

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

Vorstand: Prof. Dr. Christian Hagl

**Die langfristige Haltbarkeit und Klappenintegrität nach isolierter
Implantation von biologischen Aortenklappen-Prothesen bei Patienten
unter 50 Jahren**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Emre Polat

aus

Ulubey (Türkei)

Jahr

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Christian Hagl
Mitberichterstatter:	PD Dr. Philipp Lange PD Dr. Peter Lamm
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Christoph Müller
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL
Tag der mündlichen Prüfung:	29.04.2021

Meinen Eltern & meiner Freundin in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	8
1.1. Historischer Rückblick	8
1.1.1. Mechanische Klappenprothesen	8
1.1.2. Biologische Klappenprothesen.....	10
1.2. Erkrankungen der Aortenklappe.....	11
1.2.1. Aortenklappenstenose	11
1.2.2. Aortenklappeninsuffizienz	15
1.3. Konventionell chirurgischer Aortenklappen-Ersatz	17
1.3.1. Operationstechnik	17
1.3.2. Prothesenwahl	21
1.3.3. Mechanische Klappenprothesen	23
1.3.4. Biologische Klappenprothesen.....	24
2. Zielsetzung	26
3. Material und Methodik	27
3.1. Ethikkommission und Informed Consent.....	27
3.2. Patientenkollektiv	27
3.3. Ein- und Ausschlusskriterien	27
3.4. Zielparameter	28
3.5. Statistische Analyse.....	29
4. Ergebnisse.....	31

4.1.	Baseline-Charakteristika	31
4.2.	Klinische und Diagnostische Nachsorge	32
4.3.	Implantierte Klappenprothesen	33
4.4.	Outcome	35
4.4.1	Gesamte Studienpopulation	35
4.4.2	Re-Operationen	37
4.4.3	Prothesendegenerationen	40
4.5.	Kaplan-Meier Analyse	42
4.6.	Cox-Regression	46
5.	Diskussion.....	47
5.1.	Verkürzte Durabilität bei jüngeren Patienten	47
5.2.	Tendenz zu biologischen Klappen-Prothesen.....	48
5.3.	TAVI-Eingriff	49
5.4.	Risiko bei einer Re-Operation.....	50
5.5.	Neue Prothesengeneration	51
5.6.	Literaturvergleich	54
5.7.	Limitationen	58
6.	Zusammenfassung	59
7.	Literaturverzeichnis	61
8.	Abbildungsverzeichnis	67
9.	Tabellenverzeichnis	69
10.	Danksagung	69
11.	Eidesstaatliche Versicherung.....	70

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappen-Ersatz
AS	Aortenklappenstenose
AVA	Aortic valve area
AVAI	Aortic valve area index
BMI	Body – Mass Index
CE	Carpentier Edwards
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
EACTS	European Association for Cardiothoracic Surgery
EKG	Elektrokardiogramm
EROA	Effective Regurgitation Orifice Area
ESC	European Society for Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
FUP	Follow Up
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
PHT	Pressure Half Time
P_{mean}	Mittlerer Druckgradient
P_{max}	Spitzendruckgradient

PVE	Prosthetic valve endocarditis
SAVR	Surgical aortic valve replacement
SVD	Structural valve deterioration
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
VARC	Valve Academic Research Consortium
V_{max}	Transvalvuläre Strömungsgeschwindigkeit

1. EINLEITUNG

1.1. HISTORISCHER RÜCKBLICK

Vielen Überlieferungen zufolge wird einer der bedeutendsten Chirurgen seiner Zeit, Christian Albert Theodor Billroth (1829 - 1894), mit einem Zitat in Verbindung gebracht, welches sinnbildlich für die anfängliche Zögerlichkeit in der Herzchirurgie gilt [62]. So zitiert Jeger E. (1913) in seinem Werk – „*Die Chirurgie der Blutgefäße und des Herzens*“:

„Wenn man bedenkt, daß Theodor Billroth [...] 13 Jahre vor der ersten erfolgreichen Herznaht – den Vorschlag einer solchen mit der Erklärung zurückwies, ‚ein Chirurg, der eine solche Operation versuchen würde, würde die Achtung seiner Kollegen verlieren [...]‘, so wird man sich sagen müssen, daß es wenig Berechtigung hat, in der Chirurgie irgend welche Dinge ein für allemal als unmöglich zu erklären [...]“¹ [61].

Jahrzehnte später - nach sowohl empirisch-wissenschaftlich als auch technisch geprägten Entwicklungen und Erkenntnissen – ist die historisch begründete Zierlichkeit gewichen und die Herzchirurgie hat sich zu einer nicht wegdenkbaren Fachdisziplin der heutigen Zeit etabliert [63].

1.1.1 MECHANISCHE KLAPPENPROTHESEN

Einen besonders wichtigen Meilenstein in der Historie der Herzklappen-Chirurgie lieferte der Chirurg Charles A. Hufnagel (1916 - 1989) von der Georgetown University, als er im Jahr 1952 ein von ihm selbst konstruiertes Kugel-Ventil in die Aorta descendens implantierte und dadurch bei einem Patienten mit einer Aortenklappen-Insuffizienz eine Reduktion der Regurgitation um 70 % erreichen konnte [1, 8].

Bei dem implantierten Modell handelte es sich um ein künstliches Ventil, bestehend aus einem Ring, an dem ein kleiner Metallkäfig befestigt war, in dem sich wiederum ein Metall- beziehungsweise Silikon-Ball befand. Das vom

¹ Jeger Ernst. 1913. *Die Chirurgie der Blutgefäße und des Herzens*. S. 295

Herzen in die Aorta gepumpte Blut hob den Ball an und öffnete so das Ventil, beim Rückstrom setzte er sich fest auf den Ring und blockierte den weiteren Blutstrom [1, 2].



Später im Jahr 1960 wurde durch Dwight E. Harken (1910 – 1993) erstmals erfolgreich eine sogenannte Kugel - Käfig Prothese (Abbildung 1) zur Behandlung einer Aortenklappen - Insuffizienz in Aortenposition implantiert [8].

Abbildung 1. Kugel-Käfig Prothese aus dem Jahr 1966 [64]

Darauf folgten später konvex-konkave Kippscheibenklappen (Abbildung 2), entwickelt von Viking Björk (1918 – 2009) und Don Shiley (1920 – 2010). Das erste Modell hatte einen Öffnungswinkel von 60° und war zwischen 1969 und 1986 auf dem Markt. Das Nachfolgemodell mit nur einem Bügel, verbessertem Käfig-Design und einem Öffnungswinkel von 70° war seit 1982 verfügbar [8].



Abbildung 2. Kippscheibenklappen-Prothese entwickelt nach dem Jahr 1969 [65]

Im Jahre 1977 wurde daraufhin von der Firma St. Jude Medical das erste Modell einer zentral öffnenden Doppelflügelklappe mit einem Öffnungswinkel von 85° entwickelt [3].

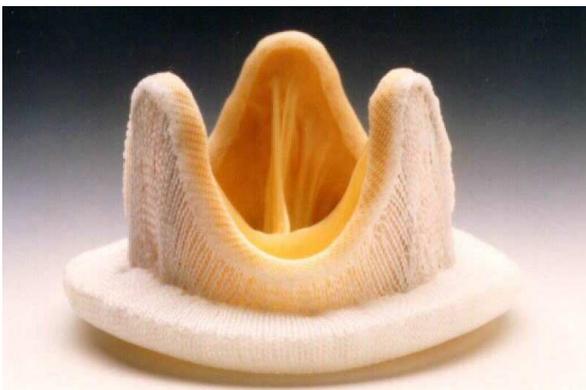
1.1.2 BIOLOGISCHE KLAPPENPROTHESEN

Im Jahre 1962 verwendete Donald N. Ross (1922 – 2014) erstmals einen tiefgefrorenen, in antibiotischer Lösung konservierten Homograft in Aortenposition. Später verwendete Ross auch die körpereigene Pulmonalklappe zur Implantation in Aortenposition [4]. Auf der Suche nach besserem Prothesenmaterial, begann im gleichen Jahr der schwedische Chirurg Åke Senning (1915 – 2000) mit dem Ersatz von Aortenklappen durch einen autologen Fascia-lata Streifen, aufgenäht auf einen Ring [5].

