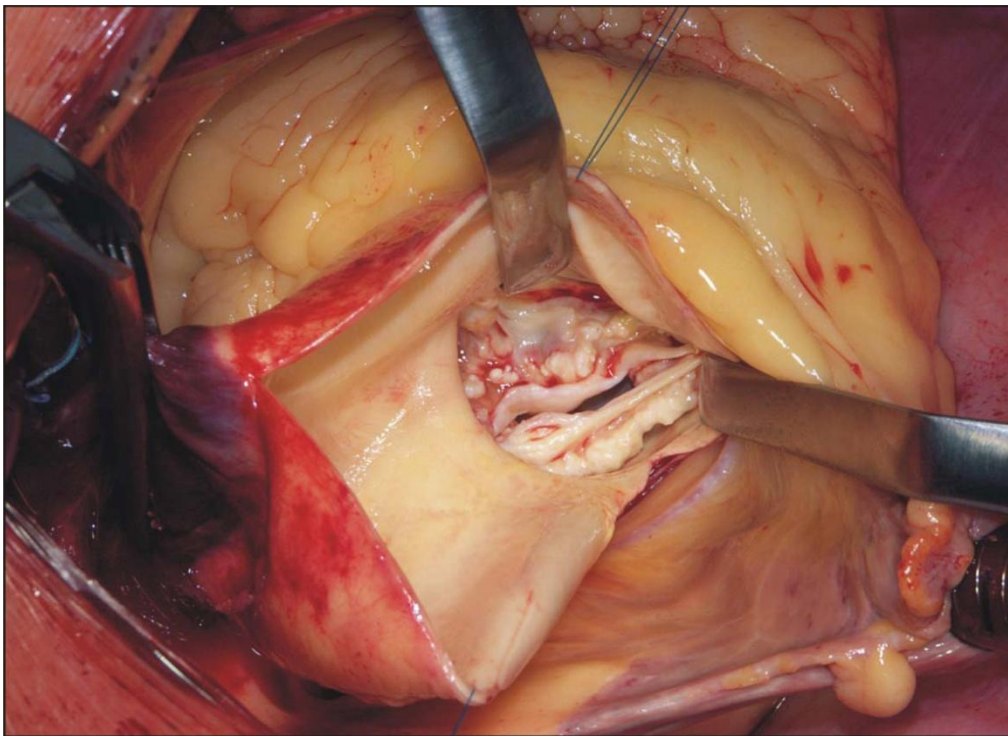
- 1969 Entwicklung der ersten Kippscheibenprothese in Europa durch den schwedischen Herzchirurgen Viking Björk (Björk-Shiley-Prothese; einflügelige Klappe (aufgehängter Diskus, ab 1968)); Donald Pearce Shiley als Co-Erfinder der Pfizer Björk-Shiley Herzklappe
- Diese Klappen (Björk-Shiley, Medtronic Hall, Lillehei-Kaster, Omnicarbon und Omniscience) besitzen neben dem metallischen Nahtring eine frei drehbare Scheibe, die je nach Modell von einer Bügel- oder Stiftkonstruktion gelagert wird und zwischen Öffnung sowie Klappenschluss einen Winkel von 60-85% einschließt. Sie weisen einen deutlich geringeren Gradienten auf als die Kugel-Käfig-Prothesen.

### 1.3. Anatomie der Taschenklappe

Das Gewebe der Aortenklappe besitzt neben starren Bindegewebsanteilen auch elastische Fasern. Diese ermöglichen in ihrer speziellen Ausrichtung eine selektive radiale Ausdehnung des Taschengewebes, ohne dass es zu einem Durchschlagen der Taschenklappen kommt. Diese unidirektionale Elastizität bedingt einen dichten Taschenschluss ohne die Stabilität der Klappe einzuschränken. Der Bindegewebsring um die Klappe herum weist eine gewisse Elastizität auf.

Der Durchmesser des Klappenringes ist dadurch in der Systole grösser als in der Diastole. Dies bedingt einen geringeren Strömungswiderstand in der Austreibungsphase und bessere Schlussbedingungen während der Diastole.<sup>1</sup>

Bei etwa 1-2% der Bevölkerung liegt eine primär bikuspidale Klappenanlage vor.<sup>17</sup> Diese Klappenvariante weist nur zwei statt der üblichen drei Taschen auf. Eine bzw. beide Taschen dieser Klappenvariante sind kompensatorisch vergrößert um einen Klappenschluss zu gewährleisten. Sie bedeuten jedoch eine Abweichung von der idealen Konstruktionsform. Diese Abweichung bedeutet eine größere mechanische Belastung des Gewebes und eine höhere Rate an Klappenfunktionsstörungen im Alter.<sup>17, 18, 22, 25</sup>



**Abbildung 3:** Bikuspidale Aortenklappe (edoc.hu-berlin.de; Matthias Bauer: „Bikuspidale Aortenklappe und Dilatation der Aorta“)

### 1.3.1. Verwendete Klappenprothesen im Detail

Im Rahmen dieser Studie wurden die Patienten mit den folgenden beiden Typen **biologischer** Aortenklappen nachuntersucht:

1. Carpentier-Edwards Perimount **Magna** Ease Aortenherzklappe
2. Carpentier-Edwards **Perimount Standard 2900** Aortenherzklappe

Dabei handelt es sich um die ersten und bislang einzigen biomechanisch entwickelten Herzklappen aus Rinderperikard. Sie bieten eine Kombination aus technischer Innovation und den Vorteilen natürlichen Gewebes:

- Segelform und Stent ermöglicht eine präzise Passform
- durch integrierte Prozesse wie die druckfreie Neutralogic-Fixierung<sup>®</sup>, die PeriMap-Technologie<sup>®</sup> zur Darstellung der Perikarddicke und der Prüfung der Abweichungen der Gewebeeigenschaften kann das Klappensegel präzise angepasst werden
- physiologischeres Flussprofil im Gegensatz zur mechanischen Klappe

Beide in dieser Studie genannten bzw. verglichenen Klappentypen sind unter besonders niedrigem atmosphärischem Druck (< 1mmHg, um die empfindliche Kollagenstruktur der verwendeten Gewebe nicht zu beschädigen) standardmäßig mit Glutaraldehyd behandelt bzw. nahezu sämtliche Cholesterin- und Phospholipidanteile durch ein Verfahren der Ethanolkonservierung (Ethanolveredelung der glutaraldehydfixierten Klappe um einer etwaigen Kalzifizierungstendenz entgegen zu wirken) entfernt. Dieses spezielle Verfahren führt zu einem „Auswaschen“ über 90% aller Cholesterinanteile und Phospholipide aus dem Klappengewebe welche den Ausgangspunkt einer postoperativen Klappenkalzifizierung bilden können. Damit ist auch nicht nur die lange Haltbarkeit der Klappen sondern auch die Sicherstellung der sehr guten hämodynamischen Eigenschaften begründet.

Die Aufhängung besteht aus einem Nahtring und einem flexiblen Acetyl-Copolymer-Stent. In den Nahtring selbst ist ein metallener Nahtring eingearbeitet um eine entsprechende röntgenologische Darstellbarkeit zu gewährleisten. Zusätzliches Perikardgewebe an der Ausflusskante verhindert den Kontakt des biologischen Gewebes zu den Kunststoffanteilen.

Dies bedingt u.a. wiederum die lange Haltbarkeit der Klappen (<http://www.edwards.com/products/heartvalves/pericardialcategory.htm>)

### 1.3.2. Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease Aortenherzklappe (CEPM)

Die Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease Aortenherzklappe gehört zu den technisch ausgereiftesten biologischen Aortenherzklappen auf dem derzeitigen Markt.

Sie verfügt über in mehreren Untersuchungen nachgewiesene sehr gute hämodynamische Eigenschaften<sup>30, 40, 42, 43, 45, 48, 52, 68</sup> sowie eine vereinfachte benutzerfreundliche Implantierbarkeit hinsichtlich ihres flachen Profils und des anatomisch geformten Nahtrings. Erstmalig klinisch vorgestellt wurde die Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease Aortenklappe im Jahre 1981 und erfuhr am 26. September 1991 die offizielle Einführung auf dem US-amerikanischen Markt.



**Abbildung 4:** Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease Aortenherzklappe (edwards.com)

Besonders erwähnenswert sind im Folgenden erwähnte Parameter:

### Implantation

- das flache Profil erleichtert die Einführung und das Schließen der Aortotomie
- die flache Stentbasis sorgt für maximalen Abstand von den Koronarostien
- schlanke Kommissurstreben erleichtern die Einbringung und die Verknotung
- Nahtmarkierungen helfen bei der Klappenausrichtung und Nahttechnik

### Hämodynamik

- erwiesene überlegene Hämodynamik mit größerer effektiver Öffnungsfläche (EOA) sowie geringe Gradienten <sup>45, 82, 83, 100</sup>

### Echokardiographische Resultate 11 Monate postoperativ

	19	21	23	25
<b>mittlerer Druckgradient (mmHg)</b>				
<b>Magna</b>	11,9 ±4,1	9,8 ±3,3	9,1 ±3,3	8,4 ±2,6
<b>P. Standard</b>	16,0 ±4,8	13,4 ±5,7	12,5 ±3,5	10,7 ±6,6
<b>effektive Klappenöffnungsfläche EOA (cm<sup>2</sup>)</b>				
<b>Magna</b>	1,58 ±0,29	1,9 ±0,46	2,07 ±0,33	2,33 ±0,18
<b>P. Standard</b>	1,28 ±0,13	1,69 ±0,41	1,87 ±0,28	1,89 ±0,59
<b>Patienten-Prothesen Mismatch</b>				
<b>Magna</b>	1 (20%)	2 (16%)	1 (6,6%)	0%
<b>P. Standard</b>	7 (77%)	4 (22%)	1 (10%)	0%

**Tabelle 1:** Echokardiographische Resultate 11 Monate postoperativ Magna versus Perimount Standard <sup>45</sup>

## Key Points

- Carpentier-Edwards Perimount Magna zeigt signifikant niedrigere mittlere Gradienten im Vergleich zur Carpentier-Edwards Perimount Standard
- Carpentier-Edwards Perimount Magna zeigt in allen Klappengrößen (-durchmesser) signifikant größere effektive Klappenöffnungsflächen (EOA`s)

## Haltbarkeit

- Carpentier-Edwards ThermaFix<sup>®</sup> Verfahren.<sup>98, 99, 102</sup> Das einzige Anti-Kalzifizierungsverfahren bei dem die Kalziumbindungsstelle durch Extraktion von Phospholipiden und instabilen Glutaraldehydestmolekülen fixiert wird<sup>84, 85, 95, 101</sup> (bei bisherigen Gewebebehandlungen wurden die Kalziumbindungsstellen oft nur chemisch gebunden und die Wirkung gegen Kalkablagerung kann sich mit der Zeit zurückbilden)<sup>96</sup>
- Die Glutaraldehydfixierung unterstützt die Gewebekonservierung und Sterilität und verbessert die Biokompatibilität sowie die strukturelle Stabilität.<sup>97</sup>

Die standardisierten unterschiedlichen Größen der Herzklappen werden in 2 mm Schritten angeboten. Folgende Implantationsgrößen stehen zur Verfügung:

Größe:	19mm	21mm	23mm	25mm	27mm	29mm
Stent Durchmesser (TAD*)	19	21	23	25	27	29
Interner Durchmesser (Stent I.D)	18	20	22	24	26	28
Profil Höhe	13	14	15	16	17	18
Externer „sewing ring“ (Nahtring) Durchmesser	24	26	28	30	32	34

**Tabelle 2:** Verhältnis der Prothesengröße zur Implantationshöhe; Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease Aortenklappenprothese (Modell 3300 TFX); TAD\* = tissue annulus diameter

### 1.3.3. Carpentier-Edwards Model Perimount Standard 2900 (CEPS)

Auch diese biologische Herzklappenprothese besteht aus Rinderperikard. Die ausgesprochen gute Haltbarkeit wurde in mehreren Studien bereits als sehr gut beschrieben.<sup>53</sup> Es zeigt sich bezüglich der Mortalität, des funktionellen Status der Klappe sowie der Überlebensraten eine gute „Langzeit“- Haltbarkeit bei einer sehr niedrigen Anzahl an klappen- (funktionell-) bedingter Ausfälle.<sup>5</sup>

Anschaulich wird dies in folgender Übersicht:

Mittleres Alter	Patientenanzahl	Endpunkt	Mittleres Follow-Up	Patienten Follow-Up
74,1 Jahre	1000	17 Jahre	6,01 Jahre	5,9 Jahre

Rechnerische Freiheit von einer Reoperation hinsichtlich struktureller Verschlechterung der Herzklappe (SVD)			
Patientenalter	> 5 Jahre	> 10 Jahre	> 15 Jahren
< 65 Jahre	100%	87,8%	34,7%
65-75 Jahre	100%	99,5%	34,7%
> 75 Jahre	99,5%	99,5%	99,5%
Total	99,8%	97,1%	82,3%

Rechnerische Freiheit einer Endokarditis nach 15 Jahren	Rechnerische Freiheit eines thromboembolischen Ereignisses nach 15 Jahren	Gesamt rechnerische Freiheit einer Reoperation nach 15 Jahren
96,9%	70,8%	78,3%

**Tabelle 3:** Langzeitergebnisse (12/1991 bis 06/2002) nach Aortenklappenersatz mit der Carpentier-Edwards Bioprothese; (SVD = structural valve deterioration)

## Resultate <sup>5</sup>:

- das durchschnittliche Alter der Kohorte war 74 Jahre; 545 (54,55) waren männlich
- strukturell/degenerativ bedingte Klappenveränderung traten bei 13 Patienten auf (13 von 1000; 1,3%)
- Rechnerische Freiheit einer Reoperation hinsichtlich einer strukturellen/degenerativen Klappenveränderung nach 5, 10 und 15 Jahren postoperativ war 99,8%, 97,1 und 82,3%.
- Auftreten einer Endokarditis bei 16 Patienten (1,6%)
- Thromboembolische Ereignisse bei 23 Patienten (2,3%)
- Blutungsbedingte Komplikationen bei 18 Patienten (1,8%)

## Klappenstruktur

Das Grundgerüst der Klappe besteht aus einem Drahtrahmen. Er ist aus einer korrosions- und verwindungssteifen Metallegierung (Elgiloy TM) gefertigt welche zusätzlich mit Polyestergewebe überzogen ist. Der Nahtring besteht aus von Polytetrafluorethylen umgebenen Silikongummi. Speziell diese Beschichtung soll ein Einwachsen und Integrieren des Nahtrings erleichtern.

Herstellerangaben über die Abmessungen der Carpentier-Edwards Perimount Standard 2900 Aortenherzklappe:

<b>Prothesengröße</b>	<b>Außendurchmesser Nahtring (mm)</b>	<b>Innendurchmesser (mm)</b>	<b>Implantationshöhe offen (mm)</b>
19	26	18	14
21	29	20	15
23	31	22	16
25	33	24	17
27	35	26	18
29	37	28	19

**Tabelle 4:** Maße der Carpentier-Edwards Perimount Standard 2900 Aortenherzklappenprothese

### **1.3.4. Unterschiede im Klappenaufbau**

Beide verglichenen Klappentypen sind sich allein schon herstellerbedingt (Carpentier-Edwards Inc.) sehr ähnlich im Design als auch in der Konstruktionsweise. Es handelt sich um biologische Aortenklappenprothesen aus Rinderperikard. Vergleiche mit früher durchgeführten Studien lassen Vorteile hinsichtlich des hämodynamischen Verhaltens bei Perikardklappen im Gegensatz zu Schweineklappen zu.<sup>62</sup>

Hinsichtlich der Klappengröße hat die Carpentier-Edwards Perimount Standard im Vergleich zu der Carpentier-Edwards Perimount Magna Klappe eine um einen Millimeter größere Implantationshöhe bei identischen Innendurchmessern.

## **1.4. Herzzyklus und Physiologie der Aortenklappe**

### **1.4.1. Herzzyklus**

**Druck-Volumen-Beziehung.** Während einer Herzaktion steigt zuerst der Druck im linken Ventrikel soweit an, bis der Druck in der Aorta (diastolischer Aortendruck) erreicht ist. Das Volumen ändert sich dabei nicht, da alle Herzklappen geschlossen sind (Anspannungsphase). Sobald der Druck im linken Ventrikel den Aortendruck überschreitet, wird die Aortenklappe geöffnet, der Druck steigt weiter an, das Schlagvolumen von etwa 70 ml wird ausgeworfen (Austreibungsphase). Anspannungs- und Austreibungsphase bilden zusammen die Systole des Herzens.

Der Druck im linken Ventrikel fällt wieder ab, die Aortenklappe schließt sich. Da auch die Mitralklappe geschlossen ist, ändert sich das Restblut von etwa 60 - 70 ml nicht, der Druck fällt steil ab (Entspannungsphase).

Die gleichzeitig stattfindenden Veränderungen von Druck und Volumen im linken Ventrikel können in einem Diagramm dargestellt werden. Aus dem resultierenden Druck-Volumen-Diagramm wird deutlich, dass die Anspannungs- und Entspannungsphase bei konstantem Volumen, also isovolumetrisch erfolgt. Die normale Aktion des Herzens ist eine modifizierte Unterstützungskontraktion, wobei die Austreibungsphase auxobar ist (Verkleinerung des Ventrikelvolumens, Zunahme der Wanddicke, steigender Druck).

Auxobare Austreibungsphase. Dabei verkleinert sich das Ventrikelvolumen, die Wanddicke

### 1.4.2. Physiologie der Aortenklappe

Die Aufgabe der Aortenklappe besteht darin, das Blut mit möglichst wenig Widerstand und auch nur anterograd passieren zu lassen. Die durchschnittliche Klappenöffnungsfläche beim Erwachsenen liegt zwischen 2,6 und 3,5 cm<sup>2</sup>.<sup>6, 17, 21</sup>

Das Hagen-Poiseuille Gesetz, das laminare Strömungen in zylindrischen Gefäßen beschreibt besagt, dass das Blut-Zeit-Volumen dem Druckgradienten über der Flussstrecke bzw. dem Radius in vierter Potenz proportional ist:

$$I = \frac{\pi * \Delta P}{8\eta l} * r^4$$

r = Gefäßdurchmesser

I = Strom-Zeit-Volumen

ΔP = Druckgradient

η = Viskosität

l = Länge des durchflossenen Gefäßes

#### Abbildung 6: Hagen-Poiseuille Gesetz Formel, schematisch

Somit resultiert aus kleinsten Veränderungen des Gefäßdurchmessers, wie z.B. bei der Aortenstenose, eine enorme Erhöhung des Druckgradienten bei konstantem Blut-Zeit-Volumen. Andererseits bedeutet dies wiederum, dass im Falle eines konstanten Druckes die Fördermenge des Herzens in vierter Potenz zur Verringerung des Klappenradius fallen würde.

Das Hagen-Poiseuille Gesetz gilt allerdings nur für laminare Strömung in Zylindern (ideale Flüssigkeiten).

Diese idealen Voraussetzungen werden normalerweise von Blutgefäßen nicht erfüllt. Insbesondere bei der Bildung von turbulenten Strömungen wie bei einer Klappenstenose kann dieses Gesetz nicht angewendet werden.

Daher kann das Hagen-Poiseuille Gesetz nicht zur exakten Bestimmung hämodynamischer Größen in vivo verwendet wohl aber zu deren qualitativer Abschätzung benutzt werden. Es

erlaubt auch im Falle der Aortenstenose eine Verdeutlichung des Einflusses einer Durchmessererringerung auf die Widerstands - und Druckverhältnisse.<sup>3, 20</sup>

Des Weiteren wird anhand dieser Formel die Abhängigkeit des Druckgradienten vom Herzzeitvolumen deutlich. Fällt das Herzzeitvolumen aufgrund linksventrikulärer Insuffizienz ab sinkt zwangsläufig auch der Druckgradient über der Klappe. Während ein zu hoher Gradient also einen Anhalt für eine Stenose bietet bedeutet ein niedriger Gradient nicht zwangsläufig, dass keine Stenose vorliegt. Er ist nur im Zusammenhang der linksventrikulären Funktion beurteilbar und kann eventuell durch eine Linksherzinsuffizienz bedingt sein.<sup>17, 21</sup>

### 1.5. Physikalische Parameter und technische Grundlagen der Echokardiographie

**Schall.** Schall kann als an Materie gebundene Schwingung aufgefasst werden, die in Form einer periodischen Vermehrung und Verminderung der Dichte von Materie, d. h. einer periodischen Verdichtung und Verdünnung des Mediums abläuft und sich wellenförmig im Raum ausbreitet. Der Schall kann demgemäß sowohl in Gasen als auch in flüssiger und fester Materie, jedoch nicht im Vakuum auftreten.

Es entsteht eine Druckwelle, die eine bestimmte Ausbreitungsgeschwindigkeit ( $c$ ), eine Frequenz ( $f$ ) und eine Wellenlänge ( $\lambda$ ) besitzt, wobei gilt:  $C = f * \lambda$

Schallgeschwindigkeit und Leistung. Die Schallgeschwindigkeit hängt von Material und Temperatur ab; sie ist in Luft (330m/s) fast 5-mal langsamer als in Wasser (1480m/s). Echokardiographiegeräte sind auf eine Schallgeschwindigkeit von 1540 m/s in Gewebe geeicht. Der Einfluss des Trägermediums auf die Schallgeschwindigkeit wird als akustische Impedanz bezeichnet und ist definiert als Produkt der Schallgeschwindigkeit eines Materials und dessen Dichte.

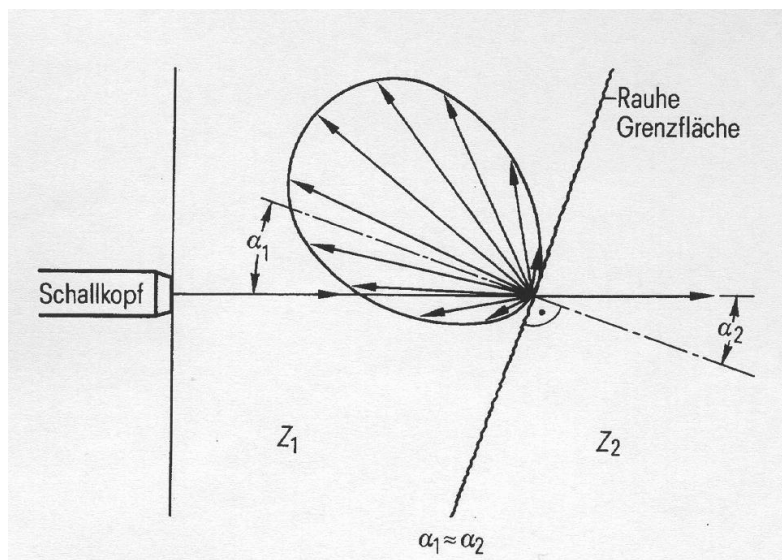
Die Schallwelle transportiert keine Materie: stattdessen vollführen die schwingenden Materialteilchen nur kleinste Verschiebungen von Bruchteilen von Nanometern um ihre Ruheposition, und zwar mit Geschwindigkeiten, die weit niedriger als die Ausbreitungsgeschwindigkeit sind. Dagegen wird von der Schallwelle Energie transportiert. Parameter dieser Energie ist die Schallleistung oder Schallintensität, die als Leistung pro Flächeneinheit des Schallfeldes orthogonal zur Schallausbreitungsrichtung definiert wird (Einheit W/cm<sup>2</sup>).

## Interaktionsformen mit Materie

Hinsichtlich der Echokardiographie sind 2 prinzipielle Interaktionsformen des Schalls und des durchquerten Mediums von Relevanz:

**Reflexion:** Bei der Reflexion (Spiegelung) an Grenzflächen von Materialien verschiedener akustischer Impedanz bzw. Schallgeschwindigkeit wird die reflektierte Welle in einem Ausfallwinkel, der dem Einfallswinkel gleich ist, zurückgeworfen.