Später im Jahr 1971 versuchte Luiz Boro Puig eine Herzklappe aus dem Gewebe der Dura mater zu konstruieren, aufgenäht auf einen textilbezogenen Stahlring, jedoch waren die Ergebnisse aufgrund von Segeleinrissen eher ungenügend [6].

Im selben Jahr implantierte Marian Ionescu aus England erstmalig Prothesen aus heterologem Rinderperikard, welche sich jedoch in dieser Form kaum als haltbar erwiesen [7].

Carlos G. Duran (1932 – 2017) und Alfred J. Gunning (1918 – 2011) forschten bereits 1964 in Oxford an Konservierungsmittel und implantierten die erste gerüstgestützte Schweineklappenprothese – zunächst mit Quecksilbersalz, später ab dem Jahr 1968 mit Formaldehyd und Glutaraldehyd konserviert [8].



Darauf aufbauend, entwickelte Alain Carpentier mit Miles L. Edwards (1939 – 2016) eigene biologische Herzklappen (Abbildung 3) zum kommerziellen Vertrieb, die im Verlauf bahnbrechende Ergebnisse liefern sollten [8].

Abbildung 3. Carpentier Edwards Duralex Prothese aus porcine Gewebe (1991) [66]

1.2. ERKRANKUNGEN DER AORTENKLAPPE

Bei Erkrankungen der Aortenklappe unterscheidet man die Aortenklappenstenose (AS), die Aortenklappeninsuffizienz (AI) und die Kombination beider Pathologien, wobei sich klinisch typischerweise eine der beiden Grundformen als führend darstellt [8].

1.2.1. AORTENKLAPPENSTENOSE

Epidemiologie: Die Aortenklappenstenose stellt heutzutage nach der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzerkrankung die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung der Weltbevölkerung dar. Es handelt sich außerdem um die häufigste Herzklappenerkrankung in industrialisierten Ländern und in Europa [9].

Ätiologie: Grundlegend unterscheidet man die angeborene und die erworbene Aortenklappenstenose.

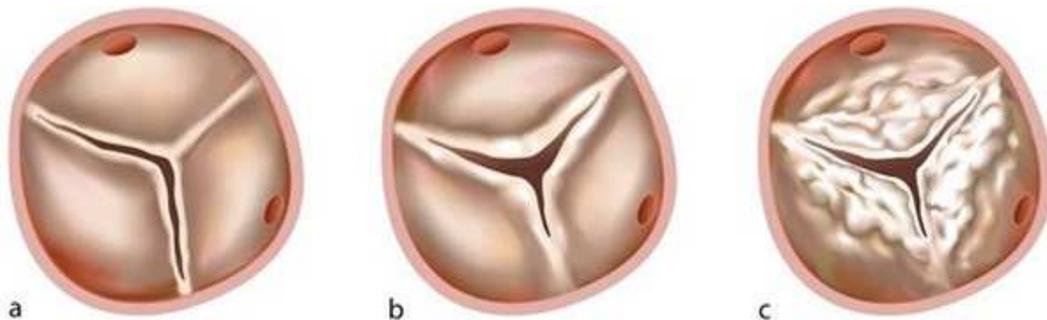


Abbildung 4. Schematische Darstellung der häufigsten Malformationen der Aortenklappe: A) bikuspidale Aortenklappe (Typ I R/L nach Sievers), B) post-rheumatische Aortenklappe, C) degenerativ-kalzifizierte Aortenklappe [67]

- die kongenitale Form lässt sich nach der anatomischen Lokalisation der Stenose in drei Typen (supra-avalvulär, valvulär und subvalvulär) unterscheiden. Hervorzuheben ist die valvuläre bikuspidale Form (Abbildung 4 A), welche mit einer Häufigkeit von bis zu 1% in der Weltbevölkerung eine der häufigsten angeborenen Herzfehler darstellt (10). Bikuspidale Aortenklappen neigen dazu wesentlich schneller zu degenerieren als trikuspidale Aortenklappen und rufen eher kardiale Symptome hervor [9]

- die post rheumatische Form (Abbildung 4 B) ist als eine Unterform der erworbenen Aortenklappenstenose zu betrachten, sie tritt meistens zwischen dem 40. – 60. Lebensjahr als Folgeerscheinung des rheumatischen Fiebers auf, wobei durch die heutigen antibiotischen Therapiemöglichkeiten von Streptokokken-Infektionen, die Inzidenz deutlich abgenommen hat und in westlichen Industrieländern lediglich eine marginale Rolle spielt. Morphologisch kommt es aufgrund von Inflammationsprozessen zur fibrotischen Umstrukturierung des Klappengewebes, zur Verschmelzung der Kommissuren und sekundären Verkalkung. Die anatomisch nahe gelegene Mitralklappe ist oftmals mitbetroffen [11,12]
- die degenerative Form (Abbildung 4 C) ist die am häufigsten auftretende Variante der Aortenklappenstenose. Hierbei kommt es durch Lipidablagerungen (Low-Density Lipoproteine und Lipoprotein a) zu Inflammationsprozessen, welches wiederum über verschiedene Signalwege die Gewebekalkifizierung weiter vorantreibt. Die Kalkeinlagerungen führen letztendlich zu einer verminderten Segelbeweglichkeit, ohne Verklebung der Kommissuren [13-15]

Operationsindikation: Die aktuell gültigen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) befassen sich sehr detailliert mit der Indikationsstellung zur Intervention bei der Aortenklappenstenose, wobei hier zwischen der TAVI-Prozedur (Transkatheter Aortenklappen-Implantation) und der SAVR-Prozedur (konventionell chirurgischer Aortenklappen-Ersatz) unterschieden wird [16]. In Tabelle 1 werden die Indikationen zum konventionell chirurgischen Aortenklappen-Ersatz (SAVR) und kathetergestützten Aortenklappen-Ersatz (TAVI) dargestellt:

Tabelle 1. Operations-/Interventionsindikationen bei der Aortenklappenstenose (adaptiert aus ESC/EACTS Guidelines for management of valvular heart disease 2017) [16]

Indikationen zur Intervention bei Aortenstenose und Empfehlungen zur Wahl der Interventionsmodalität		
Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
a) Symptomatische Aortenstenose		
Die Intervention ist indiziert bei symptomatischen Patienten mit schwerer high-gradient Aortenstenose (mittlerer Druckgradient ≥ 40 mmHg oder Spitzen-Flussgeschwindigkeit $\geq 4,0$ m/s).	I	B
Die Intervention ist indiziert bei symptomatischen Patienten mit schwerer low-flow, low-gradient (< 40 mmHg) Aortenstenose mit reduzierter Ejektionsfraktion und Nachweis einer Flussreserve (kontraktile Reserve) unter Ausschluss einer pseudoschweren Aortenstenose.	I	C
Die Intervention sollte bei symptomatischen Patienten mit low-flow, low-gradient (< 40 mmHg) Aortenstenose mit normaler Ejektionsfraktion nach sorgfältiger Bestätigung der schweren Aortenstenose ^a (siehe Abbildung 2 und Tabelle 6) erwogen werden.	Ila	C
Die Intervention sollte bei symptomatischen Patienten mit low-flow, low-gradient Aortenstenose und reduzierter Ejektionsfraktion ohne Flussreserve (kontraktile Reserve) erwogen werden, insbesondere wenn der CT-Calcium-Score eine schwere Aortenstenose bestätigt.	Ila	C
Bei Patienten mit schweren Begleiterkrankungen sollte die Intervention nicht durchgeführt werden, wenn davon keine Verbesserung der Lebensqualität oder des Überlebens zu erwarten ist.	III	C
b) Wahl der Intervention bei symptomatischer Aortenstenose		
Aortenklappeninterventionen sollten nur in Zentren mit sowohl kardiologischer als auch herzchirurgischer Abteilung vor Ort, und mit strukturierter Zusammenarbeit zwischen beiden, einschließlich eines Herzteams (Herzklappen-Zentren), durchgeführt werden.	I	C
Die Wahl der Intervention muss anhand einer sorgfältigen individuellen Evaluation der technischen Eignung sowie der Abwägung von Nutzen und Risiken jeder Modalität erfolgen (zu berücksichtigende Aspekte sind in Tabelle 7 aufgelistet). Darüber hinaus müssen die lokal verfügbare Expertise und Ergebnisse für die betreffende Intervention berücksichtigt werden.	I	C
Ein chirurgischer Aortenklappenersatz (SAVR) wird empfohlen bei Patienten mit niedrigem Operationsrisiko (STS oder EuroSCORE II $< 4\%$ oder logistischer EuroSCORE I $< 10\%$ ^b und keine anderen, in diesen Scores nicht enthaltene Risikofaktoren, wie Gebrechlichkeit, Porzellanaorta, Folgeschäden von Thoraxbestrahlung).	I	B

Indikationen zur Intervention bei Aortenstenose und Empfehlungen zur Wahl der Interventionsmodalität (fortgesetzt)		
Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Eine TAVI wird empfohlen bei Patienten, die nach Einschätzung durch das Herzteam für ein SAVR nicht geeignet sind.	I	B
Bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko (STS oder EuroSCORE II $\geq 4\%$ oder logistischer EuroSCORE I $\geq 10\%$ ^b oder in diesen Scores nicht enthaltene Risikofaktoren wie Gebrechlichkeit, Porzellanaorta, Folgeschäden von Thoraxbestrahlung), sollte die Entscheidung zwischen SAVR und TAVI vom Herzteam getroffen werden, entsprechend der individuellen Patientencharakteristika (siehe Tabelle 7), wobei TAVI bei älteren Patienten, die für einen transfemorale Zugang geeignet sind, zu bevorzugen ist.	I	B
Eine Ballonvalvuloplastie kann als Überbrückung zu SAVR oder TAVI erwogen werden bei hämodynamisch instabilen Patienten oder Patienten mit symptomatischer schwerer Aortenstenose, die dringlich einer größeren nicht-kardialen Operation bedürfen.	IIb	C
Eine Ballonvalvuloplastie kann als diagnostische Maßnahme erwogen werden bei Patienten mit schwerer Aortenstenose und anderen möglichen Ursachen der Symptome (z. B. Lungenerkrankung) und bei Patienten mit schwerer myokardialer Dysfunktion, prärenalem Nierenversagen oder anderen Organausfällen, die mit Ballonvalvulotomie umkehrbar sein könnten, sofern in Zentren durchgeführt, die auf eine TAVI eskalieren können.	IIb	C
c) Asymptomatische Patienten mit schwerer Aortenstenose (bezieht sich nur auf Patienten, die für chirurgischen Klappenersatz in Frage kommen!)		
Ein SAVR ist indiziert bei asymptomatischen Patienten mit schwerer Aortenstenose und systolischer LV-Dysfunktion (LVEF $< 50\%$), die keine andere Ursache hat.	I	C
Ein SAVR ist indiziert bei asymptomatischen Patienten mit schwerer Aortenstenose und pathologischem Belastungstest, der eindeutig mit der Aortenstenose zusammenhängende Belastungssymptome zeigt.	I	C
Ein SAVR sollte erwogen werden bei asymptomatischen Patienten mit schwerer Aortenstenose und pathologischem Belastungstest, der einen Abfall des Blutdrucks unter den Ausgangswert zeigt.	IIa	C
Ein SAVR sollte bei asymptomatischen Patienten mit normaler Ejektionsfraktion und keiner der o.g. Auffälligkeiten im Belastungstest erwogen werden, wenn das Operationsrisiko niedrig ist und einer der folgenden Befunde vorhanden ist: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Sehr schwere Aortenstenose definiert durch $V_{\max} > 5,5$ m/s ➤ Schwere Klappenverkalkung und eine jährliche Progression der V_{\max} um $\geq 0,3$ m/s ➤ Deutlich erhöhte BNP-Spiegel (> 3-fach über für Alter und Geschlecht korrigierten Normbereich), bestätigt in wiederholten Messungen und ohne andere Erklärung ➤ Schwere pulmonale Hypertonie (systolischer pulmonalarterieller Druck in Ruhe > 60 mmHg bestätigt durch invasive Messung) ohne andere Erklärung. 	IIa	C
d) Begleitende Aortenklappenoperation zum Zeitpunkt einer anderen Herzoperation oder Operation an der Aorta ascendens		
Ein SAVR ist indiziert bei Patienten mit schwerer Aortenstenose, die sich einer ACB-OP oder einer Operation der Aorta ascendens oder einer anderen Klappe unterziehen.	I	C
Ein SAVR sollte bei Patienten mit moderater Aortenstenose ^c erwogen werden, die sich einer ACB-OP oder einer Operation der Aorta ascendens oder einer anderen Klappe unterziehen, nach Entscheidung durch das Herzteam.	IIa	C

1.2.2. AORTENKLAPPENINSUFFIZIENZ

Epidemiologie: Eine behandlungsbedürftige Aortenklappeninsuffizienz (AI) tritt deutlich seltener auf als eine Aortenklappenstenose. Männer sind tendenziell häufiger betroffen als Frauen, wobei eine isolierte Aortenklappeninsuffizienz etwa 20% aller Aortenklappen-Operationen in Deutschland ausmacht [17].

Ätiologie: Es werden pathologische Veränderungen der Klappensegel und der Aortenwurzel sowie kombinierte Formen unterschieden [17].

- zu den häufigsten Ursachen zählen die kalzifizierende Degeneration der Taschenregel im Alter, die kongenitalen bi-/unikuspiden Klappenformen, die infektiöse Endokarditis und post rheumatische Veränderungen.
- Aneurysmatische Veränderungen der Aortenwurzel, der Aorta ascendens oder des Sinus valsalva, sowie die akute Aortendissektion Typ - A
- Genetische Erkrankungen wie Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom, Osteogenesis imperfecta
- Aortitis (Takayasu-Arteritis, ankylosierende Spondylitis, Lupus erythematodes, Syphilis)

Operationsindikation: Da die AI sehr häufig mit einer aortalen Ektasie oder einer aneurysmatischen Veränderung in Erscheinung tritt, können sowohl das Ausmaß der Klappeninsuffizienz als auch der aortale Durchmesser unabhängig voneinander der entscheidende Faktor für die Indikationsstellung zur operativen Sanierung sein [17, 18].

Hierfür wurden im Jahr 2017 gemeinsam von der European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS) und der European Society of Cardiology (ESC) aktualisierte Leitlinien für valvuläre und aortale Erkrankungen (Tabelle 1) präsentiert, welche eine Hilfe in der Entscheidungsfindung bieten sollen. Die wichtigste Operationsindikation bei einer hochgradigen AI ist das Vorhandensein von Symptomen wie Belastungsdyspnoe bis hin zur kardialen Dekompensation, eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion

(LVEF) unter 50% oder ein linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD) von mindestens 50 mm. Ein Aneurysma der Aorta ascendens mit einem Diameter über 55 mm stellt ebenso eine Indikation zur Operation dar. Bei zusätzlichem Vorliegen einer bikuspiden Aortenklappe mit Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie beträgt der Richtwert für den aortalen Diameter bereits 50 mm. Im Falle einer genetischen Bindegewebserkrankung wie etwa das Vorliegen eines Marfan-Syndroms wird eine Operation bereits ab einem aortalen Diameter von 45 mm empfohlen [17, 18].