**Streuung:** Dieses Phänomen bezeichnet die Ablenkung der Schallwelle in alle Richtungen (d.h. auch in Richtung auf die Schallquelle) beim Auftreffen der Schallwelle auf Reflektoren (Streuer d.h. Grenzflächen unterschiedlicher akustischer Impedanz), die etwa gleich groß oder kleiner als die Wellenlänge des Schalls sind.



**Abbildung 7:** Streuung (vis.uni-stuttgart.de)

In der Echokardiographie wird der kleine Bruchteil der ausgesandten Schallenergie analysiert, der durch Reflexion oder Streuung zum Schallkopf zurückgestrahlt wird. Sehr starke Reflexionen findet man v. a. an der Grenze von Gewebe zu Luft; hierbei wird praktisch die gesamte Energie der Schallwelle reflektiert, sodass diese Grenzflächen akustisch „undurchsichtig“ sind. Ähnliche Totalreflexionen gibt es an verkalkten Strukturen, die im echokardio-

graphischen Bild durch den dorsalen Schallschatten gekennzeichnet sind, da distal der Struktur keine akustische Energie mehr verfügbar ist.

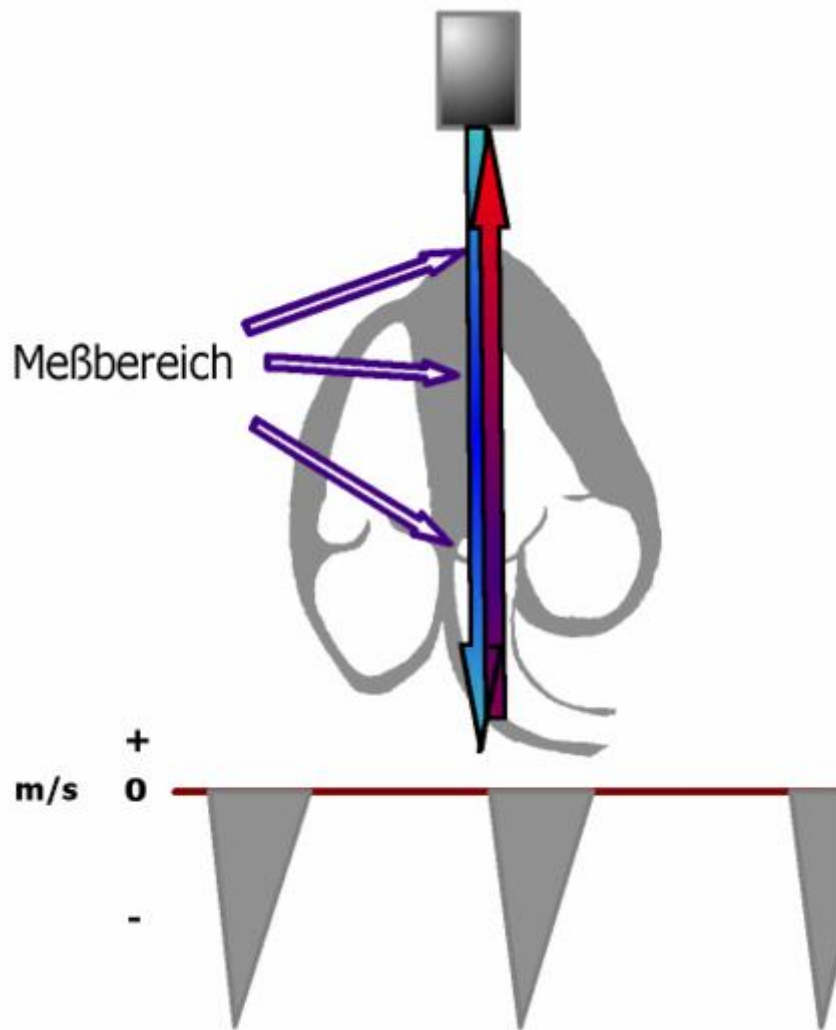
Als Ultraschall bezeichnet man Schallwellen, deren Frequenz oberhalb des hörbaren Bereichs, d.h. oberhalb von 20.000 Hz (20 kHz) liegt. Typische Frequenzen diagnostischen Ultraschalls liegen zwischen 2 und 7 MHz (1 MHz = 1000 kHz = 1.000.000 Hz, beim intravaskulären Ultraschall 40 MHz). Die Wellenlänge in Gewebe liegt demnach für 2 MHz bei 0,8 mm, für 7 MHz bei 0,2 mm. <sup>6</sup>

### 1.5.1. Echokardiographie

**Prinzip der Methode.** Das Prinzip der Echokardiographie besteht in der Analyse reflektierter Schallwellen. Prinzipiell sind auch andere ultraschallgestützte Diagnoseverfahren denkbar, z.B. die Anfang der 50er-Jahre ansatzweise erprobte und nicht weiter verfolgte Transmission von Schallwellen, bei der die untersuchte Struktur wie z.B. das Herz, zwischen Sende- und Empfangsteil des Gerätes liegt, analog zur Röntgenaufnahme.

Messung der Laufzeit. Die Fähigkeit der Echokardiographie (genauer: des M-Mode und 2D-Verfahrens) zur morphologischen Diagnostik beruht auf der Ortung von akustischen Grenzflächen durch Messung der Laufzeit der Schallwellen. Dazu ist es notwendig, dass Senden und Empfangen zeitlich getrennt und mit geeigneter Dauer stattfinden. Würde kontinuierlich gesendet und empfangen, könnte die Laufzeit zum Ort der Reflexion nicht bestimmt werden (so ist es tatsächlich beim kontinuierlichen Doppler). Daher beruht die echokardiographische Bildgebung auf dem Prinzip des gepulsten Ultraschalls: weniger als 1% der Zeit sendet der Schallkopf einen „Puls“ oder ein „Wellenpaket“ von endlicher Länge aus, während der Restlichen 99% empfängt er.

Um eindeutig feststellen zu können, aus welcher Tiefe ein empfangenes Wellenpaket zurückkehrt, muss mindestens doppelt so lange empfangen werden, wie die Laufzeit des Wellenpaketes zum Reflektor beträgt. Wenn beispielsweise im M-Mode Betrieb die maximale Eindringtiefe 20cm beträgt, muss prinzipiell wenigstens  $2 \times 20 \text{ cm} / 1540 \text{ m/s} = 0,26 \text{ ms}$  gewartet werden, um einen Reflektor in dieser Tiefe noch eindeutig orten zu können. <sup>6</sup>



**Abbildung 8:** CW-Doppler, Messung an der Aorta, schematisch

(<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/de/thumb/3/3a/Pw-Schema>)

### 1.5.2. Strömungsdynamische Grundbegriffe

Anwendungen des Satzes von der Erhaltung der Masse auf Strömungsquerschnittverengungen.

Kontinuitätsprinzip: es besagt, dass das Produkt aus Querschnitt und Strömungsgeschwindigkeit konstant ist ( $a \cdot v = \text{const}$ )

Nach dem Kontinuitätsprinzip kann der Fluss über jeder Klappe als Produkt aus Klappenöffnungsfläche und Flussgeschwindigkeit gemessen werden. Will man statt eines momentanen Flusses das Schlagvolumen während der gesamten Öffnungszeit der Klappe berechnen, so müssen die Geschwindigkeiten während der Öffnung der Klappe integriert werden. Daher ist das Schlagvolumen (SV) als  $SV = A \cdot \int v dt$  zu berechnen, wobei A die Klappenöffnungsfläche und VTI das Zeit-Geschwindigkeits-Integral aus dem gepulsten Doppler der Aortenklappe ist.

Anwendungen. Die häufigsten Anwendungen dieses Prinzips sind die Berechnung des Schlagvolumens des linken Ventrikels und der Klappenöffnungsfläche bei einer Aortenstenose. Zu beachten ist allerdings, dass anhand des Kontinuitätsprinzips berechnete Flächen (Klappenöffnungsflächen, Regurgitationsflächen) effektive Flächen sind, die stets kleiner als die anatomischen Flächen sind, die direkt planimetrisch oder indirekt über die Gorlin-Formel bestimmt werden. Der Quotient von effektiver und anatomischer Fläche wird deutsch als „Auslassziffer“, englisch als „coefficient of contraction“ bezeichnet. Er liegt stets unter 1.<sup>7</sup>

**Proximale Konvergenzzone.** Dieses Verfahren zur Evaluierung von Fluss durch Verengungen des Strömungsquerschnitts stellt eine weitere Abwandlung des Satzes von der Erhaltung der Masse in einem geschlossenen System dar.<sup>8, 9, 10, 11-14, 16, 19, 24, 26</sup>

Es wird vereinfachend angenommen, dass Blut sich in konzentrischen Halbkugeln gleicher Geschwindigkeit auf eine Strömungsquerschnittverengung (z.B. ein paravalvuläres Leck einer Prothese) zu bewegt. Das Produkt aus Halbkugeloberfläche und zugehöriger Geschwindigkeit ist nach dem Kontinuitätsprinzip gleich dem Produkt aus der Fläche der Regurgitationsöffnung und der Regurgitationsgeschwindigkeit, d.h. dem Regurgitationsfluss (in ml/s).

Wenn der Radius (r) und die auf der Oberfläche herrschende Geschwindigkeit (v) einer Halbkugel bekannt sind, so können der momentane Regurgitationsfluss (QM) :  $QM = 2\pi r^2 v$  das Regurgitationsvolumen (RV) :  $RV = 2\pi r^2 \cdot VTI$  berechnet werden. Dabei ist VTI das Zeit-Geschwindigkeits-Integral des kontinuierlichen Dopplersignals der Regurgitationsströmung. Sowie die Fläche der Regurgitationsöffnung (RA):  $RA = QM/VREG$ , wobei VREG die momentane maximale Regurgitationsgeschwindigkeit ist die mit dem kontinuierlichen Doppler messbar ist.

## **Anwendung des Satzes von der Erhaltung der Energie: Berechnung von Gradienten aus Strömungsgeschwindigkeiten**

Eine Engstelle bei abnehmender Druckenergie wird in kinetische Energie umgewandelt, die die Flüssigkeit im Bereich der Strömungsverengung auf eine höhere Geschwindigkeit beschleunigt. Deshalb kann aus der Geschwindigkeitsdifferenz (zwischen der Flussgeschwindigkeit vor und in der Engstelle) auf den Druckverlust oder „Druckgradienten“ rückgeschlossen werden.

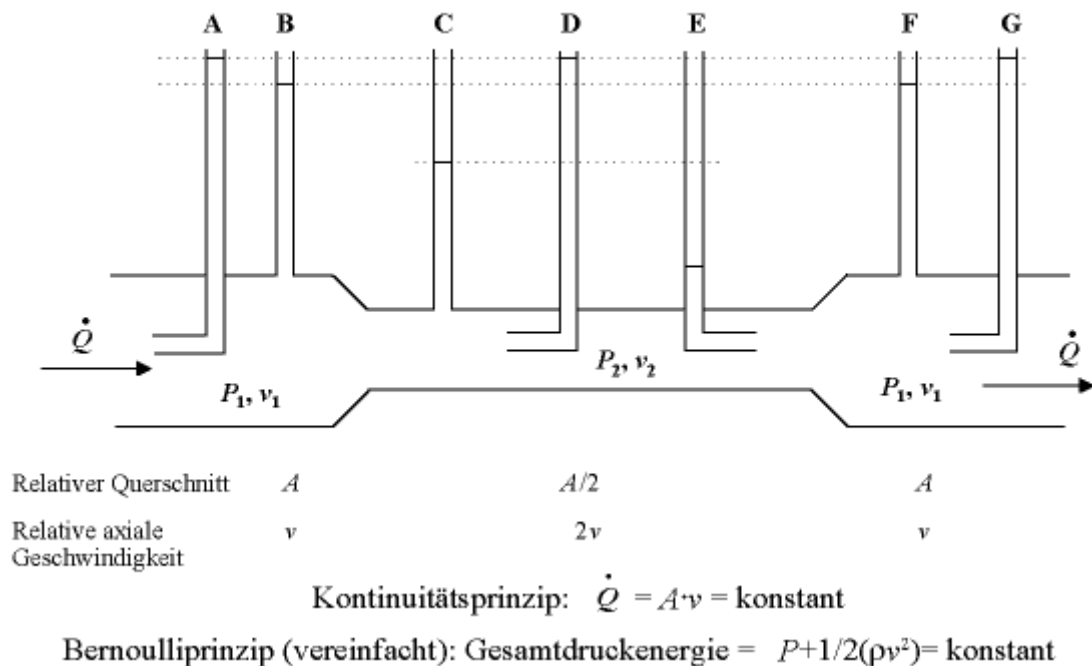
Bernoulli-Gleichung. Physikalisch exakt (für ideale „Newtonsche“ Flüssigkeiten) wird dies durch eine mathematische Formulierung des Energieerhaltungssatzes beschrieben, die als Bernoulli-Gleichung bekannt ist. (Spezialfall der allgemeineren Euler- und Navier-Stokes-Gleichungen)

Vereinfachungen. Die allgemeine Gleichung kann für kardiologische Zwecke zu einer quadratischen Beziehung zwischen Druck und Flussgeschwindigkeit stark vereinfacht werden:  $\Delta p = \frac{1}{2} \rho * (v_2^2 - v_1^2)$ . Dabei ist  $\Delta p$  der Druckgradient zwischen den Punkten 1 und 2 einer Stromlinie,  $\rho$  die spezifische Dichte der Flüssigkeit, sowie  $v_2$  und  $v_1$  die Flussgeschwindigkeiten an Punkt 1 und 2.

In der Regel werden auch noch die proximale Geschwindigkeit  $v_1$  vernachlässigt und  $\rho$  sowie die Umrechnungsfaktoren zwischen den kardiologisch üblichen „mmHg“ und den physikalischen Einheiten so zusammengefasst, dass die „vereinfachte Bernoulli-Gleichung“ entsteht:  $\Delta p = 4 * v_2^2$ . Sie erlaubt eine erstaunlich zuverlässige Berechnung von Gradienten über Stenosen und Prothesen und bei Regurgitationen oder Shunts des Druckgefälles zwischen den beteiligten Kammern.

**Ausnahmen:** es sollte bedacht werden, dass die vereinfachte Formel nur dann anwendbar ist, wenn die proximale Geschwindigkeit vor der Stenose vernachlässigbar (um 1m/s oder weniger) ist. Dies ist z.B. bei erheblicher gleichzeitiger Insuffizienz, etwa an der Aortenklappe, nicht der Fall; dann sollte die exakte Bernoulli Gleichung angewandt werden und die proximale Geschwindigkeit in die Berechnung einbezogen werden. Weiterhin können aus physikalischen Gründen die niedrigen Geschwindigkeiten an normalen oder sehr gering stenosierten Klappen nicht ohne Weiteres mittels der vereinfachten Formel in Druckgradienten umgerechnet werden.

NB: Reibungsverluste vernachlässigt



**Abbildung 9:** Bernoulliprinzip, schematisiert (lrz.de)

Eine andere Situation, in der die vereinfachte Bernoulli-Gleichung nicht anwendbar ist, liegt bei tunnelartigen Läsionen vor, d. h. wenn die Länge der Stenose nicht vernachlässigbar ist. Dies ist z.B. oft bei Aortenisthmus- oder auch Koronarstenosen der Fall.

In-vitro-Experimente <sup>15</sup> zeigten, dass z.B. bei Querschnittsflächen von 0,5 cm<sup>2</sup> und Längen von 2 cm und mehr der wahre Druckverlust höher ist als der nach der vereinfachten Bernoulli-Gleichung berechnete, da die viskosen Reibungsverluste erheblich werden. Solche Situationen werden besser durch die Hagen-Poiseuille Beziehung beschrieben, in der der Druckverlust direkt linear proportional zur vierten Potenz des Radius des Gefäßes ist.

### 1.5.3. Parameter - Quantifizierung des klinischen Stenosegrades der Aortenklappe

**Öffnungsfläche und Jetgeschwindigkeit.** Die Öffnungsfläche einer normalen Aortenklappe beim Erwachsenen schwankt je nach Literaturangabe zwischen 2,6 - 3,5 cm<sup>2</sup>. In den Richtlinien der ACC/AHA <sup>29</sup> werden 3 Schweregrade, basierend auf der Aortenklappenöffnungsfläche, definiert. Im Vergleich zu früheren Einteilungen wurden die Grenzwerte nach oben verlagert, sodass nun bei einer Öffnungsfläche < 1,0 cm<sup>2</sup> bzw. einem Druckgradient von

mehr als 40 mmHg oder einer Jetgeschwindigkeit über 4,0 m/s, von einer schweren (hochgradigen) Aortenstenose gesprochen wird. Eine mittelgradige Aortenstenose liegt bei einer Öffnungsfläche von 1,0 - 1,5 cm<sup>2</sup> bzw. einem Druckgradienten von weniger als 25 - 40 mmHg oder einer Jetgeschwindigkeit von weniger als 3,0 - 4,0 m/s vor.

Eine leichte Stenosierung liegt bei einer eingeschränkten Klappenöffnung mit verbleibender Klappenöffnungsfläche von etwa 1,5cm<sup>2</sup> bzw. einem Druckgradienten von weniger als 25 mmHg oder einer Jetgeschwindigkeit von weniger als 3,0 m/s vor.

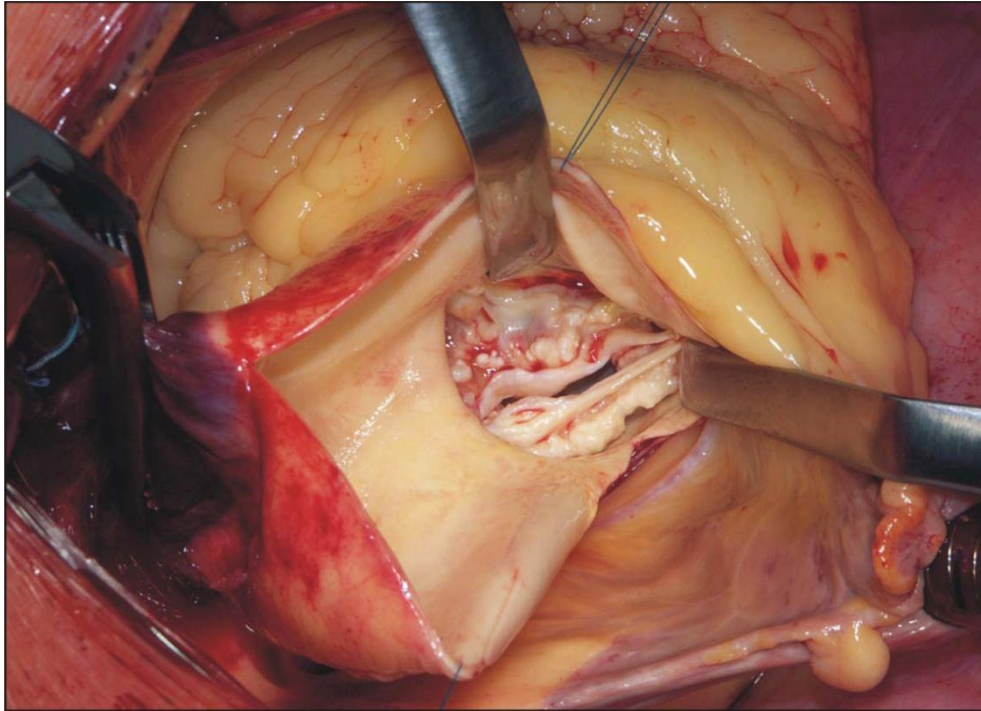
### **Separation der Klappensegel**

M-Mode und 2D-Echokardiographie sind zur Darstellung der Klappenseparation geeignet. Bereits in der Frühphase der Echokardiographie wurden diese Methoden zur Diagnose und Quantifizierung der Aortenklappenstenose propagiert.<sup>32, 36</sup> Sofern eine der zwei bzw. drei Taschenklappen in ihrer Öffnungsbewegung unbehindert ist, kann eine signifikante Aortenstenose ausgeschlossen werden. Unter Annahme einer kreisförmigen Öffnungsfläche kann aus der Separation der Segel die Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF) berechnet werden:

- Separation 12 mm → AÖF 1,13 cm<sup>2</sup>
- Separation 11 mm → AÖF 0,95 cm<sup>2</sup>
- Separation 10 mm → AÖF 0,80 cm<sup>2</sup>
- Separation 9 mm → AÖF 0,65 cm<sup>2</sup>
- Separation 8 mm → AÖF 0,50 cm<sup>2</sup>

Bei nicht kreisrunder Öffnung wird die Öffnungsfläche, abhängig von der Schallstrahlrichtung relativ zur Separation, entweder über- oder unterschätzt. Schließlich kann bei einer Verkalkung der Klappe die Separation unter- und damit der Stenosegrad überschätzt werden.

Somit ist die korrekte Darstellung der Separation mittels M-Mode und 2D-Echokardiographie zum Ausschluss einer Aortenstenose zwar hilfreich, als alleiniger Parameter zur Quantifizierung des Stenosegrades jedoch nicht geeignet.



**Abbildung 10:** Verkalkte Aortenklappenstenose (edoc.hu-berlin; Matthias Bauer: Bikuspidale Aortenklappe und Dilatation der Aorta)

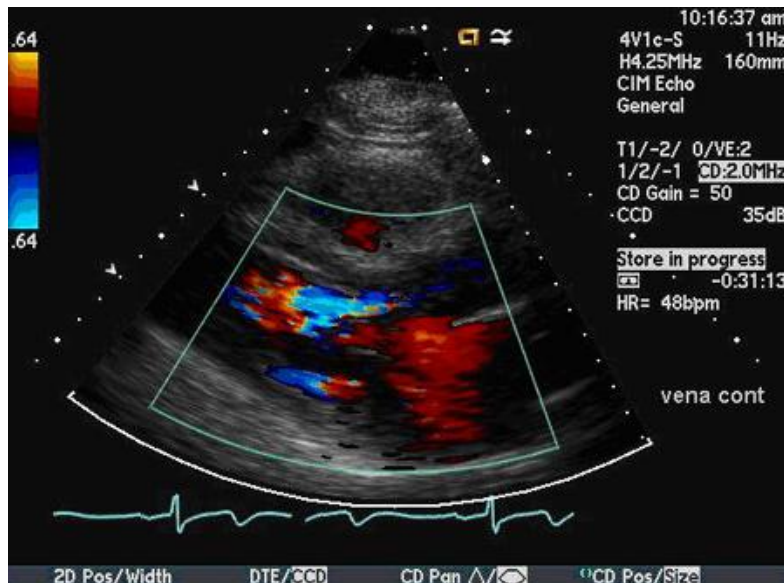
### **Maximale Flussgeschwindigkeit**

Bei einer Aortenstenose kommt es in Höhe der Klappe zu einer Strömungsakzeleration; es bildet sich ein gebundener Jet aus. Die zunächst laminare Strömung erreicht wenige Millimeter hinter der Stenose ihren engsten Querschnitt, die sog. Vena contracta. An dieser Stelle wird auch die maximale Strömungsgeschwindigkeit erreicht. Weiter distal kommt es, bedingt durch die zunehmende Turbulenzbildung, zu einer Strömungsverlangsamung.

Die maximale Jetgeschwindigkeit ist ein einfacher Parameter zur Schweregradbestimmung von Aortenklappenstenosen. In der Arbeit von Otto et al.<sup>34</sup> konnte die prognostische Bedeutung dieses Parameters bei Patienten mit Aortenstenosen dokumentiert werden.

**Ableitung.** Voraussetzung für die korrekte Bestimmung der maximalen Strömungsgeschwindigkeit ist die koaxiale Anlotung des Jets. Da die Schallrichtung des Stenosejets von der Klappenmorphologie und der Lage der Aortenklappenebene abhängt und interindividuell variiert, muss von verschiedenen Ableitungspunkten versucht werden, die maximale Flussgeschwindigkeit zu registrieren. Am häufigsten ist dies von apikal möglich, in anderen Fällen

ist eine linksparasternale, eine rechtsparasternale (in Rechtsseitenlage), suprasternale und selten auch eine subkostale Ableitungsposition günstiger.