Table 2. Operationsindikationen bei Aortenklappeninsuffizienzen (adaptiert aus ESC/EACTS Guidelines for management of valvular heart disease 2017) [17,18]

	Klasse/ Level
A. Schwere Aortenklappeninsuffizienz	
Symptomatischer Patient	I/B
Symptomfreier Patient mit LVEF in Ruhe $\leq 50\%$	I/B
Bei ACBP, Operation der Aorta ascendens oder anderer Klappenoperationen	I/C
Empfehlung zur Diskussion im Heart Team bei rekonstruierbarer Klappe	I/C
Symptomfreier Patient mit schwerer linksventrikulärer Dilatation	IIa/B
– LVEDD >70 mm	
– LVESD >50 mm bzw. >25 mm/m ² KOF	
B. Aortenwurzelaneurysma/Aszendensaneurysma unabhängig vom Grad der Aortenklappeninsuffizienz	
Rekonstruktion mithilfe der Reimplantations- oder Remodeling-Technik mit Anuloplastie empfohlen	I/C
– bei jungen Patienten mit trikuspider Klappe	
– durch einen erfahrenen Operateur	
Patienten mit Marfan-Syndrom und Aortenwurzelaneurysma, wenn der Durchmesser der Aorta ascendens ≥ 50 mm beträgt	I/C
Patienten mit Aortenwurzelaneurysma, wenn Durchmesser der Aorta	IIa/C
– ≥ 45 mm	Bei Patienten mit Marfan-Syndrom und mit zusätzlichen Risikofaktoren ^a Bei Patienten mit <i>TGFBR-1</i> - oder <i>TGFBR-2</i> -Mutation (einschließlich Loeys-Dietz-Syndrom)
– ≥ 50 mm	Bei bikuspider Aortenklappe mit zusätzlichen Risikofaktoren ^a oder Aortenkoarktation
– ≥ 55 mm	Bei allen anderen Patienten
Falls die Operationsindikation primär die Aortenklappe betrifft, sollte ein Wurzelersatz bei einem maximalen Durchmesser der Aorta ascendens ≥ 45 mm (v. a. bei bikuspider Klappe) durchgeführt werden	IIa/C

^aPositive Familienanamnese, hochgradige Aorten-/Mitralklappeninsuffizienz, Kinderwunsch, arterieller Hypertonie, Größenprogredienz der Aorta >3 mm/Jahr

ACBP aortokoronare Bypass-Operation, LVEDD „left ventricular end-diastolic diameter“, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVESD „left ventricular end-systolic diameter“, TGFBR „transforming growth factor- β receptor“

1.3. KONVENTIONELL CHIRURGISCHER AORTENKLAPPEN-ERSATZ

Der isolierte chirurgische Aortenklappen-Ersatz (AKE) stellt in Deutschland, hinter der aorto-koronaren Bypass-Operation ($n = 33\,999$, Jahr 2018), nach wie vor den zweithäufigsten durchgeführten kardiochirurgischen Eingriff dar ($n = 9\,829$, Jahr 2018), wenn auch zuletzt mit abfallender Tendenz (siehe Abbildung 5) [19].

Aortic valve surgery

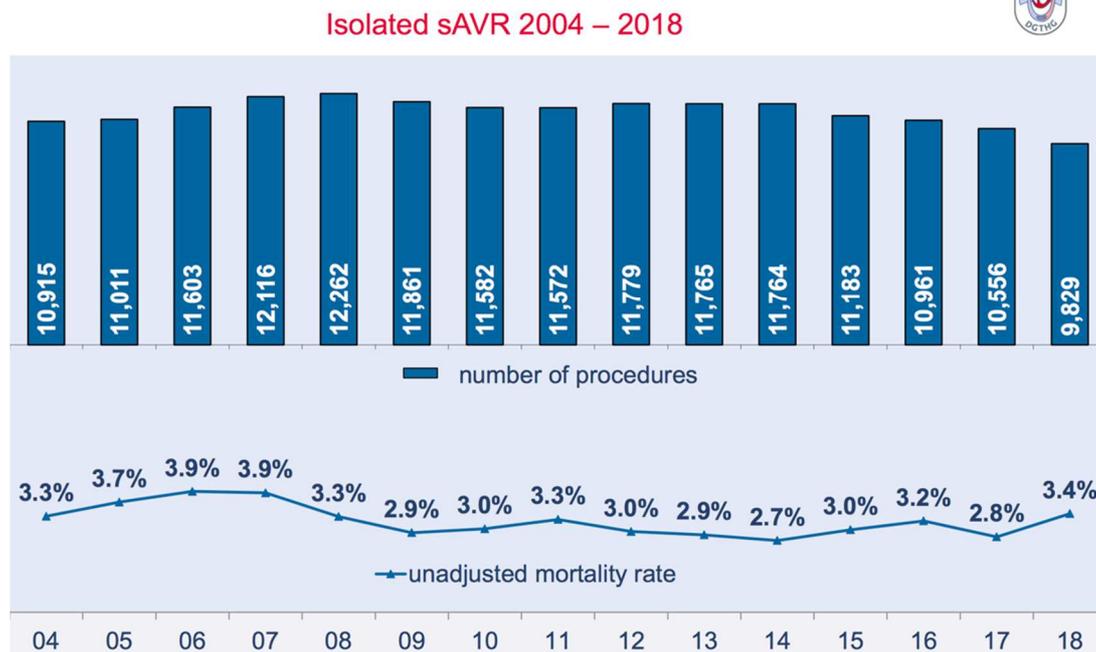


Abbildung 5. Absolute Anzahl der in Deutschland durchgeführten isolierten chirurgischen Aortenklappen-Ersatz Operation im Zeitraum von Jahr 2004 bis 2018 mit der dazugehörigen nicht-angepassten Mortalitätsrate [19]

1.3.1. OPERATIONSTECHNIK

Im Folgenden wird die Prozedur des isolierten chirurgischen Aortenklappen-Ersatzes genauer beschrieben:

Der Eingriff wird in Intubationsnarkose unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Nach anästhesiologischer Vorbereitung des Patienten mit einem vier- bis fünflumigen zentralvenösen Verweilkatheter und eines arteriellen Katheters zur kontinuierlichen invasiven Blutdruckmessung sollte die institutionsübliche Sedierungsform durchgeführt werden. Desweiteren sollte die transösophageale Echokardiographie als intraoperatives Standard-Monitoring genutzt werden.

Der Patient wird in Rückenlage auf dem Operationstisch gelagert. Nach der chirurgischen Hautdesinfektion, über die Leistenregion hinaus, um einen eventuellen Zugangsweg zu den Leistengefäßen zu ermöglichen, erfolgt die sterile Abdeckung.

Der chirurgische Zugangsweg zur Aortenklappe erfolgt über eine mediane Sternotomie. Heutzutage ist auch eine minimal-invasive Technik mit partieller Sternotomie, zum Beispiel in Form einer inversen T- oder L-förmigen Durchtrennung im oberen Teil des Sternums möglich (20). Für komplexe Eingriffe sollte der Standardzugang jedoch favorisiert werden. Nachdem mithilfe des Thorax-Sperrers der Brustkorb vorsichtig aufgespreizt wird, können das Perikard eröffnet und die Perikardränder hochgenäht werden [8].

Die Kanülierung zum Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine erfolgt unter systemischer Heparinisierung, nach vorgelegter Tabaksbeutelnaht, arteriell in der Regel über die Aorta ascendens am Übergang zum Aortenbogen und venös mittels eines Zweistufenkatheters über den rechten Vorhof [8].

Nach Anlage eines sogenannten Vents über die rechte obere Lungenvene in den linken Ventrikel, zur Entlastung der Herzkammer, wird die Aorta geklemmt. Im nächsten Schritt wird die kardioplegische Lösung antegrad über die Aortenwurzel oder selektiv über die Koronarostien nach vorheriger Aortotomie verabreicht, falls eine Aorteninsuffizienz die zugrundeliegende Pathologie darstellt. Alternativ kann die kardioplegische Lösung retrograd über den Koronarsinus appliziert werden [21]. Zudem wird der Situs mit CO₂ insuffliert, da das Molekulargewicht von CO₂ schwerer ist als das der Luft und die Luft dadurch aus dem Operationssitus verdrängt wird, wodurch die Gefahr einer Luftembolie verringert wird [22].

Nach erfolgter Aortotomie und intraperikardialer Kühlung des Herzens mit 4° kaltem Aqua destillata, kann durch Haltefäden im Bereich der Kommissuren, die Exploration der Aortenklappe (Abbildung 6) erleichtert werden [8].

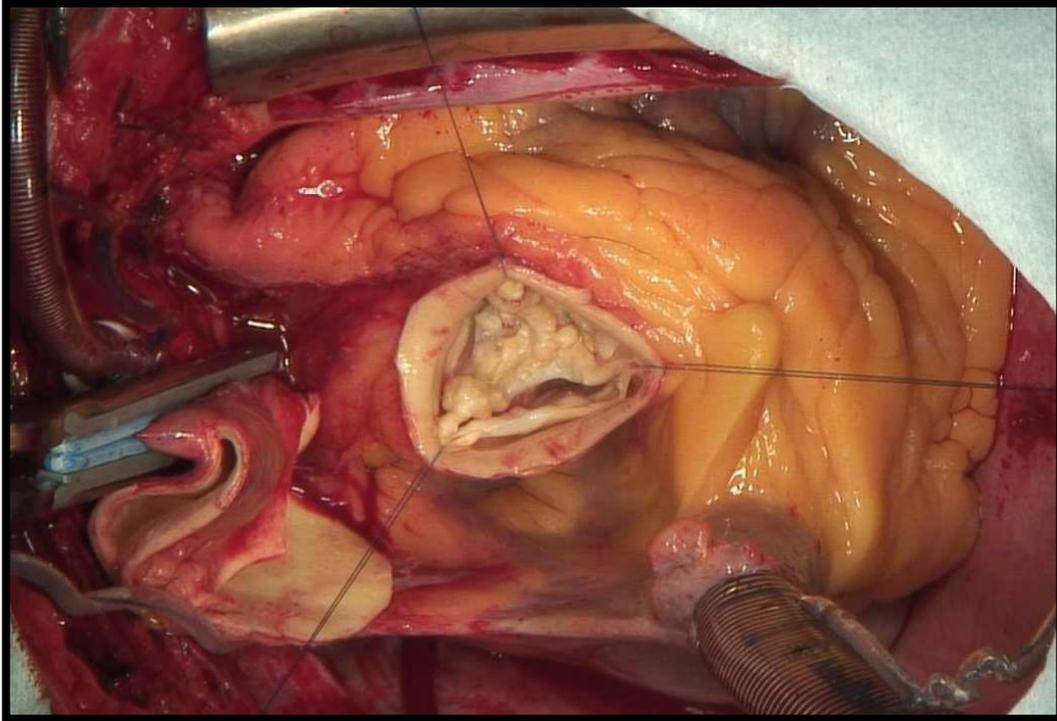


Abbildung 6. Exploration der degenerativ-kalzifizierten nativen Aortenklappe (mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. C. Hagl)

Anschließend wird die defekte native Aortenklappe in-toto reseziert (Abbildung 7) und der Aortenannulus vorsichtig entkalkt.

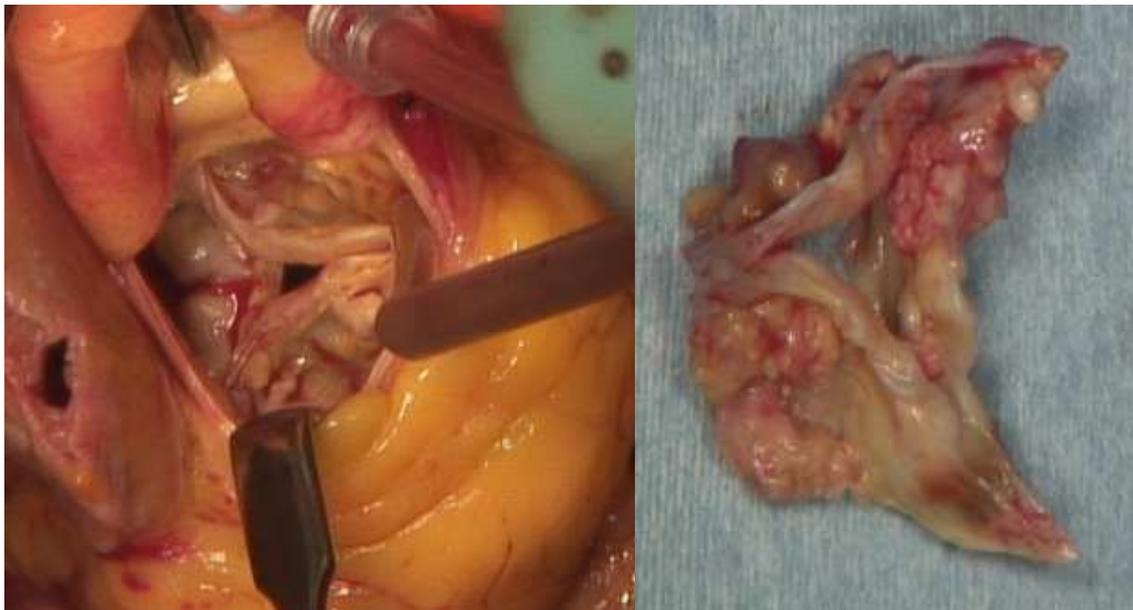


Abbildung 7. In-toto Resektion der nativen Aortenklappe (mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. med. C. Hagl)

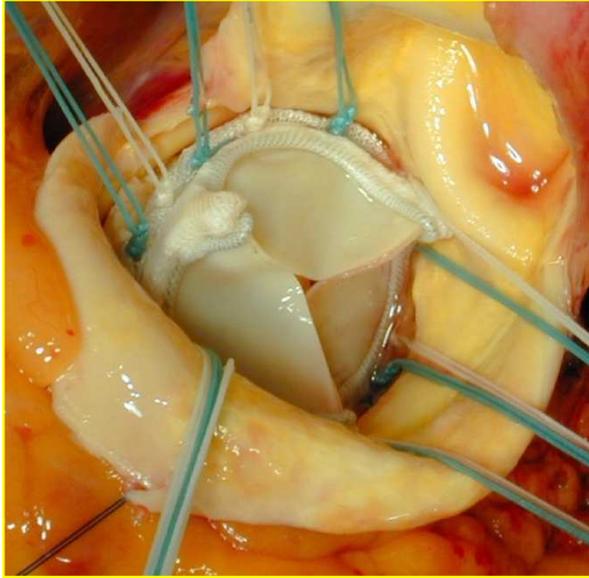


Abbildung 8. Implantation einer Kunstklappenprothese mit evertierenden Matratzennähten

(mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. med. C. Hagl)

Nun wird der Klappenring mittels Phantomformen ausgemessen, um die richtige Prothesengröße und das Prothesenmodell auswählen zu können. Die Prothese wird mit Pledgets behafteten U-Nähten im Anulus fixiert und supraannulär eingeknotet (Abbildung 8).

Im nächsten Schritt kommt es zu einer nochmaligen funktionellen Kontrolle der eingnähten Prothese, Ausschluss einer paravalvulären Leckage und Freiheit der Koronarostien [23].

Bei zufriedenstellendem Ergebnis wird die Aortotomie mit zwei fortlaufenden Nähten doppelreihig in überwendlicher Technik oder zunächst mittels Matratzennaht und danach in überwendlicher Technik (sogenannte Blalock-Naht) verschlossen [8].

Im nächsten Schritt sollten, in Trendelenburg'scher Position und bei reduziertem Fluss an der Herz-Lungen-Maschine, nach sorgfältiger Entlüftung zur Vermeidung von Luftembolien die Freigabe der Aortenklemme erfolgen. Anschließend sind weitere Entlüftungsmanöver erforderlich, bis unter echokardiographischer Kontrolle sowie nach Volumengabe über die extrakorporale Zirkulation und Lungenblähungen keine Zeichen mehr für verbliebene Luft im Herzen vorliegen. Im Anschluss können zunächst die Vents sukzessive entfernt werden. Nach erfolgter venöser und arterieller Dekanülierung, ausgiebiger Blutstillung und Überprüfung des Operationssitus werden mediastinale Drainagen eingelegt, epikardiale, bipolare Sonden aufgenäht, das Perikard teilweise oder vollständig adaptiert, das Sternum mit Stahlcerclagen verdrahtet und die Wunde schichtweise verschlossen [8].

1.3.2. PROTHESENWAHL

Die Prothesenwahl ist ein wichtiger zu klärender Aspekt vor dem Eingriff, wobei der Patientenwunsch von herausragender Bedeutung ist. Der Patient sollte eine Aufklärung über Komplikationen (z. B. Blutungen, Thrombembolien), Haltbarkeit und Degenerationsraten der Prothese sowie über Re-Operationsrisiken und unter Umständen eigene Erfahrungen des aufklärenden Arztes erhalten. Zudem sollte eine Abwägung des individuellen Risikos erfolgen und beeinflussende Faktoren wie Komorbiditäten, die durchschnittliche Lebenserwartung, sowie berufliche und soziale Kriterien (z.B. Kinderwunsch oder Hobbys) mitberücksichtigt werden [16].