**Abbildung 11:** Vena contracta in der Farbechokardiographie (bestpractice.bmj.com)

### Maximaler und mittlerer Druckgradient

Aus der Geschwindigkeit der Stenose  $v_1$  und der maximalen Jetgeschwindigkeit  $v_2$  kann der transvalvuläre Druckgradient nach der Bernoulli-Gleichung berechnet werden:

$\Delta P = 4(v_2^2 - v_1^2)$ . Sofern die Geschwindigkeit vor der Stenose niedrig ( $v_1 < 1,3 \text{ m/s}$ ) und die Jetgeschwindigkeit hoch ist ( $v_1^2 \ll v_2^2$ ), kann die Bernoulli-Gleichung wie folgt vereinfacht werden:  $\Delta P = 4 v_2^2$ . Aus der höchsten Geschwindigkeit, die während der Systole auftritt, errechnet sich der maximale instantane Druckgradient. Für den mittleren Gradienten muss der jeweilige Druckgradient aus den einzelnen Geschwindigkeiten zu jedem Zeitpunkt der Systole nach der o. g. Formel berechnet werden; aus den Einzelwerten wird dann der Mittelwert als mittlerer Gradient bestimmt.

Die Bestimmung des maximalen und mittleren Druckgradienten nach der vereinfachten Bernoulli-Gleichung ist ein etabliertes Verfahren. In mehreren experimentellen und klinischen Vergleichsstudien fanden sich enge Korrelationen zwischen Doppler- und Kathetergradienten.<sup>33, 37, 44, 48, 52, 60</sup>

## **Zusätzliche Dopplerparameter <sup>6</sup>**

**Klappenwiderstand („valvular resistance“).** Der Klappenwiderstand ist der Quotient aus den maximalen Druckgradienten und dem transvalvulären Fluss und basiert, im Gegensatz zur Bernoulli-Gleichung und der daraus abgeleiteten Gorlin-Formel, auf der Abnahme einer linearen Beziehung zwischen Gradient und Fluss. <sup>38</sup> Der Klappenwiderstand R kann dopplerechokardiographisch bestimmt und für die Aortenklappe nach folgender Formel berechnet werden:  $R \text{ (in dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}) = 1333 \cdot 4 \cdot V_{\text{max}}^2 / \text{LVOT}_{\text{Fläche}} \cdot V_{\text{LVOT}}$

Es wurde postuliert, dass dieser Index die Hämodynamik bei Aortenstenosen besser beschreibt als die Klappenöffnungsfläche. <sup>47, 61</sup> Allerdings konnte in mehreren Arbeiten gezeigt werden, dass der Klappenwiderstand kein flussunabhängiger Parameter ist und damit keinen Vorteil gegenüber den konventionellen Parametern zur Quantifizierung der Aortenstenose darstellt (Öffnungsfläche, Gradient, Geschwindigkeit). <sup>70, 82</sup>

**Schlagarbeitsverlust („stroke work loss“).** Mit dem Schlagarbeitsverlust SWL wurde ein Parameter zur Quantifizierung der Aortenstenose vorgeschlagen, der auf die Berechnung des Flusses komplett verzichtet.

Der Schlagarbeitsverlust <sup>58</sup> berechnet sich wie folgt:  $\text{SWL (in \%)} = \Delta P_{\text{mean}} / \text{LVSP}$ . Ein SWL von >25% gilt als Indikator einer bedeutsamen Aortenstenose und Prädiktor einer ungünstigen Prognose. <sup>41</sup> Allerdings ist auch dieser Parameter deutlich flussabhängig und ist damit der konventionellen Öffnungsflächenbestimmung unterlegen. <sup>80</sup>

## **Zusammenfassung - Stellenwert der Dopplerechokardiographie**

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass keiner der genannten zusätzlichen Dopplerparameter für die echokardiographische Quantifizierung von Aortenstenosen von Bedeutung und in seiner Aussagekraft den etablierten Parametern (Maximalgeschwindigkeit, Druckgradient und Öffnungsfläche) überlegen ist. <sup>39</sup>

## **1.6. Aortenstenose**

### **1.6.1. Ätiologie und Pathologie**

Die Aortenklappenstenose ist der häufigste erworbene Herzklappenfehler, die Inzidenz der Erkrankung nimmt mit dem Alter zu: 2% der 75-Jährigen, 3% der 80-Jährigen und 8% der 85-Jährigen haben eine signifikante Aortenstenose (Öffnungsfläche  $<1,0 \text{ cm}^2$ ).<sup>23, 6</sup>

Eine Sklerose der Aortenklappe, d.h. eine unregelmäßige Verdickung der Segel ohne wesentliche Öffnungsbehinderung, findet sich bei 65% der über 65-jährigen Patienten.<sup>27, 6</sup>

Häufigste Ursache der Aortenstenose ist die Degeneration der bi-oder der trikuspid angelegten Aortenklappe. Eine kommissurale Verschmelzung sowie die meist gleichzeitig bestehende morphologische Veränderung an der Mitralklappe sprechen für eine rheumatische Genese der Aortenstenose. In chirurgischen Patientenkollektiven ist die Ursachenverteilung abhängig vom Alter der Patienten; bei den  $\geq 70$ -jährigen Patienten steht die Degeneration der trikuspiden Aortenklappe zahlenmäßig im Vordergrund, während bei den jüngeren Patienten ( $<70$  Jahre) die Aortenstenose am häufigsten auf dem Boden einer bikuspiden Aortenklappe entsteht.<sup>6</sup>

Man unterscheidet Aortenstenosen kongenitalen und erworbenen Ursprungs. Die häufigste Ursache für eine erworbene Aortenklappenstenose ist die Kalzifizierung einer normal angelegten tri- oder einer kongenital bikuspid angelegten Klappe. Die Klappenverkalkung schreitet von der Basis der Klappensegel zu den Segelspitzen voran und führt zu einer eingeschränkten Klappenbeweglichkeit sowie zu einer Einschränkung der Klappenöffnungsfläche. Die kalzifizierte Aortenstenose ist eine aktive Erkrankung, die durch Lipidablagerungen, Entzündung und Kalzifizierung gekennzeichnet ist. Sie ähnelt in vielerlei Hinsicht den Vorgängen bei der Arteriosklerose. Eine rheumatische Genese ist bei der Aortenklappenstenose eher selten.

### **Erworbene Aortenstenosen**

Es werden drei Ätiologien der erworbenen valvulären Stenosierungen differenziert. Hierbei kommt es durch entzündliche Veränderungen an den freien Klappensegelrändern zur Fibrosierung, Verkürzung und Verklebung an den Kommissuren. Verklebt nur eine Kommissur, entsteht eine sekundär bikuspidale Klappe. Häufig verkleben jedoch zwei oder drei

Kommissuren. Die rheumatische Aortenstenose geht meist mit einer Insuffizienz und ggf. mit rheumatisch bedingten Veränderungen an der Mitralklappe einher.

### **1.6.2. Pathophysiologie**

#### **Klappenöffnungsfläche (KÖF) und Klassifikation**

Eine Reduktion der normalen Öffnungsfläche der Aortenklappe von 2,6 - 3,5 cm<sup>2</sup> hat einen Anstieg des Druckgradienten über der Klappe zur Folge. Der Druckgradient wird aber nicht nur von der absoluten Größe der Klappenöffnungsfläche (KÖF) sondern auch entscheidend von der Herzfrequenz, Schlagvolumen und damit von der linksventrikulären Funktion bestimmt. (siehe Kapitel 1.5.3)

Bei normalem ventrikulären Auswurf ist der Druckgradient bei der schweren Aortenklappenstenose meist deutlich höher. Andererseits kann bei stark eingeschränkter Ventrikelleistung der Druckgradient auch deutlich geringer bzw. die Flussgeschwindigkeit niedriger sein. Sowohl bei schwerer als auch bei einer leichtgradigen Aortenklappenstenose gibt es Patienten mit und ohne Symptome.

Die Therapieentscheidung, insbesondere die Indikationsstellung für eine operative Therapie, hängt wesentlich vom Vorliegen von Symptomen ab.

#### **Linksventrikuläre Hypertrophie**

Folge der erhöhten Druckbelastung ist eine konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels ohne Kammervergrößerung. Dadurch kann die systolische linksventrikuläre Funktion, gemessen als Herzminutenvolumen und Ejektionsfraktion, in Ruhe normal gehalten werden. Während körperlicher Belastung sind Patienten mit schwerer Aortenstenose jedoch nicht in der Lage, das Herzminutenvolumen adäquat zu steigern. Gelegentlich entwickelt sich bei Patienten mit schwerster valvulärer Aortenstenose zusätzlich eine wulstförmig-muskuläre, subvalvuläre Obstruktion. Die linksventrikuläre Hypertrophie hat bereits relativ frühzeitig negative Auswirkungen auf die diastolische Funktion. Diese beinhalten eine Abnahme der Relaxationsgeschwindigkeit und der linksventrikulären Dehnbarkeit (Compliance) mit konsekutiv erhöhtem linksventrikulärem Füllungsdruck. Wenn die linksventrikuläre Hypertrophie die chronische Druckbelastung nicht mehr kompensieren kann, entwickeln sich eine linksventrikuläre Dilatation und Abnahme der systolischen Funktion.

Besonders hervorzuheben ist, dass es zu einem Circulus vitiosus mit erhöhter Wandspannung, Anstieg des enddiastolischen Druckes und letztlich zur Linksherzdekompensation kommt. Diese primär hypertrophiebedingte Dehnbarkeitsstörung wird mit zunehmender Dauer durch eine fortschreitende Fibrosierung des Myokards infolge relativer Koronarinsuffizienz verstärkt. Als relative Koronarinsuffizienz bezeichnet man das Unvermögen des hypertrophierten Herzens, die Koronarperfusion entsprechend den Bedürfnissen der vermehrten Muskelmasse bei normaler Koronarmorphologie zu steigern.<sup>28</sup>

### **Störung der Vorhofkontraktion**

Mit der diastolischen Druckerhöhung im linken Ventrikel steigt auch der Druck im linken Vorhof. Dies zeigt sich insbesondere in einem Anstieg der präsysstolischen A-Welle der Vorhofdruckkurve, die Ausdruck einer verstärkten Vorhofkontraktion bei herabgesetzter Dehnbarkeit des linken Ventrikels ist.

Die Vorhofkontraktion spielt also für die linksventrikuläre Füllung eine entscheidende Rolle. Sie sorgt über eine ausreichend linksventrikuläre Vordehnung für ein adäquates Schlagvolumen. Der Verlust der Vorhofkontraktion bei Vorhofflimmern kann daher zu einer klinischen Verschlechterung des Patienten führen.<sup>28</sup>

### **1.6.3. Prognose**

Patienten mit hämodynamisch signifikanter Aortenstenose können jahrelang symptomfrei bleiben und haben in diesem Stadium eine gute Prognose. Dies gilt insbesondere für die rheumatisch bedingte Aortenstenose. Patienten mit degenerativ verkalkter Aortenstenose weisen eine stärkere Progression mit einer KÖF-Abnahme von im Durchschnitt  $0,1 \text{ cm}^2$  oder einer Zunahme des Druckgradienten um  $7 \text{ mmHg}$  pro Jahr auf. Aber auch bei Patienten mit rheumatisch bedingter Aortenklappenstenose ist ein rapider Progress der Erkrankung nicht auszuschließen.

Auch ohne Stenosierung des Ausflusstraktes ist eine reine Aortenklappensklerose, die bei 25% der Menschen über 65 Jahre auftritt, ein bedeutender kardiovaskulärer Risikofaktor. Das Risiko eines Myokardinfarktes oder eines kardiovaskulär bedingten Todes ist um 50% erhöht. Bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose kommt es unabhängig von klassischen

Symptomen der Aortenklappenstenose zu einer Thrombozytenfunktionsstörung und einem erworbenen Mangel an Von-Willebrand-Faktor. Der Schweregrad der Gerinnungsstörung korreliert mit dem Stenoseausmaß und ist bei 20% der Patienten mit Nasen- oder Zahnfleischbluten verbunden.<sup>28</sup>

In der Endphase der Erkrankung entwickelt der Patient typische Symptome wie Angina pectoris, Synkopen oder Zeichen der Herzinsuffizienz. In dem Moment verändert sich die Prognose dramatisch. Die durchschnittliche Lebenserwartung nach dem Auftreten von Symptomen beträgt nur noch 2 - 3 Jahre mit einem hohen Risiko des plötzlichen Herztodes. Damit bestimmt das Auftreten von Symptomen den kritischen Wendepunkt im Verlauf der Erkrankung und wesentlich die Therapieentscheidungen.

Die meisten ärztlichen Kollegen behandeln demnach asymptomatische Patienten konservativ; dagegen sollten Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose operativ behandelt werden. Hierzu muss man wissen, dass zwar auch bei asymptomatischen Patienten mit Aortenklappenstenose der plötzliche Herztod eintreten kann, dass dieses Ereignis aber mit einer jährlichen Inzidenz von 1% selten ist. Grundsätzlich gilt, dass der asymptomatische Patient mit Aortenklappenstenose eine ähnliche Prognose hat wie altersentsprechende Menschen ohne Aortenstenose. Auf der anderen Seite ist die Erkrankung häufig rasch progredient. So gilt für Patienten mit leichter oder höhergradiger Aortenklappenstenose, dass etwa 40% pro drei Jahre Symptome entwickeln.<sup>28</sup>

#### **1.6.4. Klinische Symptome**

Patienten mit Aortenstenose bleiben meist so lange ohne Symptome, bis die Klappenöffnungsfläche um 60 - 75%, entsprechend einer Öffnungsfläche von 1,0 cm<sup>2</sup> oder weniger, reduziert ist. Klassische Symptome einer hämodynamisch relevanten Aortenstenose sind Angina pectoris, Synkope und Zeichen der Linksherzinsuffizienz. Das Auftreten dieser Leitsymptome ist prognostisch ungünstig.

Angina pectoris tritt bei 50 - 70% der Patienten mit schwerer Stenosierung auf, von denen etwa die Hälfte eine begleitende KHK hat. Bei fehlender KHK erklärt sich die Angina-pectoris-Symptomatik durch den erhöhten O<sub>2</sub>-Bedarf infolge der gesteigerten linksventrikulären Wandspannung und der ausgeprägten Myokardhypertrophie. Die unzureichende

Myokardperfusion kann weiter als Ursache ischämietypischer ST-Strecken-Veränderungen im EKG und sekundärer Arrhythmien bis zum Kammerflimmern angesehen werden.

Symptome der Linksherzinsuffizienz stellen eine wesentliche klinische Manifestationsform der Aortenstenose dar. Aufgrund der diastolischen Funktionsstörung kann frühzeitig eine Belastungsdyspnoe auftreten. Dies kann durch eine zusätzliche systolische Dysfunktion aggraviert werden. Paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Orthopnoe und Hämoptysen sind Folge weiterer Verschlechterung.

Etwa 26% der Patienten mit Symptomen erleiden, gewöhnlich während oder direkt nach körperlicher Belastung, eine Synkope.

Häufigste Ursache dieser Synkope ist eine verminderte zerebrale Durchblutung bei Blutdrucksenkung infolge belastungsinduzierter peripherer Vasodilatation und gleichzeitig fixiertem Herzminutenvolumen. Als Komplikation einer schweren Aortenstenose sind Mikroembolisationen ausgehend von verkalkten Aortenklappensegeln zu nennen. Klinisch manifest werden sie meist als neurologische Ausfallerscheinungen bzw. Gesichtsfeldausfälle.

Weiterhin sollen gastrointestinale Blutungen, meist Folge einer Angiodysplasie im Bereich des rechten Kolons bei Patienten mit Aortenstenose vermehrt auftreten (Heyde-Syndrom).<sup>28</sup>

### **1.6.5. Diagnostik**

#### **Körperliche Untersuchung**

Patienten mit signifikanter Aortenstenose haben eine geringe Pulsamplitude und einen langsamen Pulsanstieg (Pulsus parvus et tardus). Der Herzspitzenstoß ist meist kräftig. Erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit linksventrikulärer Dilatation tritt eine Verlängerung des Herzspitzenstoßes auf.

Charakteristischerweise findet sich ferner einsystolisches Schwirren über dem Jugulum beim Vorliegen einer hämodynamisch signifikanten Stenose. Der klassische Auskultationsbefund bei der Aortenstenose ist ein lautes nieder- bis mittelfrequentes, spindelförmiges Systolikum mit einem typischerweise über der Herzbasis lokalisiertem Punctum maximum, zuweilen ist dies jedoch auch am linken Sternalrand oder über der Herzspitze auskultierbar. Das Geräusch wird in die Karotiden fortgeleitet.

Es besteht kein enger Zusammenhang zwischen der Lautstärke des Systolikums und der Schwere der Aortenstenose. Vielmehr kann eine Verminderung des Herzminutenvolumens bei kritischer Aortenstenose sogar zu deutlicher Abnahme der Lautstärke des Geräusches führen.

Typische Veränderungen betreffen den zweiten Herzton. Die physiologische Spaltung des zweiten Herztons bleibt bei leichter Aortenstenose erhalten. Mit zunehmender Schwere der Aortenstenose verlängert sich die linksventrikuläre Auswurfzeit, und die aortale Komponente des zweiten Herztons verspätet sich; dies kann zu einer paradoxen Spaltung führen. Bei 90% der Patienten mit schwerer Aortenstenose ist die aortale Komponente nicht mehr zu hören, da die Aortenklappe durch Kalzifikation an Mobilität verliert. Ein vierter Herzton (atrialer Galopp) tritt erst bei schwerer Aortenstenose auf und weist auf eine ausgeprägte Vorhofkontraktion als Ausdruck eines erhöhten linksventrikulären Füllungsdrucks hin.

### **Elektrokardiogramm**

Die elektrokardiographischen Veränderungen bei der Aortenstenose sind Ausdruck der linksventrikulären Hypertrophie. Sie finden sich bei etwa 85% der Patienten mit schwerer Aortenstenose. Dabei können die Zeichen der Linkshypertrophie (positiver Sokolow-Lyon-Index, linkstypische Herzachse) bereits bei leichten Stenosen vorhanden sein. Schädigungszeichen finden sich jedoch erst bei schwerer Aortenstenose. Insbesondere weisen T-Wellen-Negativierungen auf eine mittelschwere bzw. schwere Stenosierung hin. So haben Patienten mit einem maximalen Druckgradienten von mehr als 100 mmHg über der Aortenklappe meist präterminal negative T-Wellen in den linkspräkordialen Brustwandableitungen.

Seltener finden sich Reizleitungsstörungen in Form einer AV-Blockierung oder eines Linksschenkelblocks (5 - 10%), insbesondere bei von der Aortenklappe ausgehenden Kalkinfiltrationen des Leitungssystems. Ventrikuläre Arrhythmien treten bei zunehmender Einschränkung der linksventrikulären Funktion gehäuft auf.

## **Thoraxröntgenaufnahme**

Radiologisch erscheint das Herz oft von normaler Größe, da es zunächst nur zur konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels ohne Dilatation des Ventrikelcavums kommt. Erst bei linksventrikulärer Dilatation tritt eine Vergrößerung der Herzsilhouette auf.

Die poststenotische Dilatation der aufsteigenden Aorta ist ein häufiger Befund bei signifikanter Aortenstenose. Das wichtigste Röntgenzeichen ist jedoch die Kalzifikation der Aortenklappe, die am besten im Thoraxseitenbild oder unter Durchleuchtung erkennbar ist.

## **Echokardiographie**

Der 2D-Dopplerechokardiographie kommt eine Schlüsselfunktion in der nichtinvasiven Diagnostik der Aortenstenose zu. Sie erlaubt wie bereits erwähnt, die morphologische Beurteilung von Verdickung, Kalzifikation und Mobilität der Klappenklappe, eine Analyse des Hypertrophiegrades, der systolischen Funktion sowie der Volumina des linken Ventrikels.

Mithilfe der transthorakalen Echokardiographie (TTE) oder ggf. der transösophagealen Echokardiographie (TEE) kann zwischen bi- und trikuspidaler Klappenanomalie sicher differenziert werden. Die planimetrische Bestimmung der KÖF ist mithilfe der TTE fast nie, aufgrund des höheren Auflösungsvermögens und der besseren Bildqualität mit der TEE jedoch in den meisten Fällen möglich. Dies kann insbesondere bei Patienten mit verminderter linksventrikulärer Funktion und grenzwertigem Druckgradienten von entscheidender klinischer Bedeutung sein.

Die CW-Doppleranalyse (continuous wave) gestattet, mithilfe der Bernoulli-Gleichung aus dem Flussgeschwindigkeitsprofil den mittleren und den maximalen momentanen Klappengradienten in den meisten Fällen zuverlässig zu errechnen. Der dopplerechokardiographisch bestimmte Spitzengradient und der mithilfe der invasiven Messung registrierte Peak-to-Peak Gradient sind nicht identisch. Voraussetzung für eine korrekte dopplerechokardiographische Gradientenbestimmung ist, dass der Doppelstrahl koaxial mit der Richtung des maximalen Blutflusses ist. Andernfalls droht eine Unterschätzung des wahren Druckgradienten.

Deshalb sollte bei mittleren Gradienten im Grenzbereich von 30 - 50 mmHg und klinischem Verdacht auf eine höhergradige Stenose eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt werden.

Die Höhe des Druckgradienten ist von der linksventrikulären Funktion, einer evtl. gleichzeitig bestehenden Aorteninsuffizienz und dem Herzminutenvolumen abhängig. Trotz schwerer Aortenstenose kann ein niedriger Gradient gemessen werden, wenn das Herzzeitvolumen infolge myokardialer Insuffizienz niedrig ist.

Indiziert ist die Echokardiographie zur ersten Diagnosestellung beim Verdacht auf Vorliegen einer Aortenklappenstenose, z.B. bei Patienten mit einem systolischen Strömungsgeräusch bei der Auskultation, sowie zur Beurteilung der Ventrikelmorphologie und -funktion. Bei Patienten mit Aortenstenose und Schwangerschaft als auch bei asymptomatischen Patienten zur Verlaufskontrolle, die bei schwerer Aortenstenose jährlich, bei mittelgradiger Aortenstenose alle 1 - 2 Jahre und bei milder Aortenstenose alle 3 - 5 Jahre durchgeführt werden sollte.<sup>28</sup>

### **Herzkatheteruntersuchung**

Patienten mit signifikanter Aortenstenose sollten einer invasiven Herzkatheterdiagnostik zugeführt werden, sobald sich klinische Symptome einstellen und eine operative Therapie geplant ist. Die invasive Diagnostik bei Aortenstenose dient heutzutage primär der Erkennung bzw. dem Ausschluss einer begleitenden koronaren Herzerkrankung.

Sie ermöglicht darüber hinaus die Registrierung des Klappengradienten, die angiographische Bestimmung der linksventrikulären Volumina und Austreibungsfraktion, des Verkalkungsgrades, die Ermittlung der KÖF sowie die Erkennung von begleitenden Klappenvitien. Die Angiographie ermöglicht ferner die Lokalisation der Stenose, die Beurteilung der Klappenmorphologie (bi-/trikuspide) und -mobilität.

Der Zugang zum linken Ventrikel gelingt in mehr als 95% der Fälle durch retrograde Sondierung über die Aortenklappe.

Zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz einer Klappenstenose sind **3** Parameter der Druckgradientenbestimmung gebräuchlich:

- Spitzengradient: maximaler systolischer momentaner Druckunterschied zwischen linkem Ventrikel und Aorta descendens

- Peak-to-Peak Gradient: Differenz zwischen maximalem systolischem Druck im linken Ventrikel und in der Aorta
- Mittlerer Druckgradient: Flächenintegral zwischen linksventrikulärem Druck und Aortendruck (wichtigster hämodynamischer Parameter)

Bei normaler Ventrikelfunktion ist bei einem mittleren Druckgradienten  $\geq 50$  mmHg von einer hämodynamisch relevanten Aortenstenose auszugehen.

Mithilfe der Gorlin-Formel berechnete Klappenöffnungsfläche ergibt einen von der linksventrikulären Funktion weitgehend unabhängigen Parameter für die Schwere der Klappenobstruktion. In der Gorlin-Formel finden der mittlere Druckgradient, die systolische Ejektionsdauer und das Herzminutenvolumen Berücksichtigung. Eine Herzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie ist bei Patienten mit Aortenklappenstenose und Verdacht auf Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung vor geplanter Klappenoperation indiziert.

$$\text{Gorlin-Formel: } A = \frac{\frac{H MV}{SEP} \times (HF)}{C_4 \times 51,66 \sqrt{\Delta p}}$$

A = Klappenöffnungsfläche in  $\text{cm}^2$

HMV = Herzminutenvolumen in ml/min

SEP = systolische Austreibungsperiode in Sekunden/Herzschlag

HF = Herzfrequenz (Schläge/min)

$\Delta p$  = mittlerer planimetrierter Druckgradient (mmHg)

$C_4$  = empirischer Koeffizient (Aortenklappe = 0,86)

#### **Abbildung 12: Gorlin-Formel**

Zur Bestimmung des Schweregrades einer Aortenklappenstenose sollte die Herzkatheteruntersuchung mit einer hämodynamischen Messung durchgeführt werden, wenn nichtinvasive Tests kein eindeutiges Ergebnis liefern oder eine Diskrepanz zwischen diesen Ergebnissen und der klinischen Symptomatik vorliegt.

Eine seltenere Indikation für eine Koronarangiographie ist ein geplanter Aortenklappenersatz mit einem pulmonalen Autograft (Ross-Prozedur), wenn der Ursprung der Koronararterien durch nichtinvasive Techniken nicht eindeutig bestimmt werden kann.<sup>28</sup>

## **1.7. Therapeutische Optionen der Aortenstenose**

### **1.7.1. Medikamentöse Therapie**

Asymptomatische Patienten mit Aortenstenose haben trotz der linksventrikulären Ausflussbahnostruktion eine gute Prognose. Bei diesen Patienten ist medikamentös nur eine Endokarditisprophylaxe erforderlich. Diuretika sind bei eingeschränkter systolischer Funktion mit den Zeichen des Linksherzversagens indiziert; hierbei kann eine zu starke Senkung der Vorlast zu einer Reduktion der Herzleistung führen. Vasodilatoren können bei Patienten mit Aortenstenose und Lungenödem hilfreich sein. Wegen der ausgeprägten Neigung zu Hypotonien dürfen Nitrate oder ACE-Hemmer bei Patienten mit Aortenstenose jedoch nur mit größter Vorsicht und am besten unter intensivmedizinischer Überwachung gegeben werden. Beim Auftreten von Vorhofflimmern ist die Gabe von Digitalis indiziert.

Präferenziell ist zur Wiederherstellung des hämodynamisch günstigeren Sinusrhythmus stets eine medikamentöse oder eine elektrische Kardioversion anzustreben. Wegen des erhöhten Synkopenrisikos sollten sich asymptomatische Patienten mit hochgradiger Aortenstenose keinen anstrengenden körperlichen oder sportlichen Belastungen unterziehen. Bei wenigen Patienten kann innerhalb kurzer Zeit die asymptomatische Krankheitsphase in eine symptomatische übergehen und zum plötzlichen Herztod führen.

### **1.7.2. Operative Therapie mit/ohne Symptomatik**

#### **Klappenersatz-Patienten mit Symptomen**

Bei Patienten mit schwerer, symptomatischer, kalzifizierter Aortenklappenstenose ist der Aortenklappenersatz die einzige effektive Therapie. Die Indikation ist gegeben, sofern ein Gradient  $>50$  mmHg oder eine KÖF von  $<1,0$  cm<sup>2</sup> vorliegt. Jüngere Patienten mit einer kongenitalen oder einer rheumatischen Aortenklappenstenose ohne Verkalkung können mit der Valvulotomie behandelt werden.

Angesichts der ungünstigen Prognose ist beim Vorliegen von Herzinsuffizienz, Angina-pectoris-Beschwerden oder Synkope bei hämodynamisch signifikanter Aortenstenose ein rascher operativer Klappenersatz angezeigt.

Problematisch ist die Entscheidung zur Operation bei Patienten mit einem mittleren transvalvulären Druckgradienten von 20 - 30 mmHg und deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. Die Verminderung der linksventrikulären Pumpfunktion ist häufig durch die Nachlasterhöhung bedingt und verbessert sich durch die Klappenoperation. Ist die Beeinträchtigung der linksventrikulären Pumpfunktion jedoch nicht durch die Nachlasterhöhung bedingt, führt die Klappenoperation meist nicht zu einer Verbesserung der Pumpfunktion. Dennoch hat die Operation eine günstige Auswirkung auf die Prognose.

Ist die linksventrikuläre Funktionsminderung primär myokardialer Genese (nach Myokardinfarkt oder nach Myokarditis etc.) bei nicht kritischer Einschränkung der Klappenöffnungsfläche, kommt ein operativer Eingriff nicht infrage.<sup>28</sup>

### **Patienten ohne Symptome**

Beim Patienten ohne Symptome mit schwerer Stenosierung der Aortenklappe ist die Indikation zur Operation trotz hämodynamisch signifikanter Stenosierung in der Regel nicht gegeben. Nach den bisherigen Daten ist bei Patienten ohne Symptome das natürliche Letalitätsrisiko niedriger als das peri- und postoperative Risiko, sodass engmaschige klinische und dopplerechokardiographische Kontrollen mit konsequenter Endokarditisprophylaxe gerechtfertigt erscheinen.

Eine Operationsindikation besteht hier bei Patienten mit hochgradiger Stenose, die sich aus anderen Gründen einer Bypassoperation, einer Operation der Aorta oder einer Operation weiterer Klappen unterziehen müssen, sowie bei Patienten mit schwerer Aortenstenose und eingeschränkter Ventrikelfunktion mit einer EF unter 50%.

### **1.7.3. Aortenvalvuloplastie**

Nach anfänglicher Euphorie über die in den 1980er Jahren eingeführte Valvuloplastie steht man heute dieser Therapie als elektiver Maßnahme wegen der hohen Restenoserate skeptisch gegenüber. Der Gradient über der Klappe lässt sich akut durch die Dilatation um 30 - 50% senken. Diese hämodynamische Verbesserung geht auch mit einer deutlichen Verbesserung des subjektiven Befindens einher. Die Dreißigtagesmortalitätsrate liegt aber in einer Größenordnung von 14% und die Einjahresmortalitätsrate bei annähernd 25%. Die Restenoserate

innerhalb eines Zeitraums von 6 - 12 Monaten beträgt ca. 50%. Eine Verbesserung der langfristigen Prognose gegenüber dem natürlichen Verlauf konnte nicht festgestellt werden

Die Ballonvalvuloplastie wird daher nur noch als überbrückende Maßnahme vor geplanter Klappenersatzoperation bei hämodynamisch instabilen Patienten oder bei Jugendlichen oder jungen Erwachsenen durchgeführt.

Für junge Patienten mit kongenital oder rheumatisch bedingter Aortenstenose und nur geringer Klappenverkalkung haben sich bessere Langzeitergebnisse gezeigt.

#### **1.7.4. Interventioneller Aortenklappenersatz**

Eine neue Ära wird möglicherweise durch den mittlerweile in einigen Zentren bei einer Reihe von Patienten angewandten interventionellen Aortenklappenersatz eröffnet. Mit der Entwicklung von entweder von transfemoral (Medtronic Core-Valve-Aortenklappenprothese; Edwards Sapien<sup>®</sup>) oder von apikal implantierbaren Aortenklappenbioprothesen (Edwards Sapien<sup>®</sup> - Aortenklappenprothese) wird ein Verfahren angeboten, dessen Risiko theoretisch nicht viel höher ist als bei der Aortenklappensprengung, das aber wegen der Implantation einer Aortenklappenprothese ein günstigeres Langzeitergebnis erwarten lässt. Derzeit liegt die Dreißigtagessterblichkeitsrate bei Hochrisikopatienten bei etwa 10%. Ergebnisse von Langzeitbeobachtungen liegen in der Literatur noch nicht vor.<sup>86, 28</sup>

### **1.8. Ätiologie und Therapie der erworbenen Herzklappenerkrankungen**

#### **1.8.1. Einführung - Erworbene Herzklappenerkrankungen**

Im Gegensatz zu den angeborenen Fehlbildungen des Herzens stehen die wesentlich häufigeren, erworbenen Herzklappenfehler. Eine Verkleinerung der Klappenöffnungsfläche z.B. infolge der entzündlichen Verschmelzung der Kommissuren führt zu einer Stenose. Je höher der Grad der Stenose desto mehr Druck muss vom Herzen aufgebracht werden um das Herzzeitvolumen durch den verkleinerten Querschnitt zu pumpen. Aus der Klappenstenose resultiert somit eine Druckbelastung der vorgeschalteten Herzkammer, die zunächst zu einer Muskelhypertrophie führt.

Die Insuffizienz bedeutet Schlussunfähigkeit der Klappe, die damit ihrer Ventilfunktion nicht mehr gerecht werden kann. Je größer die Insuffizienz, desto größer die Volumenbelastung des Herzens. Es resultiert als Folge der Volumenbelastung zunächst eine Vergrößerung der betroffenen Herzkammer, in die das ausgeworfene Blut zurückfließt. Erst sekundär kann es zur Ausbildung einer Muskelhypertrophie kommen. Grundsätzlich kann eine Volumenbelastung länger klinisch kompensiert werden als eine Druckbelastung.

Längerfristig führen aber sowohl Stenose als auch Insuffizienz zur kardialen Dekompensation. Zu den wichtigsten erworbenen Herzklappenfehlern gehören neben der Aorten- auch die Mitralklappenstenose bzw. -insuffizienz.

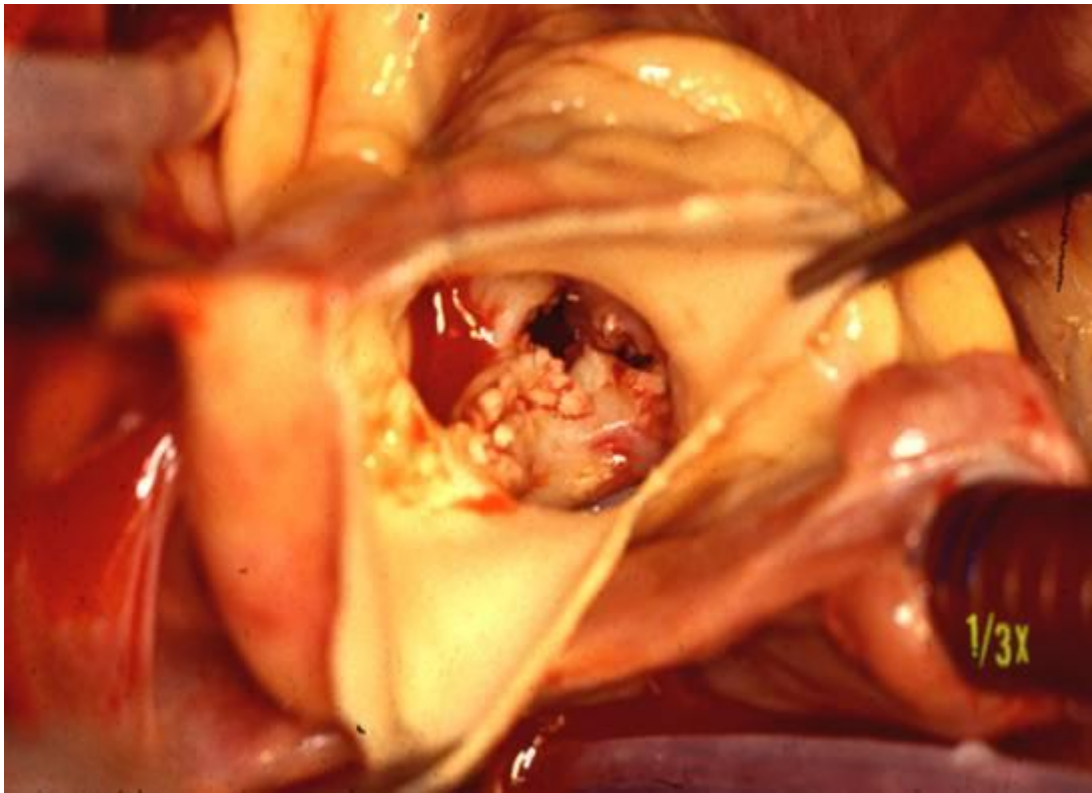
Bei den erworbenen Klappenfehlern können hinsichtlich ihrer Ätiologie drei Gruppen unterschieden werden:

### **1.8.2. Bakterielle Endokarditis**

Bei der bakteriellen Endokarditis kommt es zu einer direkten bakteriellen Besiedelung der Herzklappe. Typische Erreger sind Staphylococcus aureus und  $\beta$  - hämolysierende Streptokokken. Bevorzugt befallen werden bereits durch rheumatisches Fieber vorgeschädigte oder kongenital missgebildete Klappen. Begünstigende Faktoren sind Drogenkonsum, Alkoholabusus, reduzierte Immunkompetenz und operative Eingriffe mit dem Risiko der Einschwemmung von Bakterien in die Blutbahn (dentale Prophylaxe etc.).

Die typische Funktionsstörung ist eine Klappeninsuffizienz als Folge des Substanzverlustes durch entzündliche Destruktion der Klappenanteile.

80% der bakteriellen Endokarditiden können erfolgreich antibiotisch behandelt werden. 20% bedürfen aufgrund akuter kardialer Dekompensation infolge des akuten Funktionsverlustes der Klappe der operativen Behandlung.



**Abbildung 13:** ausgedehnte native Aortenklappenendokarditis (<http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/klose-holger-2005-10-27/HTML/image001.jpg>)

### **1.8.3. Idiopathische Klappensklerose**

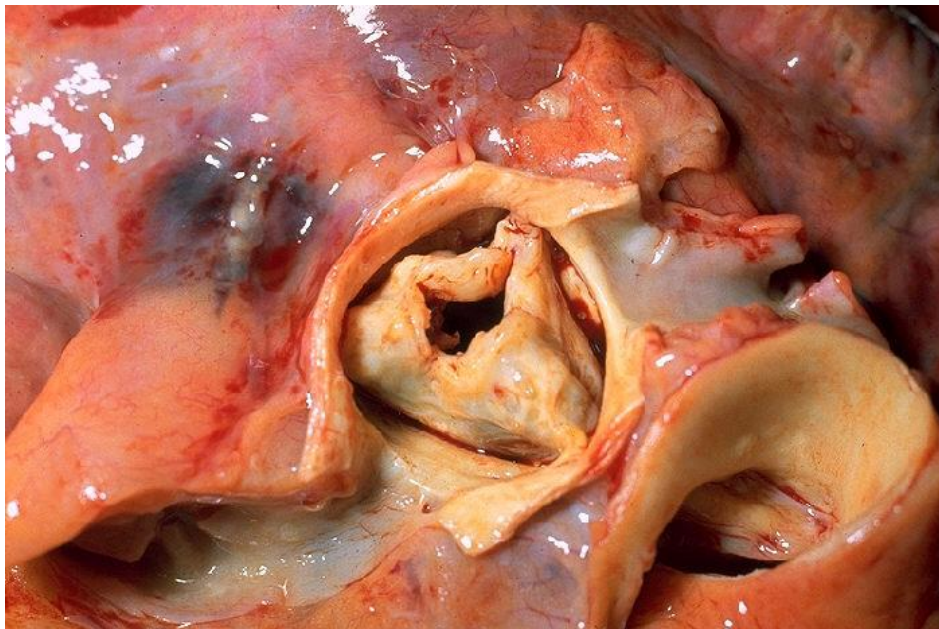
Unter dem Begriff der idiopathischen Klappensklerose werden diejenigen erworbenen Klappenfehler zusammengefasst, deren Genese weder rheumatisch noch bakteriell bedingt ist. Hier kommt es zu einem zunehmenden Funktionsverlust aufgrund starrer, sklerotischer Klappenanteile, was funktionell zu Stenosen, möglicherweise begleitet von Insuffizienz, führt.

### **1.8.4. Rheumatische Herzklappenfehler**

Bei der rheumatischen Endokarditis handelt es sich um eine abakterielle Entzündung des Herzens als Ausdruck einer überschießenden immunologischen Reaktion nach Streptokokkeninfektionen. Vorangegangen sind typischerweise Infekte der oberen Atemwege mit

hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A. Kreuzreagierende Antikörper richten sich gegen Endokard und Myokardstrukturen, wobei es zu einer immunkomplexbedingten Kapillarschädigung kommt.

Der Krankheitsbeginn liegt meist zwischen dem 5. - 15. Lebensjahr. In 70% der Fälle ist die Mitralklappe, in 10% die Aortenklappe und in 20% der Fälle sind beide Klappen befallen. Typisch ist eine Klappenstenose als Ausdruck entzündlicher Verschmelzungen der Klappenränder, begleitet von einer Insuffizienz als Folge einer narbigen Schrumpfung des Klappenrings.



**Abbildung 14:** Durch Rheumatisches Fieber degenerativ veränderte Aortenklappe (pictures.doccheck.com)

#### **1.8.5. Therapie - Operative Korrektur**

Zur Behandlung der erkrankten Herzklappe stehen entweder die operative Korrektur unter Erhalt der betroffenen Klappe oder ihr vollständiger Ersatz zur Verfügung.

## Plastische Rekonstruktion

Vor Einführung der Kunstklappen war die operative Klappenrekonstruktion Methode der Wahl. Diese Methode wurde dann jedoch wegen der hohen Restenoserate verlassen.

Im Falle von Klappeninsuffizienzen kommen in ausgewählten Fällen plastische Rekonstruktionen zur Anwendung deren Ziel es ist die ursprüngliche Geometrie der Klappe und damit ihre Fähigkeit zum Klappenschluss wiederherzustellen. Rekonstruktionen der Aortenklappe können insbesondere bei insuffizienten Aortenklappen sowohl bei tri- als auch v. a. bei bikuspiden Aortenklappen durchgeführt werden, jedoch nur in etwa 1% der Fälle. Undichte Klappen werden durch Abtragen oder Rafften überschüssigen Gewebes wiederhergestellt. Der Vorteil ist der fehlende Bedarf an dauerhafter Antikoagulation bei niedrigem Thromboembolierisiko und eine geringe Endokarditisanfälligkeit. Langzeitstudien stehen insbesondere in Abhängigkeit von der spezifischen Klappenpathologie bislang aus.<sup>28</sup>

Besteht zusätzlich eine Erweiterung (Dilatation, Aneurysma) der Aorta ascendens, kann ein Rekonstruktionsverfahren nach Yacoub oder David durchgeführt werden (Aortenwurzelersatz mit Rohrprothese und Reimplantation der nativen Klappe).

## Kommissurotomie

Unter Sicht wird eine Trennung der verschmolzenen Kommissuren durchgeführt, sodass anschließend die Klappensegel wieder frei beweglich sind. Diese Kommissurotomie kann aber nur in ausgewählten Fällen Anwendung finden. Häufig liegt eine so erhebliche Sklerosierung der Klappe vor, dass ihr kompletter Ersatz erforderlich ist.

## 1.9. Übersicht über die Klappenprothesentypen

### Herzklappenersatz

Können die klappenerhaltenden Maßnahmen nicht durchgeführt werden, so ist der operative Klappenersatz indiziert. Es gibt **mechanische** und **biologische** Klappenprothesen.

Die verschiedenen Modelle unterscheiden sich in ihrer Haltbarkeit, Thrombogenität und hämodynamischen Eigenschaften.

### 1.9.1. Mechanische Klappenprothesen

Derzeit gängige mechanische Prothesentypen sind die einflügelige Kippscheibenprothese sowie Doppelflügelklappen. Der langen bzw. dauerhaften Haltbarkeit als Vorteil steht der Nachteil der Notwendigkeit der Einnahme gerinnungshemmender Medikamente (z.B. Phenprocoumon, Marcumar<sup>®</sup>) gegenüber. Diese müssen eingenommen werden, da das Risiko thromboembolischer Komplikationen besteht. Die Therapie mit Gerinnungshemmern muss regelmäßig durch Kontrolle der Gerinnungsparameter (INR) überwacht werden, um das Risiko des Auftretens von Blutungskomplikationen unter zu hoher Gerinnungshemmung einerseits und das Risiko des Auftretens von Embolien und Klappenthrombosen unter zu niedriger Gerinnungshemmung andererseits möglichst gering zu halten.

Die Überwachung der gerinnungshemmenden Therapie übernimmt in der Regel der Hausarzt, sie kann aber auch nach Absprache mit dem Hausarzt durch den Patienten selbst mittels eines sog. Gerinnungsmonitorings (CoaguCheck<sup>®</sup>) stattfinden. Die Komplikationsrate beträgt dabei ca. 1%/Patientenjahr (Ziel INR bei mechanischem Aortenklappenersatz 2,0 - 3,0, Guidelines ACC/AHA 2006).



**Abbildung 15:** Mechanische Doppelflügelklappe

(St. Jude Medical; <http://www.uk-sh.de/>)

**Doppelflügelprothese.** Dieser heutzutage bevorzugte Klappentyp (z.B. St. Jude, Sorin, Carbomedics, Medtronic, Edwards, Duromedics) besteht aus zwei halbkreisförmigen Klappen und hat ein sehr günstiges Strömungsverhalten da sich die beiden Flügel fast völlig parallel (bis etwa  $85^\circ$ ) zur Ringebene öffnen können. Sie haben die niedrigsten Gradienten aller mechanischen Prothesen. Die Flügel und der Ring dieser Prothesen sind wenig röntgenkontrastgebend, sodass sie am besten seitlich (Strahlengang parallel zur Klappenebene) bei Durchleuchtung erkennbar sind. Die Beurteilung der Beweglichkeit der beiden Flügel (in geöffneten Zustand:  $11 \pm 1^\circ$ , in geschlossenem Zustand:  $120 \pm 2^\circ$ ) kann zur Diagnose einer Fehlfunktion, etwa bei Thrombosierung, beitragen. Bei allen Kunstklappenprothesen findet sich ein gewisses Regurgitationsvolumen.

Man unterscheidet dabei die statische von der dynamischen Regurgitation. Die dynamische Regurgitation entsteht während des Klappenschlusses und ist am niedrigsten bei den Kipp-scheibenprothesen, gefolgt von den Zweiflügelprothesen. Die statische Regurgitation tritt im geschlossenen Zustand auf und ist bei den meisten Klappen als konstruktionsbedingter Auswaschvorgang im Farbdopplerechokardiogramm gut nachweisbar.<sup>28, 31, 35</sup>

### 1.9.2. Biologische Herzklappenprothesen

Obwohl sie den natürlichen Herzklappen ähneln, sind die hämodynamischen Eigenschaften der Bioprothesen wegen des relativ geringeren Durchmessers, bedingt durch Nahtring und Haltegerüst, durchweg ungünstiger.

**Heterograft.** Die Bioklappen werden entweder aus bovinem Perikard (Aortenposition, z.B. Carpentier-Edwards) oder aus denaturierten (glutaraldehydfixierten) Schweineaortenklappen hergestellt. Sie sind mit einem Nahtring und jeweils an den Kommissuren mit einem Haltegerüst aus rostfreiem Stahl versehen.

Die gerüstfreien („stentless“) Bioprothesen (z.B. Medtronic Freestyle) werden bevorzugt bei Patienten mit einem sehr kleinen Klappenanulus in Aortenposition implantiert. Sie wurden in den letzten Jahren mit der Option einer besseren Hämodynamik und einer möglichen längeren Haltbarkeit entwickelt. Derzeit kann noch nicht mit endgültiger Sicherheit bestätigt werden, ob die „stentless“-Prothese vorteilhafter bezüglich des Langzeitverhaltens ist.

Ein Nachteil der herkömmlichen gestenteten biologischen Prothese liegt in der durch strukturelles Klappenversagen begrenzten Haltbarkeit, die altersabhängig unterschiedlich ausgeprägt ist. So ist die Dauerhaftigkeit der Prothese bei älteren Patienten über 65 Jahre deutlich länger als bei jüngeren Patienten (besonders frühe verkalkende Degeneration der Prothesen). Daher werden Bioprothesen in der kardiochirurgischen Routine nur bei Kontraindikation zur Antikoagulation oder bei älteren Patienten verwendet.

**Homograft.** Bei den Homografts handelt es sich um kryokonservierte humane Herzklappen, die in Aorten- oder Pulmonalisposition implantiert werden können. Der Vorteil besteht in der fehlenden Notwendigkeit zur Antikoagulation. Ferner wird der sklerotische Umbau wie bei den porcinen Klappen in geringerem Maße beobachtet.

Der gravierende Nachteil entsteht durch die eingeschränkte Verfügbarkeit humaner Klappen-  
transplantate. Homografts finden v. a. Anwendung bei Klappenersatz junger Patienten und bei Klappenersatz nach Endokarditis. Hinsichtlich der Pulmonalklappe bei z.B. Fallot-Patienten (10% der congenitalen Herzfehler; Tetralogie mit Pulmonalstenose, Ventrikelseptumdefekt und einer über dem Septum reitenden Aorta sowie konsekutiver Rechtsherzhypertrophie) ist aufgrund der niedrigen Druckverhältnisse im rechten Herzen hier die mechanische Beanspruchung der Klappe geringer. Die Notwendigkeit zum Klappenersatz ist wesentlich seltener.<sup>4</sup>

**Ross-Prozedur.** Eine Variante dieses Verfahrens stellt die Ross-Prozedur dar, bei der die erkrankte Aortenklappe durch die eigene Pulmonalklappe ersetzt wird sowie anstelle der Pulmonalklappe ein aortaler oder pulmonaler Homograft oder eine Bioprothese tritt.

Dieses Verfahren hat insbesondere bei Kindern und Jugendlichen sehr gute Ergebnisse gezeigt, da die in Aortenposition implantierte Pulmonalklappe kindlicher Patienten mitwachsen kann.<sup>35, 28, 31</sup>

### 1.9.3. Auswahlkriterien des Klappenprothesentyps

Die Entscheidung für eine **mechanische** oder eine **biologische** Prothese hängt im Wesentlichen vom Alter und von Kontraindikationen für eine lebenslange Antikoagulation ab. Für Patienten mit Aortenklappenersatz gilt, dass im Alter unter 65 Jahren und bei fehlenden Kontraindikationen bezüglich einer Antikoagulation eine mechanische Prothese implantiert

werden sollte. Eine mechanische Prothese ist auch bei Patienten indiziert, die wegen zusätzlicher anderer mechanischer Klappenprothesen oder aus sonstigen Gründen ohnehin antikoaguliert werden müssen.

Eine Bioprothese ist demnach bei Patienten über 65 Jahren, die keine sonstige Indikation für eine Antikoagulation haben, oder bei Patienten die aufgrund ihres Lebensstils, ihrer Lebensplanung oder aus medizinischen Gründen nicht dauerhaft antikoaguliert werden können, indiziert. Hierzu gehören Frauen im gebärfähigen Alter mit Kinderwunsch ebenso wie Menschen mit Berufen oder Sportarten, die ein höheres Verletzungsrisiko mit sich bringen. Ähnliche Überlegungen gelten auch für den Mitralklappenersatz. Hierbei kommt allerdings der Rekonstruktion oder auch Anuloplastie eine größere Bedeutung zu, als dies bei der Aortenklappe der Fall ist.

#### **1.9.4. Antikoagulation**

Ein Vorteil der **biologischen** Prothesen besteht darin, dass eine antikoagulative Therapie in der Regel nur für 3 Monate (ACC/AHH Guidelines) nach der Operation erforderlich ist (im Gegensatz zur mechanischen Klappenprothese). Danach ist eine Antikoagulation nur bei Patienten mit Risikofaktoren (Vorhofflimmern, schwer reduzierter linksventrikulärer Funktion, stattgehabte Thromboembolie, vermehrte Gerinnungsneigung) erforderlich. Ohne größeres thromboembolisches Risiko sollten 100 mg Acetylsalicylsäure pro Tag gegeben werden.

**Mechanische** Prothesen erfordern, wie bereits erwähnt, durchweg eine lebenslange effektive Antikoagulation der Patienten. Infolge der unterschiedlichen Blutflussgeschwindigkeiten sind die Thromboseraten in Aortenposition am niedrigsten, in Trikuspidalposition am höchsten. Unter den mechanischen Prothesen scheinen die Doppelflügelklappen das niedrigste Risiko zu bergen.

Dementsprechend gilt, dass bei Zweiflügelklappen in Aortenposition eine Antikoagulation mit einem INR zwischen 2 und 3 ausreicht, bei zusätzlichen thromboembolischen Risikofaktoren sollte der INR zwischen 2,5 und 3,5 liegen. Bei den übrigen Klappen in Aortenposition und bei allen Klappen in Mitralsposition ist ein INR zwischen 2,5 und 3,5 notwendig.

Bei Patienten mit Risikofaktoren, wozu Vorhofflimmern, vorangegangene Thromboembolien, linksventrikuläre Dysfunktion und Neigung zur Hyperkoagulabilität gezählt werden, wird zusätzlich zur Antikoagulation mit Cumarinen die Gabe von 100 mg/d Acetylsalicylsäure empfohlen.<sup>29</sup>

Bei Patienten die unter Antikoagulation ein nachgewiesenes thromboembolisches Ereignis erleiden, wird eine Ausweitung der Antikoagulation empfohlen, nämlich eine Anhebung des INR-Werts von 2 - 3 auf 2,5 - 3,5 bzw. von 2,5 - 3,5 auf 4,5. Wenn bis dato kein ASS eingenommen wurde, sollte eine Thrombozytenaggregationshemmung mit 100 mg/d Acetylsalicylsäure eingeleitet werden. Bei Vorbehandlung mit Acetylsalicylsäure kann die tägliche Dosis auf 325 mg gesteigert werden.<sup>28, 29, 31, 35</sup>

### **1.9.5. Komplikationen**

#### **Klappenthrombose**

Eine Verstopfung der Klappenprothese kann durch einen Thrombus, eine Bindegewebswucherung oder eine Kombination von beidem verursacht sein. Die Ursache ist häufig schwer zu unterscheiden. Eine transthorakale Echokardiographie ist meist indiziert. Wenn eine Bindegewebswucherung die Klappenprothese verstopft, ist eine Fibrinolyse ineffektiv und ein erneuter Klappenersatz erforderlich.

Eine Fibrinolysetherapie für einen Thrombus auf einer linkskardialen Klappe ist meist mit einem hohen Thromboembolierisiko verbunden (zerebrale Embolien in 12 - 15% der Fälle) und häufig ineffektiv. Die Fibrinolysetherapie bleibt daher Patienten mit einem hohen Reoperationsrisiko oder Kontraindikationen für eine Operation vorbehalten. Das Risiko einer Fibrinolysetherapie steigt dabei mit der Thrombusgröße.

Eine Grenze, bis zu der eine sichere Fibrinolyse durchgeführt werden kann, ist nicht bekannt. Es gilt jedoch, dass mit der Zunahme der Thrombusgröße um 1 cm<sup>2</sup> das Thromboembolierisiko um das 2,5-fache zunimmt.<sup>28</sup>

Nach erfolgreicher Thrombolyse sollte eine systemische Antikoagulation mit unfractioniertem Heparin (UFH) durchgeführt werden, bis nach Aufsättigung mit Cumarinen der INR-Wert bei 3,0 - 4,0 bei Klappen in Aortenposition und 3,5 - 4,5 bei Klappen in Mitralposition liegt.

## **Degeneration**

**Bioprothesen** sind weniger thrombogen als mechanische Prothesen. Alle verfügbaren Bioprothesen unterliegen jedoch einer Degeneration durch Kalzifizierung; dadurch werden die Segel spröde und unbeweglich. Folgen sind progrediente Stenose und Insuffizienz der Klappe, die sich durch zusätzliche Ein- und Abrisse von Segelteilen plötzlich verschlimmern können. Diese Vorgänge begünstigen ebenfalls die Ansiedlung von Keimen auf den Klappen.

Das Ausmaß der Degeneration korreliert mit der Implantationsdauer und ist ausgeprägter in Mitralposition und bei jungen Patienten. Nach 5 Jahren ist bei etwa 10%, nach 10 Jahren bei 20 - 30% und nach 15 Jahren bei über 60% der Patienten eine Reoperation der Patienten erforderlich. Die Reoperation hat eine erhöhte Mortalität, v.a. bei notfallmäßiger Durchführung.<sup>28</sup>

## **Endokarditis**

Herzklappenprothesen sind besonders anfällig für infektiöse Endokarditiden. Das Spektrum der Erreger hat sich dabei in den letzten Jahrzehnten zugunsten von Staphylokokken verschoben. Die Häufigkeit zeigt einen frühen postoperativen Gipfel und dann eine konstante Rate später Infektionen. Das kumulative Risiko beträgt etwa 1 - 3% im ersten postoperativen Jahr, und 3 - 6% nach 5 Jahren. Bei mechanischen Prothesen spielen sich die Entzündungsvorgänge v. a. im Bereich des Nahttrings ab, während bei Bioprothesen auch die Klappensegel befallen sein können. Abszessbildungen sind häufig, Komplikations- und Mortalitätsraten hoch, und die Infektion ist konservativ nur schwer beherrschbar; sehr häufig ist ein erneuter Klappenersatz notwendig.

## **Schwangerschaft**

Bei Frauen mit Kinderwunsch im schwangerschaftsfähigen Alter ist das Risiko einer frühzeitigen Klappendegeneration mit den daraus folgenden Konsequenzen bei Verwendung einer Bioprothese gegen das Risiko einer Embryopathie unter Marcumar® nach Implantation abzuwägen. Wegen ihrer Teratogenität, Spontanaborten und fetaler Blutungen, insbesondere

zerebraler Blutungen während des Geburtsvorgangs, sind Cumarine während einer Schwangerschaft logischerweise streng kontraindiziert.

Unfraktioniertes Heparin und niedermolekulares Heparin sind während einer Schwangerschaft für den Fetus unproblematisch, allerdings kann es auch unter dieser Antikoagulation zu einer retroplazentaren Blutung kommen.

Auch ist das mütterliche Thromboembolie-sowie das Sterblichkeitsrisiko erhöht. Für die Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin gilt, dass es keine Daten bezüglich des Einsatzes beim Herzklappenpatienten und insbesondere nicht für schwangere Patientinnen gibt.

In den US-amerikanischen Leitlinien wird eine zweimalig tägliche Gabe von niedermolekularem Heparin empfohlen. Als obligater Steuerungsparameter hierbei gilt der Faktor 10a Level, der 4 h nach Applikation zwischen 0,7 und 1,2 U/ml liegen sollte.<sup>28, 31, 35, 103</sup>

**Prognose nach Klappenersatz.** Das operative Risiko beim elektiven Aortenklappenersatz wird mit 3-4% angegeben und ist unabhängig von der Art der verwendeten Klappenprothese.<sup>92</sup>

Die Krankenhausletalitätsrate bei isoliertem Klappenersatz wird mit 1,5 - 5,6% angegeben. Hohes Alter ist keine Kontraindikation gegen einen isolierten Klappenersatz, allerdings muss bei Patienten über 70 Jahre mit einer Krankenhaussterblichkeit von 4,3 - 8,8% gerechnet werden. Bei kombinierten Eingriffen (koronarer Bypass, bivalvulärer Eingriff) ist die Letalitätsrate erhöht. Nach erfolgreichem Aortenklappenersatz leben nach 5 Jahren noch 80% der Patienten. 60% nach 10 Jahren und 40% nach 15 Jahren. Dabei beträgt die durch die Klappenprothese bedingte Mortalität 0,6% pro Jahr.<sup>28</sup>

#### **1.9.6. Ziel und Fragestellung**

Ziel dieser Studie ist es, Unterschiede beider biologischen Aortenklappenprothesen vom Typ Carpentier-Edwards Perimount Magna (CEPM) bzw. Carpentier-Edwards Perimount Magna Standard 2900 (CEPS) im hämodynamischen Verhalten als auch hinsichtlich der Langzeitergebnisse, wie sie in der Literatur diskutiert wurden zu untersuchen und zu bewerten. Die postoperativ durchgeführte transthorakale Echokardiographie im Rahmen

kardiologischer Nachuntersuchungen wurde in dieser Studie als Untersuchungsmethode der Wahl gewählt, da es ein nicht invasives Verfahren ist und eine ausreichende Beurteilung der Prothesenfunktion hinsichtlich der in der Studie gewählten Untersuchungskriterien zulässt.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Das Patientenkollektiv**

In einer retrospektiven Studie wurden 142 Patienten identifiziert die zwischen 2001 und 2007 an der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians Universität München eine Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease- (supraannuläre Implantation mit zumindest theoretisch größerer Öffnungsfläche und damit verbesserter Hämodynamik) respektive eine Carpentier-Edwards Perimount Standard 2900 Aortenklappenprothese erhielten.

Für die jeweils genannten 142 Patienten pro Klappentyp konnten im Rahmen einer 6 - monatigen postoperativen Verlaufskontrolle (Oktober 2008 - März 2009) jeweils 80 echokardiographisch gesicherte Verlaufsparemeter ausgewertet werden. Sämtliche in der vorliegenden Studie verwendeten echokardiographischen Daten wurden entweder von niedergelassenen Fachärzten für Kardiologie oder im Rahmen ambulanter echokardiographischer Nachuntersuchungen in der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik Großhadern der Universität München durchgeführt.

Die häufigsten Ursachen für ein Nichterscheinen bei den postoperativen Kontrolluntersuchungen waren meist durch das höhere Lebensalter der Patienten und der damit limitierten Mobilität bzw. auch oft durch simple logistische Verhinderung begründet. Nur ein geringer Teil der telefonisch sowie auch schriftlich informierten Patienten verweigerten jegliche echokardiographische Nachuntersuchung aus z. T. fehlender Einsicht klinischer Notwendigkeit.

Allgemeine Patientendaten (Alter, Größe, Gewicht etc.) wurden der Patientenakte entnommen.

### **2.2. Messung klinischer Daten**

Transthorakale echokardiographische Nachuntersuchungen wurden von Fachärzten für Kardiologie durchgeführt. Alle Patienten wurden vor der echokardiographischen Kontrolluntersuchung einzeln telefonisch zu ihrem Einverständnis hinsichtlich einer echokardiographischen Nachuntersuchung und hinsichtlich ihrer Zufriedenheit bezüglich ärztlicher postoperativer Nachsorgebemühungen befragt.

Echokardiographisch wurden die morphologischen Parameter als auch das funktionelle Verhalten des Herzens v. a. hinsichtlich der Klappenfunktion untersucht.

Im Fokus dieser Vergleichsstudie standen die gemessenen Parameter der Aortenklappe. Sie wurde im 2-D Bild sowie im M-Mode untersucht.

Weiterhin wurde das Myokard auf eventuell vorhandene Dyskinesien untersucht. In der Farbdopplerechokardiographie zeigten sich bestehende Insuffizienzzeichen der Aortenklappe, ein Strömungsprofil inklusive der maximalen Flussgeschwindigkeiten im linksventrikulären Ausflusstrakt sowie als auch über der Aortenklappe.

Die gemessenen Parameter lieferten die Berechnungsgrundlage für weitere Daten wie den mittleren und maximalen Druckgradienten (Bernoulli-Gleichung), die biplane Ejektionsfraktion, den Stroke Work Loss (SWL) sowie die effektive Faserverkürzung (fractional shortening).

Alle Patienten die im Rahmen der echokardiographischen Nachuntersuchung untersucht wurden, wurden hinsichtlich ihres subjektiven Befindens ihrer momentanen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität als auch hinsichtlich der Zufriedenheit der ärztlichen postoperativen Nachsorge telefonisch einzeln befragt.

### **2.3. Statistische Verfahren und Datenverarbeitung**

Zu Beginn und während dieser Studie fand eine Beratung durch das Institut für Statistik der Ludwig-Maximilians-Universität München statt um eine korrekte Erfassung und Messung aller benötigten Daten unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten zu gewährleisten.

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert +/- Standardabweichung angegeben. Häufigkeiten (Proportionen) wurden in Prozent mit 95% Konfidenzintervall (Methode nach Clopper Pearson) angegeben. Die bei den Patienten gemessenen Daten wurden mittels des Tabellenkalkulationsprogrammes Microsoft Excel erfasst und ausgewertet.

Kontinuierliche, normalverteilte Messgrößen wurden mit dem Students T-Test verglichen, nicht normalverteilte Variablen und Ordinaldaten mit dem Mann-Whitney- bzw. bei gepaarten Daten mit dem Wilcoxon Test. Bei kategorischen Daten wurden der exakte Fisher-Test eingesetzt. Bei allen Tests wurde der zweiseitige p - Wert berechnet. Ein  $p \leq 0.05$  wurde

als signifikant betrachtet, auf eine Bonferroni Korrektur wurde verzichtet, da keine der Hauptendpunkte ein statistisch signifikanten Unterschied aufwiesen.

Alle Daten wurden mit Microsoft Office Enterprise 2007 erfasst und, soweit möglich, ausgewertet. Methoden, die in Microsoft Office Enterprise 2007 nicht verfügbar sind, wurden entweder mittels eines Excel Macros (Fishers exakter Test, Clopper-Pearson 95% Konfidenzintervall) oder mit R <sup>93</sup> (Mann-Whitney, Wilcoxon) berechnet. Alle von Excel berechneten Daten wurden mit R überprüft, dabei wurden keine Divergenzen festgestellt.

Hinsichtlich der Art der Patientenauswahl (vollständige Nachkontrolle) wurde kein offensichtlicher Bias erzeugt und die Auswahl kann als quasi zufällig betrachtet werden. Beim Vergleich der Patientenkollektive konnte auch kein offensichtlicher Bias festgestellt werden.<sup>94</sup>

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Das Patientenkollektiv

Von den jeweils 80 nachuntersuchten Patienten des Klappentyps Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease bzw. - Perimount Standard 2900 ergab sich ein Geschlechterverhältnis von männlich/weiblich von 43/37 (54%/46%) bei der Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease bzw. männlich/weiblich von 45/35 (56%/44%) bei der Carpentier-Edwards Perimount Standard 2900. Es ist kein signifikanter Unterschied festzustellen.

	<b>CEPM (n = 80)</b>	<b>CEPS (n = 80)</b>	<b>p</b>
<b>männlich/weiblich</b>	<b>43/37</b>	<b>45/35</b>	<b>0,87*</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	<b>73,1 ±10,8</b>	<b>71,4 ±11,0</b>	<b>0,32<sup>¶</sup></b>
<b>Größe (cm)</b>	<b>168 ±9,7</b>	<b>169 ±8,9</b>	<b>0,50<sup>¶</sup></b>
<b>Gewicht (kg)</b>	<b>75,4 ±15,5</b>	<b>73,4 ±11,8</b>	<b>0,36<sup>¶</sup></b>
<b>Ejektionsfraktion EF (%)</b>	<b>59 ±6,8</b>	<b>60 ±7,1</b>	<b>0,36<sup>¶</sup></b>
<b>Zeit zur Nachuntersuchung (Monate) Median [Bereich]</b>	<b>25 [16 - 43]</b>	<b>40 [16 - 107]</b>	<b>&lt; 0,001<sup>‡</sup></b>

\* Fisher`s Test, <sup>¶</sup> t - Test, <sup>‡</sup> Mann-Whitney-Test

**Tabelle 5:** Patienten-Charakteristika

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung lag bei 72,2 ±10,85 Jahren. Der jüngste Patient war 29 Jahre und der Älteste war 91 Jahre alt.

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit einer Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease Aortenklappenprothese lag bei 72,8 ±10,8 Jahren bzw. bei den Patienten mit einer Carpentier-Edwards Perimount Standard 2900 Aortenklappe bei 71,6 ±9,6 Jahren.

Sämtliche untersuchte Patienten waren Kaukasier zentraleuropäischen Ursprungs. Ein Einfluss ethnischer Herkunft kann daher ausgeschlossen werden.

Die durchschnittliche Zeitspanne von der Operation bis zur Nachuntersuchung beträgt  $33 \pm 15,6$  Monate (Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease:  $22 \pm 5,5$  Monate; Carpentier-Edwards Perimount Standard 2900:  $44 \pm 25,2$  Monate;  $p < 0,001$ ).

### 3.2. Diagnose

Bei den Carpentier-Edwards Perimount **Magna** Ease Aortenklappen betrug die Anzahl der reinen Stenosen 58 von 80 Patienten (72,5%). Bei drei Patienten erfolgte die Indikation für den Aortenklappenersatz wegen einer Aortenklappeninsuffizienz aufgrund einer Klappenendokarditis entsprechend 3,7%. In 8 Fällen entsprechend 10% lag wiederum eine Kombination von einer Aortenstenose und -insuffizienz vor.

Hinsichtlich einer zusätzlichen operativen Revaskularisation, d. h. aortokoronare Bypass-Operation, ergab sich bei der Carpentier-Edwards Perimount Magna Aortenklappe 27,5% gemäß 22 Fällen von 80. In 14 Fällen wurde zusätzlich zum Aortenklappen- noch ein Aorta - ascendens Ersatz mittels Vascutec-Prothese durchgeführt (17,5%). Eine Mitralklappenrekonstruktion bei Mitralklappeninsuffizienz erhielten zeitgleich zum operativen Aortenklappenersatz sechs Patienten (7,5%). Außerdem wurde bei einem Patienten (1,2%) im Rahmen des Aortenklappenersatzes ein ventrikelspitzennaher Perikardtumor operativ entfernt.