Eine Hilfestellung für den aufklärenden/operierenden Arzt hinsichtlich der abzugebenden Empfehlung bieten die aktuell gültigen Leitlinien der deutschen und europäischen Fachgesellschaften. Hier wird betont, dass, anstatt strikte Altersgrenzen zu befolgen, die Wahl der Prothese ausführlich mit dem Patienten diskutiert werden sollte, unter Berücksichtigung folgender Faktoren:

Tabelle 3. Wahl der Aortenklappenprothese – zugunsten einer mechanischen Prothese [16]

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Eine mechanische Klappenprothese wird empfohlen, wenn es dem Wunsch des aufgeklärten Patienten entspricht und wenn keine Kontraindikation gegen eine lebenslange Antikoagulation besteht. ^a	I	C
Eine mechanische Klappenprothese wird bei Patienten mit Risiko für beschleunigte strukturelle Klappendegeneration empfohlen. ^b	I	C
Eine mechanische Klappenprothese sollte bei Patienten erwogen werden, die bereits wegen einer mechanischen Prothese an einer anderen Klappe unter Antikoagulation stehen.	IIa	C
Eine mechanische Klappenprothese in Aortenklappenposition sollte bei Patienten unter 60 Jahren erwogen werden bzw. in Mitralklappenposition bei Patienten unter 65 Jahren. ^c	IIa	C
Eine mechanische Klappenprothese sollte bei Patienten mit akzeptabler Lebenserwartung ^d erwogen werden, bei denen eine zukünftige Klappen-Reoperation mit hohem Risiko verbunden wäre.	IIa	C
Eine mechanische Klappenprothese kann bei Patienten erwogen werden, die aufgrund eines hohen Thrombembolierisikos bereits eine Langzeit-Antikoagulation erhalten. ^e	IIb	C

^a Erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund Begleiterkrankungen, fehlender Compliance sowie geographischer lebensstilbedingter oder beruflicher Umstände [16]

^b Niedriges Alter (< 40 Jahre), Hyperparathyreoidismus [16]

^c Für Patienten im Alter von 60-65 Jahren, die eine Aortenklappen-Prothese erhalten sollen, sind beide Klappentypen akzeptabel. Die Entscheidung erfordert eine sorgfältige Analyse anderer altersunabhängiger Faktoren [16]

^d Die anhand von Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen und länderspezifischer Umstände abgeschätzte Lebenserwartung sollte > 10 Jahre betragen [16]

^e Risikofaktoren für Thromboembolien sind: Vorhofflimmern, frühere Thromboembolien, Hyperkoagulabilität, schwere linksventrikuläre systolische Dysfunktion [16]

Table 4. Wahl der Aortenklappen-Prothese – zugunsten einer biologischen Prothese [16]

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Eine biologische Klappenprothese wird empfohlen, wenn es dem Wunsch des aufgeklärten Patienten entspricht.	I	C
Eine biologische Klappenprothese wird empfohlen, wenn eine adäquate Antikoagulation unwahrscheinlich ist (Complianceproblem, nicht verfügbar) oder aufgrund hohen Blutungsrisikos (frühere große Blutung, Komorbidität, fehlende Bereitschaft des Patienten, Complianceproblem, Lebensstil, berufsbedingt) kontraindiziert ist.	I	C
Eine biologische Klappenprothese wird für die Reoperation aufgrund der Thrombose einer mechanischen Klappe empfohlen, wenn diese trotz adäquater Langzeit-Antikoagulation aufgetreten ist.	I	C
Eine biologische Klappenprothese sollte bei Patienten erwogen werden, die eine geringe Wahrscheinlichkeit und/oder ein niedriges operatives Risiko für eine zukünftige Klappen-Reoperation haben.	IIa	C
Eine biologische Klappenprothese sollte bei jungen Frauen mit Schwangerschaftswunsch erwogen werden.	IIa	C
Eine Bioprothese in Aortenklappenposition sollte bei Patienten über 65 Jahre erwogen werden bzw. in Mitralklappenposition bei Patienten über 70 Jahre, und für Patienten, deren Lebenserwartung ^a unter der mutmaßlichen Haltbarkeit der Bioprothese liegt. ^b	IIa	C

^a Die Lebenserwartung sollte anhand von Alter, Geschlecht, Komorbidität und den länderspezifischen Umständen abgeschätzt werden [16]

^b Für Patienten im Alter von 60-65 Jahren, die eine Aortenklappenprothese erhalten sollen, sind beide Klappentypen akzeptabel. Die Entscheidung erfordert eine sorgfältige Analyse anderer altersunabhängiger Faktoren [16]

1.3.3. MECHANISCHE KLAPPENPROTHESEN

Zu den bekanntesten und meist verwendeten Modellen gehört die sogenannte Doppelflügelprothese, wohingegen Kugel-, Käfig- und Kippscheibenprothesen wegen ihrer Thrombembolieeigung, hoher Hämolyseraten und Leckage-Problemen kaum noch verwendet werden [21, 24].

Die Doppelflügelprothese, St. Jude Medical Regent™, als beispielhaftes Modell, besteht aus zwei halbrunden starren Flügelscheiben und wird mit mittigen Scharnieren am Ring gehalten. Der Öffnungswinkel der Flügel beträgt laut Hersteller bis zu 85%. Klappengrößen sind von 19 mm bis 27 mm erhältlich, wobei hierdurch eine effektive Öffnungsfläche von 1,84 cm² bis 4,28 cm² ermöglicht wird. Laut Informationen des Herstellers (Firma St. Jude Medical) bestehen das Gehäuse und die Klappensegel in aller Regel aus einem Graphitkern, der mit pyrolytischem Kohlenstoff überzogen ist. Zudem sind die Klappenflügel zu 10% mit Wolfram oder mit einer Chrom-Nickel-Legierung (je nach Hersteller) angereichert, um sie auch radiologisch darstellen zu können. Da beide Stoffe nicht ferromagnetisch sind, ist auch die MRT-Tauglichkeit gegeben [25, 26].

Der wesentliche Unterschied zu den biologischen Prothesen besteht zum einen darin, dass alle mechanischen Prothesen eine lebenslange Vollantikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten (Phenprocoumon) zur Vermeidung thrombembolischer Komplikationen erfordern, und zum anderen in der lebenslangen Haltbarkeit.



Abbildung 9. Mechanische Doppelflügelprothese aus zwei Ansichten: St. Jude Medical Regent™ [27]

1.3.4. BIOLOGISCHE KLAPPENPROTHESEN

Biologische Herzklappen-Prothesen werden grundlegend in gestentete Prothesen und nicht-gestentete Prothesen unterteilt, wobei nicht-gestentete Prothesen kaum noch angewendet werden. Abbildung 10 zeigt eine schematische Übersicht über die Aufteilung und die verschiedenen Modelle [28].

Die gestenteten Prothesenmodelle mit einem künstlichen Grundgerüst, welche das Gros der Prothesen der heutigen Zeit darstellen, werden in drei unterschiedliche Gruppierungen aufgeteilt:

- konventionelle Prothesen
- „rapid deployment“- Prothesen
- kathetergestützte Prothesen für die TAVI-Prozedur