Bei den Carpentier-Edwards Perimount **Standard 2900** Aortenklappen betrug die Anzahl der reinen Stenosen 47 von 80 Patienten, entsprechend 58,7%. Bei zwei Patienten entsprechend 2,5% wiederum erfolgte die Operationsindikation aufgrund einer reinen Aortenklappeninsuffizienz. In sieben Fällen lag eine Kombination beider Vitien (Aortenstenose als auch -insuffizienz) vor, gemäß 8,7%. Ähnlich der Fälle bei der Carpentier-Edwards Perimount Magna Aortenklappe wurde eine Mitralklappenrekonstruktion bei -insuffizienz zeitgleich zum operativen Aortenklappenersatz bei drei (3,7%) Patienten durchgeführt. Eine aortokoronare Revaskularisation erfolgte ebenfalls zeitgleich bei 33 Patienten (41,2%) bzw. 6 Patienten (7,5%) erhielten einen Ersatz der Aorta ascendens. Darüber hinaus wurde bei einer Patientin aus der Gruppe der Carpentier-Edwards Perimount Standard 2900 Aortenklappen zeitgleich zum Aortenklappenersatz eine Karotisendarterektomie (Carotis - TEA) durchgeführt (1,2%)

(Zusammenfassung siehe nachfolgende Tabelle):

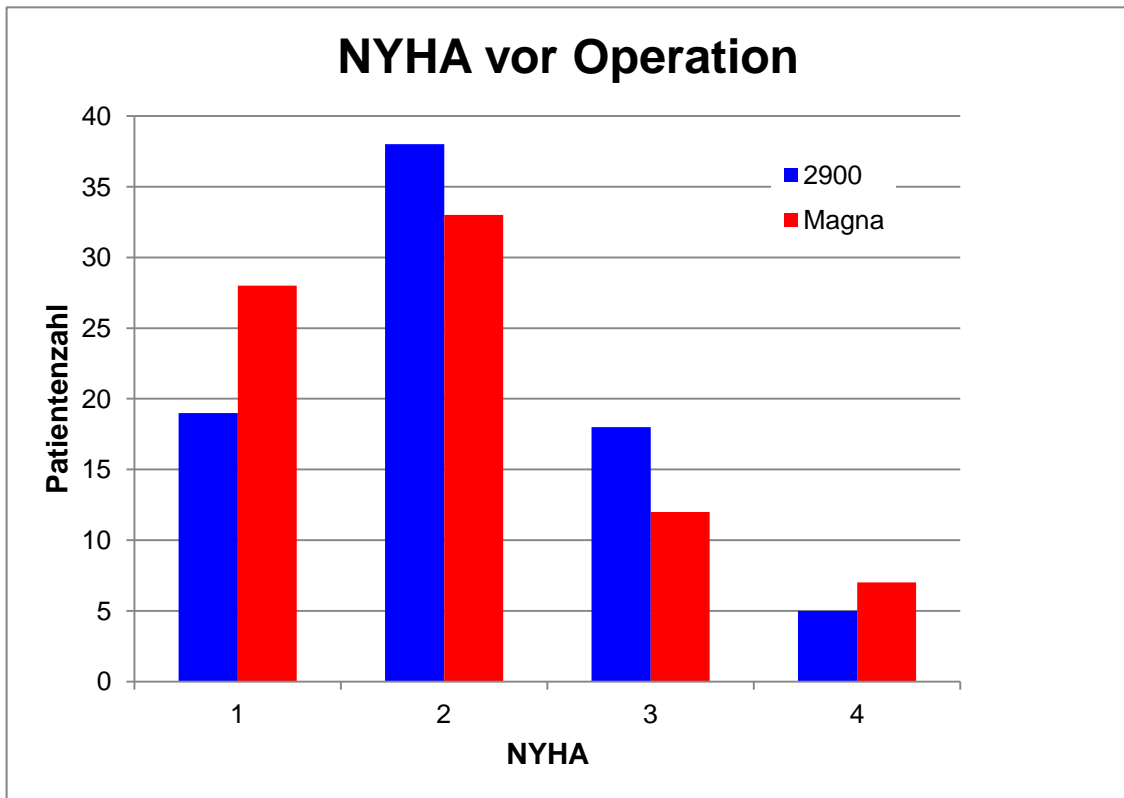
	<b>Magna</b>	<b>Perimount Standard</b>
<b>Reine Aortenstenose</b>	<b>72,5%</b>	<b>58,7%</b>
<b>Klappeninsuffizienz aufgrund Endokarditis</b>	<b>3,7%</b>	<b>2,5%</b>
<b>Kombination Aortenstenose und – insuffizienz</b>	<b>10,0%</b>	<b>8,8%</b>
<b>Zusätzlich CABG</b>	<b>27,5%</b>	<b>41,2%</b>
<b>Zusätzlich Vascutec-Prothese</b>	<b>17,5%</b>	<b>7,5%</b>
<b>Zusätzlich Mitralklappenrekonstruktion</b>	<b>7,5%</b>	<b>3,7%</b>
<b>Entfernung Perikardtumor</b>	<b>1,3%</b>	<b>0%</b>
<b>Carotis-Thrombendarterektomie</b>	<b>0%</b>	<b>1,3%</b>

**Tabelle 6:** Kombinationseingriffe Carpentier-Edwards Perimount Magna und Perimount Standard

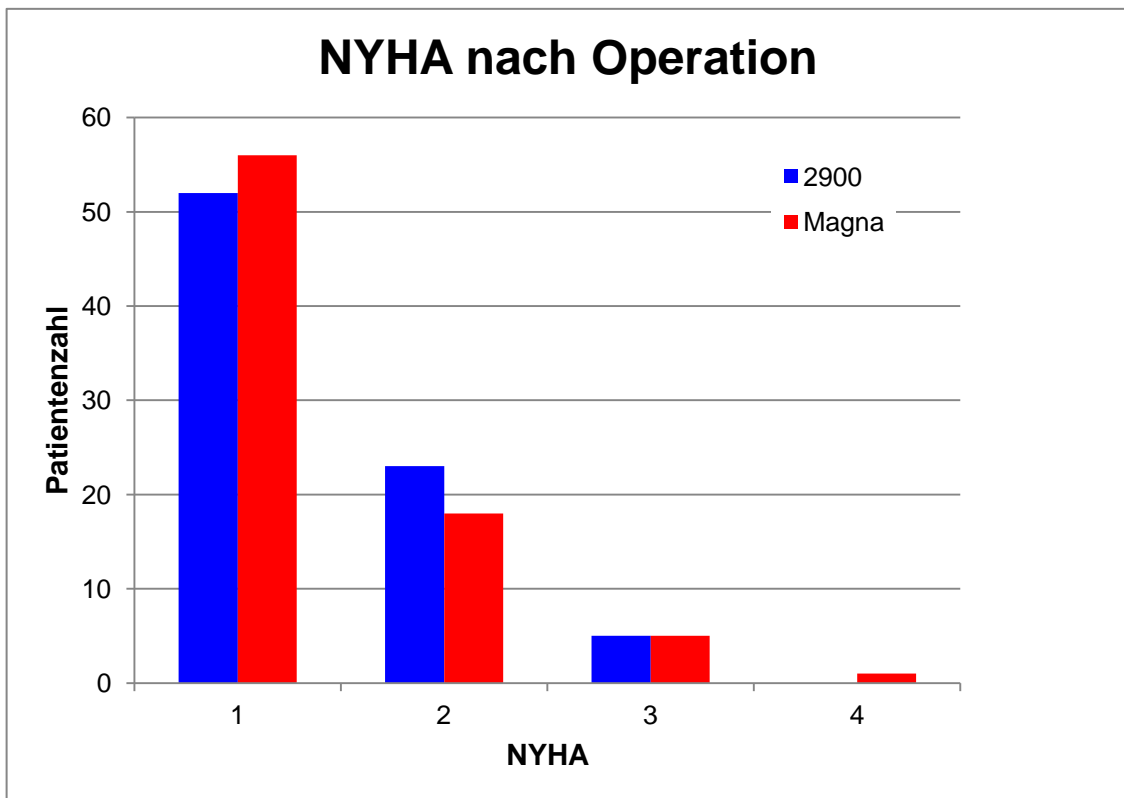
### 3.3. Funktionelle Ergebnisse (NYHA-Score)

Beim Vergleich der prä- und postoperativen NYHA - Scores ergibt sich für die Carpentier-Edwards Perimount **Magna** Aortenklappe präoperativ  $1,97 \pm 0,93$  bzw. postoperativ  $1,38 \pm 0,6$ ; und für die Carpentier-Edwards Perimount **Standard 2900**  $2,1 \pm 0,84$  respektive  $1,4 \pm 0,69$ . Festzustellen ist, dass sich weder prä- noch postoperativ signifikante Unterschiede zeigten.

Die Verteilung der präoperativen NYHA - Scores zeigt sich nicht vollkommen identisch, der Unterschied allerdings war nicht statistisch signifikant (Mann-Whitney p-Wert = 0,21). (Tabelle 7)



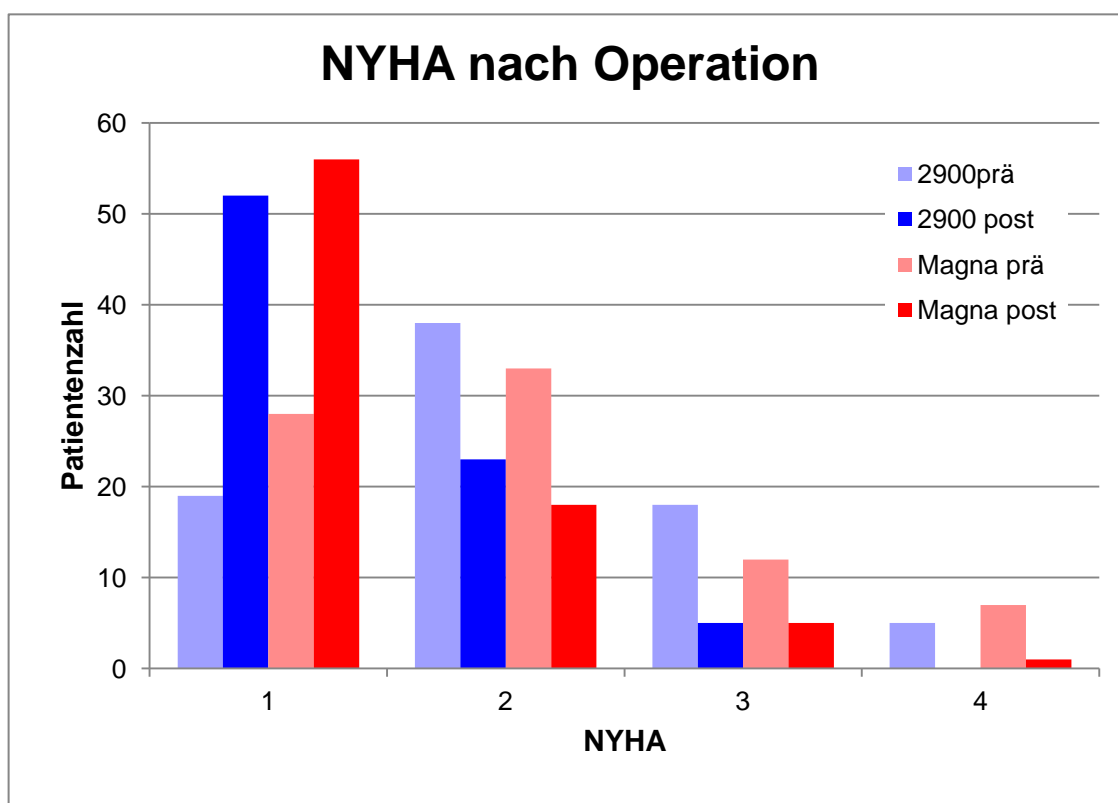
**Abbildung 16:** NYHA - Score präoperativ (Patientenzahl/NYHA)



**Abbildung 17:** NYHA - Score postoperativ (Patientenzahl/NYHA)

Postoperativ war die Verteilung dagegen nahezu identisch (Mann - Whitney Test;  $p = 0,58$ ) (Tabelle 8)

In beiden Behandlungsgruppen nimmt der NYHA - Score postoperativ deutlich ab (gepaarter Wilcoxon - Test ( $p < 10^{-4}$ )).



**Abbildung 18:** NYHA - Score Differenzen prä-/postoperativ (NYHA/Patientenzahl)

Zwischen beiden Behandlungsgruppen konnte kein Unterschied im Ausmaß der Verbesserung festgestellt werden ( $\Delta$  NYHA CEPS; CEPM ( $p = 0,21$ ; Mann-Whitney)).

### 3.4. Gemessene Druckgradienten

Die mittlere Größe der gewählten Klappenprothese war in beiden Untergruppen identisch (23 mm,  $p = ns$ ).

Der durchschnittliche maximale gemessene Druckgradient (mmHg) im Verhältnis zur Körperoberfläche (BSA:  $\text{m}^2$ ;  $\sqrt{\text{Gewicht [kg]} * \text{Größe [cm]}/3600}$ ) (liegt bei der Carpentier-Edwards Perimount Magna Aortenklappe bei  $18,9 \pm 5,44 \text{ mmHg/m}^2$ . Bei der Carpentier-Edwards Perimount Standard 2900 liegt er bei  $18,86 \pm 1,37 \text{ mmHg/m}^2$ . Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen festgestellt werden ( $p = 0,95$ ).

Teilt man die Patienten nach verwendeter Prothesengröße ein so zeigt sich bei der Carpentier-Edwards Perimount Standard 2900 in fast allen Größen ein tendenziell niedrigerer Druckgradient als bei der Carpentier-Edwards Perimount Magna Aortenklappenprothese, der allerdings keine statistische Signifikanz erreicht.

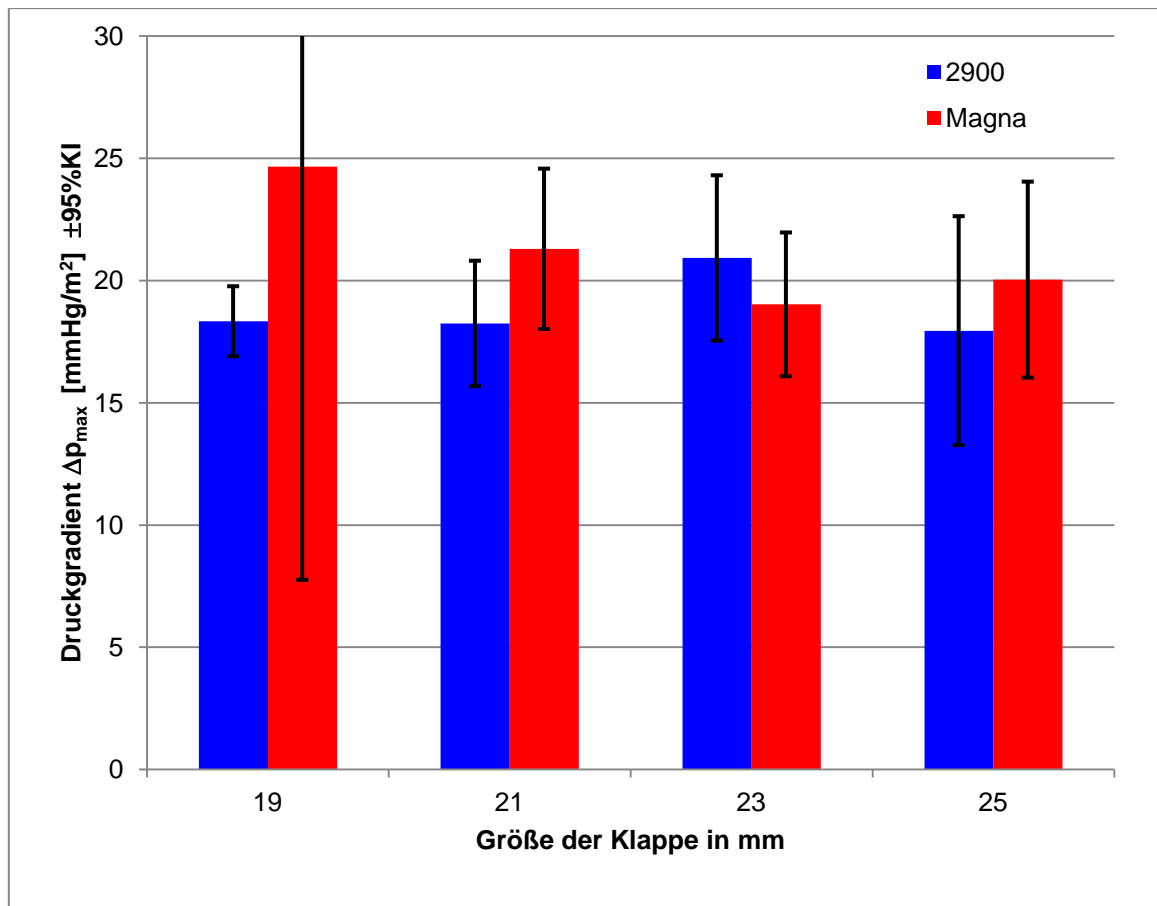
Am deutlichsten wird dieser Sachverhalt bei den kleineren Größen wie bei 19 bzw. 21 mm (siehe Tabelle 10):

	Magna			Perimount Standard			
Größe[mm]	Gradient [mmHg/m <sup>2</sup> ]	BSA [m <sup>2</sup> ]	N	Gradient [mmHg/m <sup>2</sup> ]	BSA [m <sup>2</sup> ]	N	P <sup>a)</sup>
19	24,6 ± 6,8	1,65 ± 0,2	3	18,3 ± 0,6	1,86 ± 0,1	3	0,25
21	21,3 ± 7,4	1,69 ± 0,1	22	18,2 ± 5,8	1,88 ± 0,2	22	0,14
23	19,0 ± 8,4	1,90 ± 0,2	34	20,9 ± 9,3	1,87 ± 0,2	34	0,38
25	20,0 ± 8,6	1,98 ± 0,2	20	18,0 ± 10	1,80 ± 0,2	20	0,48
29	10	2,0	1	-	-	0	-

<sup>a)</sup> t - Test bei ungleicher Varianz

**Tabelle 7:** Verhältnis Klappengradient/BSA bzw. Klappenanzahl und verwendete Klappen-größe

Aus obiger Tabelle ist ersichtlich, dass bei keinem Klappendurchmesser ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Gradienten festzustellen ist.



**Abbildung 19:** Druckgradient p<sub>max</sub> in mmHg/Klappengröße in mm

Bei den Druckgradienten im Verhältnis zur Größe der Klappenprothese ergab sich kein signifikanter Unterschied (Mittelwerte $\pm$ SD).

### 3.5. Komplikationen

Bei der **Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease** Aortenklappe traten bei zwei Patienten Wundheilungsstörungen im Sternumbereich auf. Diese Patienten unterzogen sich anschließend einer operativen Cerclagenentfernung. Desweiteren wurde bei einem Patienten aufgrund einer postoperativen Sternumdehiszenz eine Sternumrefixation mittels erneuter Verdrahtung durchgeführt. In einem weiteren Fall wurde bei unmittelbar postoperativ aufgetretener massiver Nachblutung eine erfolgreiche Rethorakotomie durchgeführt. Ursache war einmal eine Sickerblutung im Anastomosenbereich der Aorta ascendens bzw. eine Nachblutung primär des Perikards mit beginnendem hämodynamisch relevanten Perikarderguss.

Die weiteren postoperativen Komplikationen umfassten zwei Bradykardie - Tachykardie Syndrome mit anschließender Schrittmacherimplantation, ein Postkardiotomiesyndrom, zweimaliges Auftreten eines intermittierenden AV - Blockes III° sowie bei vier Patienten ein intermittierendes Vorhofflimmern.

Bei der **Carpentier-Edwards Perimount Standard 2900** Aortenklappe ist bezüglich des postoperativen Verlaufes festzustellen, dass sich nur einmal unmittelbar nach dem geplanten herzchirurgischen Eingriff ein hämorrhagischer Schock bei Blutung aus der Aortenwurzel mit anschließender Durchführung einer Rethorakotomie und erfolgreicher Übernähung, ereignete. Ansonsten trat bei vier Patienten ein Postkardiotomie - Syndrom mit rezidivierenden punktionswürdigen Pleuraergüssen auf.

Des Weiteren zeigte sich im Verlauf ein einmaliges im Rahmen des intensivmedizinischen Aufenthaltes ausgeprägtes Durchgangssyndrom sowie ein Fall einer postoperativ aufgetretenen ischämischen Kolitis zwei Tage nach dem biologischen Aortenklappenersatz. Ein Patient erhielt eine Sternum-Reverdrahtung aufgrund einer klinisch symptomatischen Sternuminstabilität sowie bei einem weiteren Fall erfolgte eine notfallmäßig durchgeführte Rethorakotomie bei diffuser Nachblutung. Im Rahmen der echokardiographischen Nachuntersuchung fiel außerdem bei einem Patienten ein erhöhter rechtsventrikulärer Druck mit postoperativ progredienter Dyspnoe auf sowie bei zwei Patienten ein therapieresistentes chronisches Vorhofflimmern.

Hinsichtlich der klinisch relevanten Wundheilungsstörungen, die die Dauer des Klinikaufenthaltes überdauerten und somit in der postoperativen Verlaufskontrolle erfasst werden konnten, ergaben sich Probleme bei drei der Patienten aus der Gruppe der **Carpentier-Edwards Perimount Magna** Aortenklappe bzw. bei vier der Patienten aus der Gruppe der **Carpentier-Edwards Perimount Standard 2900** Aortenklappe. Ansonsten traten keine weiteren postoperativen Komplikationen auf.

Postoperativ empfundene geringe bis mäßige Schmerzen im Allgemeinen wurden von sieben Patienten angegeben v. a. im Bereich der Sternalnarbe im Rahmen alltäglicher Verrichtung von Tätigkeiten wie z.B. Gartenarbeit oder Ähnlichem.

### 3.6. Mortalität

Von den ursprünglich 2 x 142 Patienten verstarben bis zum März 2009 21 Patienten; davon 14 Patienten innerhalb von 30 Tagen nach Operation. Dies entspricht einer Gesamtmortalität von 7,4% (95% KI: 4,6 - 11,1%) und einer perioperativen Mortalität von 4,9% (95% KI: 2,7 - 8,1%).

Von den 160 Patienten (2 x 80) in dieser Studie ist kein einziger Patient innerhalb von 30 Tagen postoperativ verstorben (Mortalität = 0%; 95% - Konfidenzintervall = 0 - 2,3% Clopper Pearson).

### 3.7. Allgemeinbefinden

Dabei ergab sich anamnestisch, dass sich **präoperativ** 41 Patienten diesbezüglich gut bis z.T. sehr gut fühlten bzw. 89 Patienten ihren Zustand als mäßig bis schlecht beurteilten und 30 Patienten ihren präoperativen Zustand als sehr schlecht im Sinne von progredienter Dyspnoe und starker Abgeschlagenheit einschätzten.

Eine Verbesserung des Allgemeinbefindens **postoperativ** trat bei 121 Patienten (75,6%) ein. Bei 31 Patienten (19,38%) trat nach subjektiver Einschätzung keine Änderung des Allgemeinbefindens auf. Acht Patienten (5%) gaben eine subjektive Verschlechterung postoperativ im Vergleich zu präoperativ an. Bei diesen acht Patienten traten insgesamt weder klinisch relevante postoperative Komplikationen auf noch nennenswerte Wundheilungsstörungen.

Eine Anzahl von 152 Patienten gab an mit dem primären Operationsergebnis zufrieden bzw. sehr zufrieden zu sein. Aus der Gruppe der Patienten mit den **Carpentier-Edwards Perimount Magna** Aortenklappenprothesen gaben 96% der Patienten an, mit dem postoperativen Ergebnis zufrieden bis sehr zufrieden zu sein. Unter den 4% derjenigen die sich nicht mit dem Operationsergebnis einverstanden sahen waren Patienten deren subjektives Allgemeinbefinden sich offensichtlich trotz funktioneller Verbesserung des NYHA-Status von meistens III auf II nicht durch die Operation an sich gebessert hatte. Sonstige Angabe von Gründen war z. T. nicht rational nachvollziehbar oder nicht eruierbar. Einmalig wurde eine erbetene Auskunft nach dem Befinden ohne weitere Angabe von Gründen abgelehnt.

Aus der Gruppe der **Carpentier-Edwards Perimount Standard 2900** Aortenklappenprothesen gaben 94,7% der befragten Patienten an, mit dem postoperativen Ergebnis

zufrieden bis sehr zufrieden zu sein. Die Gründe der Patienten, die sich nicht mit dem Operationsergebnis einverstanden sahen, waren denen der Vergleichsgruppe mit der Perimount Magna Aortenklappe sehr ähnlich.