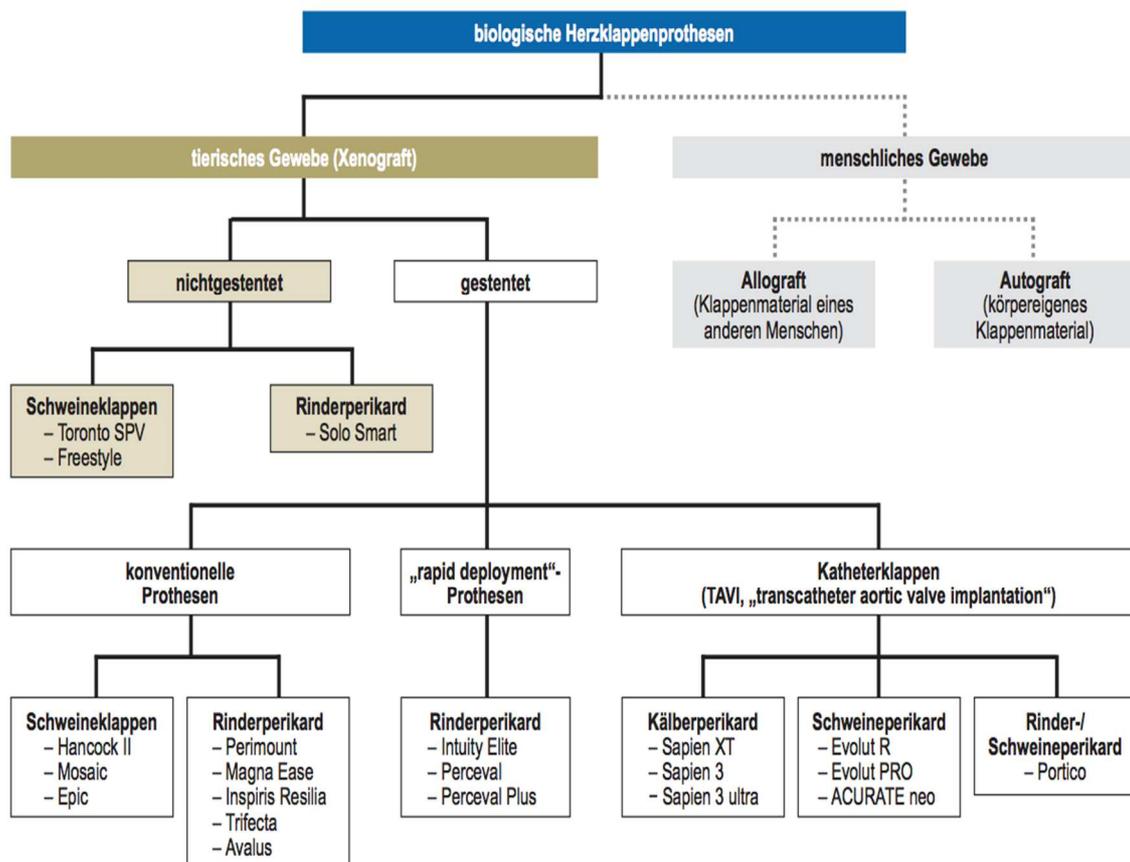


Abbildung 10. Übersicht biologischer Herzklappenprothesen (modifiziert nach Puri et al.) [28]

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt insbesondere auf den konventionellen biologischen Prothesen, daher soll auf diese genauer eingegangen werden, im Speziellen auf die aktuell verfügbaren Prothesenmodelle der Firma Carpentier Edwards (siehe Abbildung 11).

Das bovine Klappensegelmateriale ist auf einem flexiblen Stentgerüst aufgebracht, welcher mit einer Kobalt-Chrom-Legierung überzogen ist. Der Stent ist mit einem Polyester-Stoffbezug überzogen und der Klappen-Nahtring besteht aus Silikonkautschuk. Laut Hersteller wird das Segelgewebe mit unterschiedlichen speziellen Verfahren, sog. „ThermaFix“-Verfahren und „XenoLogiX“-Verfahren behandelt, um eine Abstoßungsreaktion zu verhindern und die Haltbarkeit zu verlängern. Diese zielt auf die beiden wichtigsten Kalzium-Bindungsstellen: residuale Glutraldehyde und Phospholipide [29].

Der entscheidende Vorteil der biologischen Prothesen – im Vergleich zu mechanischen Prothesen – liegt darin, dass zum einen keine lebenslängliche Antikoagulation notwendig ist, zum anderen kein Klappenöffnungsgeräusch auftritt, wie bei mechanischen Klappenprothesen öfter berichtet wird und eine psychologische Belastung für den Patienten darstellen kann. Ebenso sind niedrigere Hämolyse-Raten mittlerweile unumstritten. Die Nachteile biologischer Herzklappenprothesen bestehen vor allem durch das Risiko einer strukturellen Klappendegeneration, die eine Re-Operation notwendig machen kann [28].



Abbildung 11. Links: Carpentier-Edwards MAGNA EASE Model 3300 TFX. Mitte: Carpentier-Edwards MAGNA Model 3000. Rechts: Carpentier-Edwards Perimount Model 2900 [27,29]

2. ZIELSETZUNG

Die Aortenklappenstenose gilt als häufigste Herzklappenerkrankung in unserer Zivilisation, und der konventionell chirurgische Aortenklappen-Ersatz weiterhin als einer der häufigsten kardiochirurgischen Eingriffe.

Jüngere Patienten, mit einem Alter unter 50 Jahren, die sich zum Aortenklappen-Ersatz vorstellen, stehen vor der kritischen Frage der Prothesenwahl und sind oftmals auch nach dem ärztlichen Aufklärungsgespräch unschlüssig: biologische oder mechanische Prothese?

Der aktuelle Stand der Forschung hinsichtlich der Haltbarkeit von biologischen Klappenprothesen - bei Patienten unter 50 Jahren - liefert sehr wenige Daten mit langfristigen Ergebnissen vor allem mit neueren Prothesengenerationen, weshalb der Patientenwunsch weiterhin als „Goldstandard“ bei der Wahl der Prothese gilt.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, langfristige Nachsorge-Daten bei einem besonders jungen Patientenkollektiv (Alter unter 50 Jahren) mit biologischen Aortenklappen-Prothesen auszuwerten. Durch echokardiographische Evidenz können wertvolle Aussagen über die Haltbarkeit und Klappenintegrität von biologischen Klappenprothesen getroffen werden. Idealerweise kann somit zukünftigen Patienten eine Hilfestellung bei der Wahl des richtigen Klappenmaterials gegeben werden.

In einer Subanalyse wurde näher untersucht, ob sich bestimmte charakteristische und klinische Merkmale wie Geschlecht, Prothesenmodell, Prothesengröße als Prädiktoren für eine frühzeitige Prothesendegeneration eignen.

3. MATERIAL UND METHODIK

3.1. ETHIKKOMMISSION UND INFORMED CONSENT

Nach dem positiven Ethik-Votum (20-129) der Ethikkommission der Ludwig-Maximilian-Universität München und dem Informed Consent, konnte eine statistische Erhebung der jeweiligen prä-/peri- und postoperativen Daten in pseudonymisierter Form erfolgen.

3.2. PATIENTENKOLLEKTIV

Die Studienpopulation umfasst 3519 Patientendaten, welche im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2018 in der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums der Universität München eine biologische Aortenklappen-Prothese erhalten haben. Hiervon konnten 132 Patienten mit einer biologischen Klappenprothese selektiert werden, welche zum Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffes unter 50 Jahre alt waren und es sich um keinen Kombinationseingriff handelte. Unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten letztendlich 114 Studienteilnehmer in die Studie eingeschlossen werden.

3.3. EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Einschlusskriterien für die Studie waren, dass das Alter der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Operation 50 Jahre oder jünger betrug und es sich um einen isolierten biologischen Aortenklappen-Ersatz handelte. Eine weitere Voraussetzung war zudem, dass nach telefonischem Erstkontakt und Aufklärung über die Studie, der unterzeichnete Informed Consent, oder die elektronische/telefonische/postalische Übermittlung der Genehmigung, oder die ausdrückliche Erteilung der Unterzeichnung als Vertretung, vorlag.

Ausschlusskriterien waren herzchirurgische Kombinationseingriffe, Implantation eines Homografts und ein Alter des Patienten über 50 Jahre zum Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffes. Desweiteren wurden Patienten, welche nicht kontaktiert werden konnten, ebenso ausgeschlossen wie Patienten, ohne unterzeichneten Informed Consent, oder ohne Genehmigung zur Unterzeichnung in Vertretung.