	<b>Magna</b>	<b>Perimount Standard</b>
<b>Zufrieden bis sehr zufrieden</b>	<b>96%</b>	<b>94,7%</b>
<b>Subjektiv nicht gebessert</b>	<b>4%</b>	<b>5,3%</b>

**Tabelle 8:** Zufriedenheit hinsichtlich des postoperativen Ergebnisses

Allgemein gaben anamnestisch 54 Patienten an, sich subjektiv stark bis sehr stark durch ihre Herzkrankheit eingeschränkt zu fühlen. 34 Patienten gaben dafür mehr als nur einen Grund an; bedingt sicherlich auch durch die z.T. erhebliche Anzahl an Nebendiagnosen. Sieben Patienten nannten die Herzerkrankung an sich als Hauptgrund der empfundenen Einschränkungen und fühlten sich dadurch eingeschränkt bis sehr eingeschränkt. Ansonsten wurden Parameter wie fortgeschrittenes Alter bzw. altersbedingte reduzierte Mobilität und damit verbundene mangelnde soziale Kontakte als Hauptgrund der als eingeschränkt empfundenen postoperativen Lebensqualität genannt. 21 Patienten nannten als Grund mangelnder gesundheitlicher Zufriedenheit ausschließlich ihre sonstigen Vorerkrankungen, 11 Patienten wiederum nur das Alter.

Zusammenfassend war das durchschnittliche Lebensalter derer die sich aufgrund des fortgeschrittenen Alters eingeschränkt fühlen, mit 82,3 Jahren im Vergleich deutlich über dem Alter derjenigen mit 77,2 Jahren ohne Altersbeeinträchtigung liegt.

Hinsichtlich der „quality of life“ stellt somit offensichtlich das Alter den limitierenden Faktor dar und nicht die implantierten Herzklappenprothesen.

## 4. Diskussion

### 4.1. Zielparameter

Die vorgelegte Studie zeigt, dass kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der beschriebenen hämodynamischen Parameter zwischen den beiden verglichenen Aortenklappentypen festgestellt wurde. Möglicherweise kann unter Berücksichtigung der „schlechten“ (höheren) NYHA - Werte für die Carpentier-Edwards Standard 2900 Aortenklappe von einer minimalen Überlegenheit dieser Klappe ausgegangen werden.

Die Beurteilung der Funktion einer humanen Herzklappe bzw. deren Haltbarkeit bezüglich Verträglichkeit, Antithrombogenität oder auch nur simpler Funktionalität fordert ein adäquates Niveau an klinischer Expertise und Erfahrung. Ergänzend hierzu ist v. a. das Know-how bei der Durchführung der echokardiographischen Befundung zu nennen. Im Kontext dieser Arbeit stellt sich v. a. die Frage, welche klinischen Parameter sich als sinnvoll bzw. praktikabel erweisen, eine Klappeninsuffizienz und/oder -stenose bezüglich der Schwere als auch hinsichtlich der prognostischen Konsequenzen zu beschreiben.

Zur Diskussion stehen hauptsächlich Parameter wie der echokardiographisch ermittelte transvalvuläre Druckgradient und der funktionelle NYHA - Wert.

Bei aktueller Studienlage liegen z. T. uneinheitliche Ergebnisse vor. Die meisten Autoren beziehen sich auf die Bestimmung des transvalvulären Druckgradienten zur Bestimmung der Schwere einer Klappenstenose. Andere Autoren vergleichender Studien wiederum sehen auch Vorteile in neueren Parametern wie z.B. dem stroke-work-loss.<sup>54, 77</sup> Die American Heart Association (AHA) nutzt indes die **Klappenöffnungsfläche** als Parameter zur Beurteilung des Schweregrades einer Klappenstenose. Als rein deskriptiver Parameter fließen allerdings das Minutenvolumen und die Druckverhältnisse nicht mit ein. Damit ist wiederum die Aussagekraft hinsichtlich der klinischen Konsequenzen offensichtlich limitiert.

Zur Beschreibung der Klappenfunktion bzw. einer eventuellen Stenose ist international wie auch hier in dieser Arbeit beschrieben der **mittlere Druckgradient** am gebräuchlichsten. Dies belegen viele Studien.<sup>55, 64, 73</sup>

Der mittlere Druckgradient ist der in der Praxis am häufigsten verwendete Parameter. Auch wenn dieser v. a. flussabhängig ist und theoretisch weniger geeignet als der stroke-work-loss<sup>77</sup> ist eine Klappenstenose zu beschreiben. Desweiteren lässt sich feststellen, dass die Aussage-

kraft des mittleren Druckgradienten im Vergleich zur Klappenöffnungsfläche erhöht ist. Dieser beschreibt nämlich die Druckerhöhung als Folge eines Missverhältnisses von Minutenvolumen und Klappenöffnungsfläche.

Die hohe Aussagekraft des **stroke-work-loss** auch hinsichtlich prognostischer Gesichtspunkte lässt sich wiederum aus dem Fakt ableiten, dass er sich aus dem Druckgradienten und dem Blutdruck errechnet.<sup>77</sup> Desweiteren wird er als relativ flussunabhängiger Parameter beschrieben. In klinischen Studien konnte allerdings keine absolute Flussunabhängigkeit festgestellt werden<sup>64, 57</sup> Interessant ist, dass sich hämodynamische Trends wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß in allen Parametern widerspiegeln; denn der echokardiographisch gemessene Druckgradient leitet sich von der maximalen Geschwindigkeit ab welcher wiederum in engem Zusammenhang mit der Klappenöffnungsfläche steht.

Zusammenfassend kann man nun sagen, dass zum einen der stroke-work-loss obwohl nicht generell in der klinischen Routine verwendet, bzw. der in der Praxis am häufigsten verwendete postoperativ gemessene transvalvuläre Druckgradient die aussagekräftigsten Parameter darstellen (der mittlere Druckgradient  $\Delta p_{\text{mean}}$  wiederum ist der in der klinischen Alltag gebräuchlichste bzw. am häufigsten verwendete Parameter zur Bestimmung des Schweregrads einer Klappenstenose/-insuffizienz). Die Klappenöffnungsfläche stellt sich hingegen geometrischer Verhältnisse als rein deskriptiver Parameter dar – wobei in dieser Arbeit bewusst auf eine weitere Ausführung verzichtet wurde.

Hinsichtlich der **supraannulären Implantation** der Carpentier-Edwards Aortenklappe zu anderen biologischen Aortenklappen wie Medtronic Mosaic, Mosaic Ultra, SJM Epic Supra und der Sorin Soprano zeigte sich im direkten Vergleich, dass der mittlere Druckgradient bei mittleren- (23 bis 24 mm) bzw. großen Annulusdurchmessern bei der Perimount Magna niedriger war als bei der Epic ( $10,0 \pm 3,5$  mmHg versus  $14,9 \pm 6,4$  mmHg;  $9,9 \pm 4,0$  mmHg versus  $18,6 \pm 12,7$  mmHg). Ein relevantes Patienten-Prothesen Mismatch zeigte sich häufiger bei Patienten der Medtronic Mosaic (12/46; 26,1%) und der Mosaic Ultra (3/17; 17,6%). Dies lässt wiederum den Schluss zu, dass eine supraannuläre Implantationsweise nicht unbedingt hohe Druckgradienten als auch ein Patienten-Prothesen Mismatch verhindert. Die Wahl einer bovinen Aortenklappe allerdings kann die hämodynamische Performance nachweislich verbessern.<sup>87</sup>

Bovine Perikard - Aortenklappen (CEPM) zeigten in der Literatur tendentiell im Vergleich zu gestenteten porcinen Aortenklappenbioprothesen (Medtronic Mosaic) besonders hinsichtlich

der supraannulären Implantation bei Patienten mit eher kleinem Aortenannulusdurchmesser (23 mm oder weniger) bessere hämodynamische Eigenschaften. (**Carpentier**-Edwards Perimount:  $10,9 \pm 3,6$  mmHg,  $1,59 \pm 0,41$  cm<sup>2</sup>,  $0,9 \pm 0,25$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>,  $41,9\% \pm 9,6\%$ ; **Carpentier** - Edwards Perimount Magna  $10,1 \pm 3,8$  mmHg,  $1,64 \pm 0,38$  cm<sup>2</sup>,  $0,93 \pm 0,22$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>,  $45,1\% \pm 10,2\%$ ; Sorin Soprano  $13,5 \pm 5,0$  mmHg,  $1,64 \pm 0,32$  cm<sup>2</sup>,  $0,92 \pm 0,15$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>,  $45,8\% \pm 9,0\%$ ; versus Medtronic **Mosaic**  $15,5 \pm 5,2$  mmHg,  $1,31 \pm 0,42$  cm<sup>2</sup>,  $0,75 \pm 0,24$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>,  $35,2 \pm 10,0\%$ ). Der niedrigste mittlere Druckgradient über der Klappe fand sich wiederum bei der Carpentier-Edwards Perimount Magna Aortenklappenbioprothese.<sup>89</sup>

Aufgrund guter Langzeitergebnisse bzw. Relevanz aktueller Studien hinsichtlich der neueren kathetergestützten Implantation von Aortenklappenbioprothesen (z.B. Edwards SAPIEN®) im Vergleich zum bisherigen konventionellen Operationsverfahren liegen bereits eine Vielzahl an validierten Daten vor.

Eine aktuelle Studie der Kollegen des Quebec Heart and Lung Institute, Laval University, Quebec City, Quebec, Canada zeigt sich hinsichtlich der postoperativen Hämodynamik bzw. hinsichtlich des Outcomes bei Patienten mit deutlicher Aortenstenose vor allem bei kleinem Aortendurchmesser gute Ergebnisse bei der transkathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI). Es konnte gezeigt werden, dass besonders bei Hochrisikopatienten mit kleinem Aortendurchmesser die transkathetergestützte Methode eine Alternative im Vergleich zur bisherigen Konventionellen darstellen kann, wobei allerdings noch wenig Daten bezüglich der Langzeitergebnisse existieren. Zwischen 2007 und 2010 erhielten 35 Patienten (mittleres Alter  $79,2 \pm 9,4$  Jahre) mit schwerer Aortenstenose und einem Annulusdurchmesser  $<20$ mm (Mittelwert  $18,5 \pm 0,9$  mm) eine transkathetergestützte Aortenklappenimplantation mit 23 mm Edwards SAPIEN® Bioprothesen (Edwards Lifescience, Inc, Irvine, California). Echokardiographisch gemessene Daten wurden nach 6, 12 als auch 24 Monaten evaluiert. Es zeigten sich gute postoperative hämodynamische Verhältnisse bei den Patienten bzw. bis dato ein gutes postoperatives Outcome. Die TAVI (transcatheter aortic valve implantation) stellt somit eine vertretbare Alternative im Vergleich zur bisherigen konventionellen Aortenklappenimplantation mittels Sternotomie dar.<sup>90</sup>

Eine weitere Veröffentlichung zeigt das Ergebnis des Einjahres-Outcome der Edwards SAPIEN® Aortenbioprothese in Europa. Gedacht ist die transkathetergestützte Aortenklappenimplantation als Therapieoption für Patienten, die aufgrund ihres deutlich erhöhten Risikos hinsichtlich Mortalität bzw. Morbidität für einen konventionellen Aortenklappen-

ersatz nicht in Frage kommen. Als Backup dient die Edwards-SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry. Die Kohorte 1 besteht aus 1038 registrierten Patienten aus 32 Zentren. Das Einjahres - Outcome zeigt, dass Patienten die via transapikalem Zugang (n = 575) operiert wurden postoperativ eine signifikant höhere Anzahl an Komorbiditäten hatten als diejenigen bei denen der transfemorale Zugang gewählt wurde - trotz eines signifikant höheren Euroscore (29% versus 25.8%; p = 0,007). Aus studienbedingten Gründen können die beiden Gruppen nicht direkt miteinander verglichen werden. Die Kaplan-Meier Einjahresüberlebensrate betrug für beide Gruppen 76,1%, 72,1% für den transapikalen Approach; 81,1% für den Transfemorale. 73,5% der Überlebenden waren gemäß New York Heart Association (NYHA) I oder II klassifiziert. Kardialer Todesursache zeigten sich transapikal als auch transfemorale kombiniert zu 25,1%; nichtkardialer Genese 49,2% sowie unklarer Genese 25,7%. Als häufigste Todesursache nicht - kardialer Genese wurden pulmonale Komplikationen (23,9%), Nierenversagen (12,5%), Krebs (11,4%) als auch cerebrovaskuläre Insulte (CVI) genannt (10,2%). Multivariable Analysen, in die Variablen wie der Euroscore, Nieren- und Lebererkrankungen sowie Nikotinabusus einfließen, zeigten diese als bedeutenstes Risiko hinsichtlich der Einjahresmortalität. Risikofaktoren wie Carotisstenose, Hyperlipidämie als auch arterieller Bluthochdruck zeigten eine wesentlich geringere Mortalität.

Zusammenfassend kann man also wiederum sagen, dass sich mittels neuer transkathetergestützter Operationsverfahren (transapikal; - femoral) exzellente Einjahresüberlebensraten bei ansonsten für den klassischen Aortenklappenersatz inoperablen Patienten, zeigen.<sup>91</sup>

## **4.2. Bias - Aortenklappenbioprothesen**

### **4.2.1. Ergebnisse**

Der maximale Druckgradient liegt bei der Carpentier-Edwards Perimount Magna Aortenklappe durchschnittlich bei  $18,9 \pm 5,44$  mmHg. Bei der Carpentier Edwards Perimount Standard bei  $18,86 \pm 1,37$  mmHg. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen festgestellt werden.

Teilt man die Patienten nach verwendeter Prothesengröße ein, so zeigt sich bei der Carpentier-Edwards Perimount Standard 2900 in fast allen Größen ein durchweg niedrigerer

Druckgradient als bei der Carpentier-Edwards Perimount Magna Aortenklappenprothese. Am deutlichsten wird dieser Sachverhalt bei den kleineren Größen wie bei 19mm bzw. 21mm.

Eine Erklärung für die Unterschiede im hämodynamischen Verhalten der beiden unterschiedlichen Aortenklappenprothesen könnte an Materialunterschieden der Prothesen liegen.

Wie bereits gesagt, ist unter Berücksichtigung der „schlechten“ (höheren) NYHA - Werte für die Carpentier-Edwards Perimount Standard 2900 Aortenklappe von einer minimalen Überlegenheit gegenüber der Carpentier-Edwards Perimount Magna auszugehen.

Im direkten Vergleich allerdings der Carpentier-Edwards Aortenklappenbioprothesen mit der Medtronic Bioprothese unter Verwendung kleiner Größen wie z.B. 19 mm Annulusdurchmesser zeigte sich bezüglich des **mittleren Druckgradienten** eine gewisse Überlegenheit der Perimount Klappenprothesen. Bezüglich des postoperativen NYHA - Stadiums, der linksventrikulären Ejektionsfraktion sowie des Ausbleibens postoperativer kardialer Events zeigten sich in beiden Gruppen vergleichbare hämodynamische Variablen.<sup>88</sup>

Sonstige weitere offensichtliche Gründe für die Unterschiedlichkeit im hämodynamischen Verhalten waren bis dato nicht eruierbar.

#### **4.3. Aussagen hinsichtlich der Lebensqualität**

Bei mehr als 75% aller im Rahmen der postoperativen Nachsorge befragten Patienten wurde eine subjektive Verbesserung der Lebensqualität im Sinne des Allgemeinbefindens festgestellt.

Beim Vergleich beider Gruppen (Carpentier-Edwards Perimount Magna sowie Perimount Standard) lassen sich bezüglich der postoperativen Lebensqualität keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen. Auch hinsichtlich der acht Patienten (5% aus beiden Gruppen) die eine subjektive Verschlechterung post - im Vergleich zu präoperativ angaben, traten weder klinisch relevante postoperative Komplikationen noch nennenswerte Wundheilungsstörungen auf. Es fand sich somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Typen von biologischen Aortenklappenprothesen.

Insgesamt ist die Rate an Komplikationen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung sehr niedrig. Wie auch schon durch frühere Studien belegt kann man eine wesentliche Verbesserung der

Lebensqualität durch den operativen Eingriff mittels eines Aortenklappenersatzes feststellen.<sup>63</sup> Die überwiegende Mehrheit der Patienten war hinsichtlich des Operationsergebnisses zufrieden.

#### **4.4. Studienlimitierung**

Aufgrund des retrospektiven Studiendesign ist die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit begrenzt. Auch die Anzahl der in der Studie einbezogenen Patienten bzw. speziell die auch z.T. in den Untergruppen der Aortenklappenprothesen begrenzte Anzahl an verwendeten Klappenprothesen (v. a. 19 mm) lassen hier keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Aussagen zu. Darüberhinaus ist ein weiterer Punkt die unterschiedliche Bezeichnung der Herzklappenprothesen, denn die Klappengröße gibt nicht eine einheitliche Abmessung der Prothese wieder.<sup>76</sup>

Ein weiterer limitierender Faktor in dieser Studie liegt in der Tatsache, dass Erkrankungen unterschiedlicher Genese zu der Indikation eines operativen Aortenklappenersatzes führten. Denn bei z.B. einer Insuffizienz der Aortenklappe werden gewöhnlich größere Klappenprothesen verwendet die wiederum mit einem niedrigeren Risiko eines Patienten-Prothesen Mißverhältnisses bzw. transvalvulären Gradienten behaftet sind. Hinsichtlich der Prognose ist allerdings laut klinischer Daten ein schlechteres Outcome zu erwarten.<sup>70</sup>

Außerdem handelt es sich bei dieser Studie mit einem durchschnittlichen Follow-up von  $22 \pm 5,5$  Monaten bei der Perimount Magna und durchschnittlichen  $44 \pm 25,2$  Monaten bei der Carpentier Edwards Perimount Standard Aortenklappe um mittelfristige Ergebnisse. Somit ist sicherlich nicht auszuschließen, dass sich eventuelle Unterschiede beider Aortenklappenmodelle besonders hinsichtlich der Haltbarkeit und Funktionalität doch signifikant unterscheiden.

Die größte Limitation dieser Studie ist das retrospektive Design und die Art der Patientenauswahl. Diese erfolgte weder randomisiert (zufällige Auswahl von Patienten aus einer Kohorte) noch vollständig für den Erfassungszeitraum (Kohortenstudie). Auch ein case-control design war aufgrund der etwa gleichen Kohortengrößen nicht sinnvoll. Von daher hat diese Studie das Signifikanzniveau 4 (für eine Fallserie)<sup>2</sup>.

Ansonsten ist festzustellen, dass aufgrund der Notwendigkeit einer gewissen Mobilität hinsichtlich der notwendigen postoperativen echokardiographischen Nachuntersuchung das Patientengut dieser Studie schon in gewissem Sinne selektioniert wurde. Je nach Einzugsgebiet waren die kardiologischen Praxen nicht immer in kürzester Zeit und somit z. T. nur mit erhöhtem logistischen Aufwand bzw. entsprechend notwendiger postoperativer Fitness der älteren Patienten zu erreichen. Die stellt sicherlich einen wichtigen Aspekt des untersuchten Patientengutes dar. Eine Idealisierungstendenz hinsichtlich der Ergebnisse dieser Studie ist nicht auszuschließen.

## **5. Zusammenfassung**

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der kardiochirurgische Herzklappenersatz mit Aortenklappenprothesen seit Jahren fester Bestandteil klinischer Routine der herzchirurgischen Kliniken weltweit geworden ist. Hämodynamische Unterschiede hinsichtlich Funktionalität und Lebensdauer der unterschiedlichsten Aortenklappenprothesen verschiedener Anbieter ist noch nicht endgültig geklärt. Sie lassen sich im Allgemeinen nur schwer vergleichen. Nicht zuletzt erschwert das Fehlen homogener Patientengruppen, das Vorkommen eventueller Mehrfacheingriffe, unterschiedlichste Nebendiagnosen der Patienten sowie v. a. die fehlende Standardisierung der Prothesengrößen, eine generelle Aussage.

Die beiden in dieser retrospektiven Studie verglichenen biologischen Aortenklappenprothesen vom Typ Carpentier-Edwards Perimount zeigen im Allgemeinen eine exzellente hämodynamische Funktionalität und Lebensdauer. Der maximale Druckgradient der Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease Aortenherzklappenbioprothese ist mit  $18,9 \pm 5,44 \text{ mmHg/m}^2$  statistisch nicht signifikant von dem der Perimount Standard mit  $18,86 \pm 1,37 \text{ mmHg/m}^2$  unterschiedlich. Nur hinsichtlich der verwendeten Prothesengröße zeigt sich bei der Carpentier-Edwards Perimount Standard 2900 Klappenprothese in fast allen Größen ein tendentiell niedrigerer Druckgradient als bei der Carpentier-Edwards Perimount Magna Aortenklappe. Am deutlichsten wird dieser Sachverhalt bei kleineren Größen wie 19 und 21 mm. Allerdings sind aufgrund der in dieser Studie nur sehr geringen Anzahl an verwendeten 19er-Klappenprothesen ( $n = 3$ ) hier keine statistisch bzw. klinisch relevanten Unterschiede auszumachen.

## **6. Schlussfolgerung**

Das supraanuläre Design der Carpentier-Edwards Perimount Magna Aortenherzklappe mit einer vom Hersteller versprochenen zumindest theoretisch größeren Klappenöffnungsfläche führt im klinischen Vergleich mit der Carpentier-Edwards Perimount Standard 2900 Aortenherzklappenprothese nicht zu signifikant besseren Ergebnissen.

Prospektiv randomisierte Studien sind notwendig, um eine klare klinisch relevante Vergleichbarkeit zu ermöglichen.

## **7. Abkürzungsverzeichnis**

<b>CEPM</b>	<b>Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease Aortenklappenprothese</b>
<b>CEPS</b>	<b>Carpentier-Edwards Perimount Standard 2900 Aortenklappenprothese</b>
<b>KÖF</b>	<b>Klappenöffnungsfläche</b>
<b>SV</b>	<b>Schlagvolumen (stroke volume)</b>
<b>EF</b>	<b>Ejektionsfraktion</b>
<b>MPG</b>	<b>Mittlerer Druckgradient (mean pressure gradient)</b>
<b>KHK</b>	<b>Koronare Herzerkrankung</b>
<b>mm</b>	<b>Millimeter</b>
<b>cm</b>	<b>Zentimeter</b>
<b>mmHg</b>	<b>Millimeter Quecksilbersäule</b>
<b>va</b>	<b>vor allem</b>
<b>ns</b>	<b>nicht signifikant</b>
<b>NYHA</b>	<b>New York Heart Association</b>
<b>ACC</b>	<b>American College of Cardiology</b>
<b>AHA</b>	<b>American Heart Association</b>
<b>SWL</b>	<b>stroke work loss</b>
<b><math>\eta</math></b>	<b>Viskosität</b>
<b><math>\Delta p</math></b>	<b>Druckgradient</b>
<b>s</b>	<b>Sekunde</b>
<b>max</b>	<b>Maximum</b>
<b>PW</b>	<b>Gepulste Wellen (pulsed wave)</b>
<b>STBW</b>	<b>Standardabweichung</b>

<b>n</b>	<b>Anzahl</b>
<b>CW</b>	<b>Kontinuierliche Wellen (continuous wave)</b>
<b>CABG</b>	<b>coronary artery bypass graft (koronarerarterieller Bypass)</b>
<b>SVD</b>	<b>severe valve deterioration</b>

## 8. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Starr-Edwards .....	6
<b>Abbildung 2:</b> Beispiele einer Kugel-Käfig-Prothese ( <a href="http://de.wikipedia.org/wiki/Künstliche_Herzklappe">http://de.wikipedia.org/wiki/Künstliche_Herzklappe</a> ) .....	8
<b>Abbildung 3:</b> Bikuspidale Aortenklappe (edoc.hu-berlin.de; Matthias Bauer: „Bikuspidale Aortenklappe und Dilatation der Aorta“) .....	9
<b>Abbildung 4:</b> Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease Aortenherzklappe (edwards.com).....	11
<b>Abbildung 5:</b> schematisiert Druck-Volumen-Arbeit am menschlichen Herzen (aschke.net).....	17
<b>Abbildung 6:</b> Hagen-Poiseuille Gesetz Formel, schematisch.....	18
<b>Abbildung 7:</b> Streuung (vis.uni-stuttgart.de) .....	20
<b>Abbildung 8:</b> CW-Doppler, Messung an der Aorta, schematisch ( <a href="http://upload.wikimedia.org/wikipedia/de/thumb/3/3a/Pw-Schema">http://upload.wikimedia.org/wikipedia/de/thumb/3/3a/Pw-Schema</a> ) .....	22
<b>Abbildung 9:</b> Bernoulli-Prinzip, schematisiert (lrz.de) .....	25
<b>Abbildung 10:</b> Verkalkte Aortenklappenstenose (edoc.hu-berlin; Matthias Bauer: Bikuspidale Aortenklappe und Dilatation der Aorta) .....	27
<b>Abbildung 11:</b> Vena contracta in der Farbechokardiographie (bestpractice.bmj.com) .....	28
<b>Abbildung 12:</b> Gorlin-Formel .....	38
<b>Abbildung 13:</b> ausgedehnte native Aortenklappenendokarditis ( <a href="http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/klose-holger-2005-10-27/HTML/image001.jpg">http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/klose-holger-2005-10-27/HTML/image001.jpg</a> ) .....	43
<b>Abbildung 14:</b> Durch Rheumatisches Fieber degenerativ veränderte Aortenklappe (pictures.doccheck.com) .....	44
<b>Abbildung 15:</b> Mechanische Doppelflügelklappe (St. Jude Medical; <a href="http://www.uk-sh.de/">http://www.uk-sh.de/</a> ) .....	46
<b>Abbildung 16:</b> NYHA - Score präoperativ (Patientenzahl/NYHA) .....	60
<b>Abbildung 17:</b> NYHA - Score postoperativ (Patientenzahl/NYHA).....	60
<b>Abbildung 18:</b> NYHA - Score Differenzen prä-/postoperativ (NYHA/Patientenzahl) .....	61
<b>Abbildung 19:</b> Druckgradient pmax in mmHg/Klappengröße in mm .....	63

## 9. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	Echokardiographische Resultate 11 Monate postoperativ Magna versus Perimount Standard <sup>45</sup> .....	12
<b>Tabelle 2:</b>	Verhältnis der Prothesengröße zur Implantationshöhe; Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease Aortenklappenprothese (Modell 3300 TFX); TAD* = tissue annulus diameter.....	13
<b>Tabelle 3:</b>	Langzeitergebnisse (12/1991 bis 06/2002) nach Aortenklappenersatz mit der Carpentier-Edwards Bioprothese; (SVD = structural valve deterioration).....	14
<b>Tabelle 4:</b>	Maße der Carpentier-Edwards Perimount Standard 2900 Aortenherzklappenprothese .....	15
<b>Tabelle 5:</b>	Patienten-Charakteristika.....	57
<b>Tabelle 6:</b>	Kombinationseingriffe Carpentier-Edwards Perimount Magna und Perimount Standard .....	59
<b>Tabelle 7:</b>	Verhältnis Klappengradient/BSA bzw. Klappenanzahl und verwendete Klappengröße.....	62
<b>Tabelle 8:</b>	Zufriedenheit hinsichtlich des postoperativen Ergebnisses .....	66

## 10. Literaturverzeichnis

1. K.J. Moll, M. Moll, 17. Auflage Oktober 2002, 2003 Urban & Fischer Verlag München-Jena.
2. Gerd Herold und Mitarbeiter, Innere Medizin 2009 (Verlagsfreie Veröffentlichung, jährlich aktualisiert).
3. Schmidt Lang Thews, Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie, 29.Auflage 2005, Springer Verlag. 580-594
4. Doris Henne Bruns, Michael Dürig, Bernd Kremer, Duale Reihe, Chirurgie, 2. korrigierte Auflage 2001, Thieme.
5. R. Scott Mc Clure, MD, SM, Narendren Narayanasamy, MD, Esther Wiegerinck, BA, Stuart Lipsitz, ScD, Ann Maloney, BA, John G. Byrne, MD, Sary F. Aranki, MD, Gregory S. Couper, MD, and Lawrence H. Cohn, MD. Late Outcomes for Aortic Valve Replacement With the Carpentier-Edwards Pericardial Bioprosthesis: Up to 17-Year Follow-Up in 1000 Patients. *Ann Thorac Surg* 2010; 89:1410-6
6. Praxis der Echokardiographie, Frank A. Flachskampf, 2. komplett überarbeitete Auflage 2007, Georg Thieme Verlag. 341-370
7. Frommelt PC, Snider AR, Meliones JN, Vermillion RP, Doppler assessment of pulmonary artery flow pattern and ventricular function after the Fontan Operation. *Am Cardiol* 1991; 68:1211.
8. Anderson RH et al. Univentricular atrioventricular connection: the single ventricle trap unsprung. *Pediatr Cardiol* 1983; 4:273.
9. Bargiggia GS, Tronconi L, Sahn DJ et al. A new method for quantitation of mitral regurgitation based on color flow Doppler imaging of flow convergence proximal to regurgitant orifice. *Circulation* 1991; 84:148.
10. Feigenbaum H. Echokardiography. 3<sup>rd</sup>.ed.Philadelphia: Lea & Febiger 1981; p. 360.
11. Maron BJ, Redwood OR, Roberts WC, Henry WL, Morrow AG, Epstein SF. Tunnel subaortic stenosis left ventricular outflow tract obstruction produced by fibromuscular tubular narrowing. *Circulation* 1976; 54:404
12. Mautner GC, Mautner SL, Cannon RO et al. Clinical factors useful in predicting aortic valve structure in patients < 40 years of age with isolated valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1993; 72:194-9.
13. Myatake K, Okamoto M. Kinoshita N et al. Pulmonary regurgitation studied with the ultrasonic pulsed Doppler technique. *Circulation* 1982; 65:969.

14. Morriss MJA, MacNamara DG. Coarctation of the aorta and interrupted aortic arch. In: The Science and Practice of Pediatric Cardiology. 2<sup>nd</sup>ed. Baltimore. Williams & Wilkins 1998; p. 1317.
15. Rastelli GC, Kirklin JW, Titus JL. Anatomic observations on complete form of persistent common atrioventricular canal with special reference to atrioventricular valves. Mayo Clin Proc 1966; 4:296.
16. Perloff JK, Clinical Recognition of Congenital Heart Disease. 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia: W B Saunders 1994, p. 137.
17. Hanrath P. Erworbene Herzklappenfehler aus: Erdmann E, Riecker G: Klinische Kardiologie, Springer Verlag, 4. Auflage 1996.
18. Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone Formation and Inflammation in Cardiac Valves. Circulation 2001; 103:1522-28
19. Ryan T. Congenital Heart Disease. In: Feigenbaum H (ed.). Echocardiography . 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1994; p. 368.
20. Deetjen P, Speckmann EJ. Physiologie, Urban und Schwarzenberg Verlag, 2. Auflage 1998.
21. Horstkotte D, Loogen F, et al. Erworbene Herzklappenfehler. Urban & Fischer Verlag, 1. Auflage, 1987.
22. Freeman VR, Otto CM. Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease-Pathogenesis, Disease Progression and Treatment Strategies. Circulation 2005; 111: 3316-3326.
23. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R, Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. J Am Coll Cardiol 1993;21:1220-5
24. Shiina A. Seward JB, Edwards WD, Hagler DJ, Tajik AJ. Two dimensional echocardiographic spectrum of Ebstein's Anomalie: Detailed anatomic assessment. Am Cardiol 1984; 3:356
25. Prêtre R, Kadner A, Dave H, Bettex D, Genoni M, Tricuspidisation of the aortic valve with creation of a crown-like anulus is able to restore a normal valve function in bicuspid aortic valves. Eur J Cardiothoracic Surg 2006; 29: 1001-1006
26. Silka MJ. Double-Outlet Ventricles, In: The Science and Practice of Pediatric Cardiology. 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1998; pp. 1505-23
27. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS, Association of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. N Engl J Med 1999; 341:142-7

28. Erdmann E. , Klinische Kardiologie, Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße, 7.Auflage, Springer Verlag 2008; 408-423
29. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients of with valvular heart disease: a report ofthe American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2006; 48:e1-148
30. Totaro P, Degno N, Zaidi a, et al. Carpentier- Edwards PERIMOUNT Magna bioprosthesis: a stented valve with stentless performance? J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130:1668-74
31. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons, Bonow RO, CarabelloBA, Kanu C et al. (2006) ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with vascular heart disease : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society or Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. Circulation 2006; 114: 84-231
32. Chang S, Clemens S, Chang J. Aortic stenosis: echocardiographic cusp separation and surgical description of aortic valve in 22 patients. Am J Cardiol 1977; 39:499-504
33. Burstow DJ, Nishimura RA, Bailey KR, Holmes DR, Sequard JB, Tajik AJ, Continous-wave Doppler echocardiographic measurements of prosthetic valve gradients: A simultaneous Doppler-catheter correlative study. Circulation 1989; 80:504-14
34. Otto CM, Burwash IG, Legget ME et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical echocardiographic and exercise predictors of outcome. Circulation 1997; 95: 2262-70
35. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J et al; Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (2007) Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28: 230-268
36. Weyman AE, Feigenbaum H, Dillon JC, Chang S. Cross sectional echocardiography in assessing the severity of valvular aortic stenosis. Circulation 1975; 52:828-34

37. Currie P, Seward JB, Reeder GS et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis. A simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation* 1985; 71:1162-9
38. Rodrigo FA, Estimation of valve area and "valvular-resistance". *Am Heart J* 1953;45:1-12
39. Otto CM. Valvular heart disease. WB Saunders 1999
40. Botzenhardt F, Eichinger WB, Bleiziffer S, et al. Hemodynamic comparison of bioprostheses for complete supra-annular position in patients with small aortic annulus. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:2054-60
41. Bermejo, Odreman R, Feijoo J et al. Clinical efficacy of Dopplerechocardiographic indices of aortic valve stenosis: a comparative test-based analysis of outcome. *J Am Cardiol* 2003;41:142-51
42. Botzenhardt F, Eichinger WB, Guenzinger R, et al. Hemodynamic performance and incidence of patient-prosthesis mismatch of the complete supraannular Perimount Magna bioprosthesis in the aortic position. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53:226-30
43. Dalmau MJ, Gonzalez-Santos JM, Lopez-Rodriguez J, et al. One year hemodynamic performance of the Perimount Magna pericardial xenograft and the Medtronic Mosaic bioprosthesis in the aortic position: a prospective randomized study. *Int Cardio Thorac Surg* 2007; 6:345-9
44. Galan A, Zoghbi WA, Quinones A, Determination of severity of valvular aortic stenosis by Doppler echocardiography and relation to findings of clinical outcome and agreement with hemodynamic measurements determined at cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 1991;67:1007-12
45. Dalmau MJ, Gonzalez-Santos JM, Lopez-Rodriguez J, et al. The Carpentier-Edwards Perimount Magna aortic xenograft: a new design with an improved hemodynamic performance. *Int Cardio Thorac Surg* 2006; 5:263-7
46. Cannon JD, Zile MR, Crawford FA, Carabello BA, Aortic valve resistance as an adjunct to the Gorlin formula in assessing the severity of aortic stenosis in symptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1517-23
47. Holen J, Waag RC, Gramiak R., Doppler ultrasound in aortic stenosis: in vitro-studies of pressure gradient determination. *Ultrasound Med Biol* 1987; 13:321-8
48. Banbury MK, Cosgrove DM, Thomas JD, et al. Hemodynamic stability during during 17 years of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:1460-5

49. Rahimtoola SH. The problem of Valve Prosthesis Patient Mismatch. *Circulation* 1978; 58: 20-24
50. Smith MD, Dawson PL, Elion JL et al. Correlation of continuous wave Doppler velocities with cardiac catheterization gradients: An experimental model of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1985;6: 1306-14
51. Wagner IM, Eichinger WB, Bleiziffer S, et al. Influence of completely supra-annular placement of bioprosthesis on exercise hemodynamics in patients with a small aortic annulus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133:1234-41
52. Aupart MR, Mirza A, Meurisse YA, et al. Perimount pericardial bioprosthesis for aortic calcified stenosis: 18-year experience with 1,113 patients. *J. Heart Valve Dis* 2006; 15:768-76
53. Vrandecic M, Gontijo Filho B, Fantini F et al. Use of bovine pericardial tissue for aortic valve and aortic root replacement: long term results. *J Heart Valve Dis* 1998; 7:195-201
54. Blais C, Dumesnil JC, Baillot R, Simard S, Pibarot P. Impact of valve-prosthesis mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. *Circulation* 2003, 108: 983-988
55. Vannan MA, Sarkar K, Assessment of mechanical aortic valve prosthesis by means of Doppler echocardiography: what to measure and why? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 317-320
56. Sprigings DC, Chambers JB, Cochrane T, Allen J, Jackson G. Ventricular stroke work loss. Validation of a method of quantifying the severity of aortic stenosis and derivation of an orifice formula. *J Am Cardiol* 1990;16:1608-14
57. Voelker W, Reul H, Nienhaus G, Stelzer T et al. Comparison of Valvular Resistance; Stroke Work Loss and Gorlin Valve Area for Quantification of Aortic Stenosis. *Circulation* 1995; 91:1196-1204
58. Zoghbi WA, Galan A, Quinones MA, Accurate assessment of aortic stenosis severity by Doppler echocardiography independent of aortic jet velocity. *Am Heart J* 1988;116:855-63
59. Ford LE, Feldman T, Chiu YC, Carrol JD, Hemodynamic resistance as a measure of functional impairment in aortic valvular stenosis. *Circulation Res* 1990;66:1-7
60. Gardner SC, Grunwald GK, Rumfeld JS, Cleveland JC Jr, Schooley LM, Gao D, Grover FL, McDonald GO, Shroyer AL. Comparison of short term mortality risk

- factors for valve replacement versus coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 549-56
61. Pibarot P, Dumesnil J G. Prosthesis-Patient Mismatch: definition, clinical impact and prevention. *Heart* 2006; 92: 1022-1029.
  62. Gerosa G, Tarzia V, Rizzoli G, Bottio T. Small aortic annulus: The hydrodynamic performances of five commercially available tissue valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:1058-1064
  63. Borel ML, Amaral A, Bezon E, Mondine P, Barra JA, Bosch J, Blanc JJ, Mansourati J. Evaluation of postoperative Mortality and Quality of Life of Patients over 75 years of age after valve replacement for aortic stenosis. Report of 110 cases. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003; 96:967-972
  64. Burwash I. G., A. S. Pearlman, Kraft C. D., Myake-Hull N. L., Healy C. M. Otto, Flow dependence of measures of aortic stenosis severity during exercise. *J AM Coll Cardiol* 1994; 24:1342-1350
  65. Rao V, Jamieson W, Ivanov J, Armstrong S, David T. Prosthesis-Patient Mismatch Affects Survival After Aortic Valve Replacement. *Circulation* 2001; 2:III-5-III-9.
  66. Demirag M, Kirali K, Omeroglu SN, Mansuroglu D, Akinci E, Ipek G, Berki T, Gurbuz A, Isik O, Yakut C. Mechanical versus biological valve prosthesis in the mitral position: a ten year follow-up of St. Jude Medical and Biocor Valves. *J Heart Valve Dis* 2001; 10: 78-83
  67. Borger MA, Nete AF, Maganti M, et al. Carpentier-Edwards Perimount Magna valve versus Medtronic Hancock II: a matched hemodynamic comparison. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:2054-9
  68. Blais C, Pibarot P, Dumesnil JG, Garcia D, Chen D, Durand LG, Comparison of valve resistance with effective orifice area regarding flow dependence. *Am J Cardiol* 2001;88:45-52
  69. Lillehei CW, Gott VL, DeWall RA, Varco RL. The surgical treatment of stenotic or regurgitant lesions of the mitral and aortic valves by direct vision utilizing a pump oxygenator. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1958; 35:154-191
  70. Tasca G, Mhagna Z, Perotti S, Centurini PB, Sabatini T, Amaducci A, Brunelli F, Cirillo M, Pibarot P. Impact of Prosthesis-Patient Mismatch on Cardiac Events and Midterm Mortality After Aortic Valve Replacement in Patients with Pure Aortic Stenosis. *Circulation* 2006; 113:570-576.

71. Wooler GH, Nixon PGF, Grimshaw VA, Watson DA. Experiences with the repair of mitral valve in mitral valve incompetence. *Thorax* 1962; 17: 49-57
72. Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, Lefimine AA, Gupta SK, Lunzer S. Partial and complete prosthesis in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960;40:744-762. Starr A, Edwards ML. Mitral replacement: a clinical experience with a ball valve prosthesis. *Ann Surg* 1961; 154:726-740.
73. Niederberger J, Schima H, Maurer H, Baumgardner H. Importance of Pressure Recovery for Assessment of Aortic Stenosis by Doppler Ultrasound. *Circulation* 1996, 94:1934-1940
74. Walther T, A Schubert, V Falk, Binner C, Kanev A, Bleiziffer S, Walther C, Doll N, Autschbach R, Mohr FW. Regression of left ventricular hypertrophy after surgical therapy for aortic stenosis is associated with changes in extracellular matrix gene expression. *Circulation* 2001; 104: 1-54-58
75. Hufnagel Ca. Aortic plastic valvular prosthesis. *Bull Georgetown Univ M Center* 1951;4:128-130
76. Gonzalez-JuanateyJR, Garca-Acuna JM, Fernandez MV, Cendon AA, Fuentes VC, Garcia-Bengoechea JB, De la Pena MG. Influence of the size of aortic valve prosthesis of hemodynamics and change in left ventricular mass: Implications for the surgical management of aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:273-280
77. Bermejo J, Odreman R, Feijoo J et al. Clinical efficacy of Doppler-echocardiographic indices of aortic valve-stenosis: a comparative test-based analysis of outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003, 41:142-151
78. Voelker W, Koch D, Flachskampf FA et. al. A structured report data set for documentation of echocardiographic studies – Update 2004. *Z Kardiol* 2004; 93:987-1004
79. Carpentier-Edwards PERIMOUNT aortic pericardial bioprosthesis 20-year results. Data on file at Edwards Lifesciences 2003
80. Voelker W, Reul H, Nienhaus G et al. Comparison of valvular resistance, stroke work loss, and Gorlin valve area for quantification of aortic stenosis - An in-vitro study in a pulsatile aortic flow model . *Circulation* 1995;95:1196-204
81. Mohty-Echahidi D, Malouf J F, Girard SE, Schaff HV, Grill DE, Enriquez-Sarano ME, Miller FA. Impact of Prosthesis-Patient Mismatch on Long-Term Survival in Patients with Small St Jude Medical Mechanical Prosthesis in the Aortic Position. *Circulation* 2006; 113:420-426

82. Botzenhardt F, Eichinger WB, Guenzinger R, Bleiziffer S, Wagner I, Bauernschmitt R, Lange R. Hemodynamic performance and incidence of patient-prosthesis mismatch of the complete supraannular perimount magna bioprosthesis in the aortic position. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 53(4):226-30.
83. Borger MA, Nette AF, Maganti M, Feindel CM. Carpentier-Edwards Perimount Magna valve versus Medtronic Hancock II: a matched hemodynamic comparison *Ann Thorac Surg.* 2007;83(6):2054-8.
84. Opening and closing kinematics of fresh and calcified aortic valve prostheses: an in vitro study. Bakhtiary F, Dzemali O, Steinseiffer U, Schmitz C, Glasmacher B, Moritz A, Kleine P. Opening and closing kinematics of fresh and calcified aortic valve prostheses: an in vitro study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(3):657-62.
85. Bakhtiary F, Dzemali O, Steinseiffer U, Schmitz C, Glasmacher B, Moritz A, Kleine P. Hydrodynamic comparison of biological prostheses during progressive valve calcification in a simulated exercise situation. An in vitro study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Nov;34(5):960-3. Epub 2008 Sep 6.
86. One Year Outcomes of Cohort 1 in the Edwards Sapien Aortic Bioprosthesis European Outcome (Source) Registry: The European Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation Using the Edwards Sapien Valve. Thomas M, Schymik G, Walther RR, Himbert D, Lefevre T, Treede H, Eggebrecht H, Rubino P, Colombo A, Lange R, Schwarz RR, Wendler O. Kings Health Partners, London UK. *Circulation* July 2011
87. The complete supraannular concept: in vivo hemodynamics of bovine and porcine aortic bioprosthesis. Ruzicka DJ, Hettich I, Hutter A, Bleiziffer s, Badiu CC, Bauernschmitt R, Lange R, Eichinger WB. Department for Cardiovascular Surgery, German Heart Center, Munich, Germany. *Circulation* 2009; 120 (11 Suppl.) 139-45
88. Comparison of the effects of aortic valve replacement using 10-mm Carpentier-Edwards Perimount bioprosthesis and 19-mm Medtronic Mosaic bioprosthesis. Tanigawa K, eishi K, Yamachika s, Hashizume K, Tada s, Yamane K, Izumi K, Takai H, Miura T, Nakaji S. *Cardiovascular Surgery, Nagasaki School of Medicine, Nagasaki, Japan. Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 14:81-7
89. Influence of completely supra-annular placement of bioprosthesis on exercise hemodynamics in patients with small aortic annulus. Wagner IM, Eichinger WB, Bleiziffer S, Botzenhardt F, Gebauer I, Guenzinger R, Bauernschmitt R, Lange R. German Heart Center Munich, Clinic of Cardiovascular Surgery, Munich, Germany. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133:1234-41

90. Transcatheter aorticvalve implantation in patients with severe aortic stenosis and small annulus. Kalavrouziotis D, Rodes-Cabau J, Bagur R, Doyle D, De Larochelierre R, Pibarot P, Dumont E. J Am Coll Cardiol. 2011, 58:1016-24
91. One-Year Outcoms of Cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: The European Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation Using the Edwards Sapien Valve. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefevre T, Treede H, Eggebrecht H, Rubino P, Colombo A, Lange R, Schwarz RR, Wendler O. Circulation 2011; 124:425-33. Epub 2011 Jul 11.
92. Innovations in aortic valve surgery.L. Conradi, H. Treede, H. Reichenspurner. Clin Res Cardiol Suppl 2009:108-117
93. R Development Core Team (2010). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL (<http://www.R-project.org/>)
94. OCEBM Table of Evidence Working Group. “The Oxford 2011 Table of Evidence”. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>)
95. Daten erhältlich bei Edwards Lifesciences RD784, RD 795, RD 597, RD 127 und RD 128.
96. Chen W, Schoen FJ, Levy RJ. Mechanism of efficacy of 2-amino oleic acid for inhibition of calcification of glutaraldehyde-protreated porcine bioprosthetic heart valves. 1994;90(1):323-9.
97. Southern LJ, et al. Glutaraldehyde – indeed cross-links: a study of model compounds and commercial bioprosthetic valves. J Heart Valve Dis 2000;9:241-8.
98. Schoen F, et al. Calcification of Tissue Heart Valve Substitutes. Progress Toward Understanding and Prevention. Ann Thorac Surg 2005; 79:1072-80
99. Cunanan CM, et al. Tissue Characterization and Calcification Potential of Commercial Bioprosthetic Heart Valves. Ann Thorac Surg 2001; 71(5 Suppl):5417-21
100. Cohen G. Are stentless valves hemodynamically superior to stented valves? A prospective randomized trial. Ann Thorac Surg 2002; 73:767-78
101. Grabenwöger M, et al. Impact of Glutaraldehyde on Calcification of Pericardial Bioprosthetic Heart Valve Material. Ann Thorac Surg 1996; 62:772-7
102. Zilla P, et al. High glutaraldehyde concentrations mitigate bioprosthetic root calcification in the sheep model. Ann Thorac Surg 2000; 70:2091-5

103. Bonow RO, 2008 Focused Update on the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. *Circulation* 2008; 118:523-661

## **11. Danksagung**

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. M. Schmoeckel für die hervorragende und zeitnahe Betreuung meines Dissertationsthemas.

Ansonsten möchte ich allen Beteiligten v. a. U. Beutner, PhD für dessen Mithilfe und Geduld während der Fertigstellung meiner Arbeit danken.