3.4. ZIELPARAMETER

Die transthorakale zweidimensionale Echokardiographie gilt als Methode der Wahl, um nicht-invasiv degenerative, thrombotische oder entzündliche Veränderungen an biologischen Herzklappen-Prothesen aufzudecken. Additiv ist die Farbdoppler-Echokardiographie nützlich, wie auch die M-Mode Echokardiographie aufgrund ihres guten zeitlichen und axialen Auflösungsvermögens. Wichtige diagnostische Parameter, welche als Hauptzielparameter dieser Arbeit eingingen, sind [30]:

- der mittlere/maximale Druckgradient ($p_{\text{mean}}/p_{\text{max}}$ in mmHg) über der Klappenprothese
- transprothetische Strömungsgeschwindigkeit (v_{max} in m/s)
- Klappenöffnungsfläche (AVA in cm^2) / Klappenöffnungsflächen-Index (AVAI in cm^2/m^2)

Ein weiterer wichtiger Parameter ist das Vorhandensein einer paravalvulären Leckage als Zeichen einer Nahtinsuffizienz oder falsch gewählten Implantationshöhe, beziehungsweise -größe. Um das Ausmaß der Leckage zu beurteilen, wurden nach den VARC-2 Kriterien folgende (semi-) quantitative Parameter in der Farbdopplerechokardiographie bemessen [30]:

- Regurgitationsvolumen (ml/Herzschlag) und Regurgitationsfraktion (in %)
- EROA (in cm^2)
- Ggf. Zirkumferenzielle Ausdehnung (in %)

Die Beurteilung der Klappenprothesen gilt als besonders anspruchsvoll, aufgrund der geringen Inzidenz von Prothesendysfunktionen und paravalvulären Leckagen, zumal eine Vielzahl von Prothesenmodellen eine unterschiedliche Bauweise und hämodynamische Profile aufweisen, so dass weitere Zusatzparameter zur Quantifizierung einer möglichen paravalvulären Leckage bestimmt wurden [30]:

- Pressure Half Time (PHT in ms)

Vor Erhebung der echokardiographischen Befunde wurde telefonisch eine orientierende klinische Anamnese mit folgenden Aspekten durchgeführt:

- Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Größe, Gewicht
- Abfragen des Herzklappenstatus zur Verifizierung des implantierten Prothesenmodells, der Prothesengröße und Zeitpunkt der Implantation
- Grund für die Implantation einer biologischen Klappenprothese
- Notwendigkeit einer Re-Operationen (Ursache, Datum, Befunde)
- Durchführung regelmäßiger kardiologischer Nachsorgeuntersuchungen (echokardiographische Befunde im Verlauf)
- Aktuell Vorhandensein von klinischer Symptomatik wie Dyspnoe, Synkope, Angina Pectoris und Palpitation

3.5. STATISTISCHE ANALYSE

Die statistische Auswertung erfolgte mittels Microsoft® Excel Version 16.30 und mit dem Programm SPSS® (Version 23.0, SPSS inc., Chicago; IL, USA).

Zur Angabe der dichotomen (ja/nein) oder kategorisierten Variablen wurden Häufigkeitstabellen verwendet. Im Falle linearer Daten erfolgte die Berechnung der üblichen statistischen Lage- und Streuungsmasse mit dem Mittelwert, dem Median, die Standardabweichung, dem Minimum und dem Maximum. Die graphische Darstellung erfolgte mittels Kreisdiagramme und Stapeldiagramme.

Folgenden Primär-Hypothesen wurden näher betrachtet:

H₀: Die isolierte biologische Aortenklappe bei Patienten unter 50 Jahren führt zu keiner raschen Prothesendegeneration

H₁: Die isolierte biologische Aortenklappe bei Patienten unter 50 Jahren führt zu einer raschen Prothesendegeneration

Das Signifikanzniveau wird mit 5% definiert. Die Nullhypothese wird verworfen, wenn der p -Wert des Log-Rank-Tests kleiner als 0,05 ist.

Mittels einer univariaten Cox-Regression wurde der Einfluss folgender Parameter auf die Zielgröße „Prothesendegeneration“ untersucht:

- Geschlecht, implantiertes Prothesenmodell, Prothesengröße

Eine Überlebenszeitanalyse bezüglich des Gesamtüberlebens erfolgte durch die Kaplan-Meier-Methode, um Überlebensraten und mediane Überlebenszeiten abzuschätzen. Die Ergebnisse wurden mit einem p -Wert angegeben. Bei einem Wahrscheinlichkeitsfaktor $p < 0.05$ wurden Werte als signifikant erachtet wobei der p -Wert keine Information darüber liefert, wie stark der untersuchte Effekt ist, sondern lediglich, ob ein Effekt besteht. Nach demselben Prinzip wurden Ereigniszeitanalysen erstellt, um das Risiko einer Prothesendegeneration abzuschätzen in Abhängigkeit vom Prothesenmodell und den geschlechtsspezifischen Merkmalen.

4. ERGEBNISSE

4.1. BASELINE-CHARAKTERISTIKA

Im analysierten Zeitraum, von Januar 2000 bis Dezember 2018, wurden in der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik am Klinikum der Universität München insgesamt 3519-mal ein isolierter biologischer Aortenklappen-Ersatz durchgeführt.

Es wurden $n = 132$ Patientendaten identifiziert, welche innerhalb des Beobachtungszeitraumes einen konventionellen isolierten biologischen Aortenklappen-Ersatz erhalten haben und zum Zeitpunkt des Eingriffes unter 50 Jahre alt waren. Hiervon sind 84,1 % ($n = 111$) der Patienten männlich und das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation betrug 41,8 Jahre ($\pm 7,7$ Jahre).

Hinsichtlich der vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren (Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, Dyslipidämie, Nikotinabusus und Familiäre Disposition) findet sich eine relativ ausgeglichene Verteilung.

Tabelle 5. Baseline-Charakteristika der gesamten Studienpopulation

	N = 132	Relativer Anteil
Frauen	21	15,9 %
Männer	111	84,1 %
Alter (in Jahren)	41,8 \pm 7,7	
BMI (in kg/m²)	25,1 \pm 4,5	
30-Tages-Mortalität	0	0 %
Späte Mortalität	5	3,8 %
Komorbiditäten		
Nikotinabusus	31	23,5 %
Diabetes mellitus	12	9,1 %
Dyslipidämie	30	22,7 %
Arterieller Hypertonie	35	26,5 %
Familiäre Disposition	19	14,4 %

4.2. KLINISCHE UND DIAGNOSTISCHE NACHSORGE

Von den 132 Patienten-Datensätzen konnten unter Berücksichtigung der Ein-/Ausschlusskriterien und der unterzeichneten Patienten-Einverständniserklärung, 114 Patienten-Datensätze (86,4 %) als gesamte Studienpopulation zusammengefasst werden. Hiervon konnten bei 68,8 % ($n = 75$) der Studienteilnehmer echokardiographische Nachsorge-Daten innerhalb des Beobachtungszeitraumes evaluiert werden.

18 Patientendaten konnten nicht in die Studienpopulation eingeschlossen werden, teilweise wegen telefonischer und postalischer Nicht-Erreichbarkeit, teilweise wegen fehlender unterzeichneter Patienteninformation und Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

Bei 4,4 % ($n = 5$) der Studienteilnehmer wurde innerhalb des Beobachtungszeitraumes das Ableben festgestellt.

Tabelle 6. Absoluter/relativer Anteil der Studienteilnehmer/Nicht-Studienteilnehmer

	N = 132	Relativer Anteil
<i>Gesamte Studienpopulation</i>	114	100 %
<i>Echokardiographische Nachsorge</i>	75	68,8 %
<i>Ableben</i>	5	4,4 %
<i>Exkludierte Patienten-Datensätze</i>	18	

Die Motive zur Implantation einer biologischen Klappenprothese bei einem ungewöhnlich jungen Kollektiv von unter 50 Jahren sind in Tabelle 7 wie folgt abgebildet:

Tabelle 7. Motive zur Implantation einer biologischen Klappenprothese

	N=114	Relativer Anteil
<i>Patientenwunsch</i>	75	65,8 %
<i>Kontraindikationen</i>	11	9,6 %
<i>Non-Compliance</i>	7	6,1 %
<i>Schwangerschaftswunsch</i>	15	13,2 %
<i>Limitierte Lebenserwartung</i>	5	4,4 %
<i>Metall-Allergie</i>	1	0,9 %

4.3. IMPLANTIERTE KLAPPENPROTHESEN

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes wurden bei allen identifizierten Patienten-Datensätzen ($n = 132$) folgende Prothesenmodelle implantiert:

- 65 % erhielten ($n = 86$) die Edwards Carpentier „Perimount 2900“-Prothese
- 21 % ($n = 28$) die Edwards Carpentier „Magna Ease 3300“-Prothese
- 6 % ($n = 8$) die Edwards Carpentier „Perimount Magna 3000“-Prothese
- 3 % ($n = 4$) die „Trifecta“ SJM – Prothese
- 3 % ($n = 4$) die Medtronic „Mosaic“-Prothese
- 1 % ($n = 1$) die Hancock – Prothese
- 1 % ($n = 1$) die Perseval – Prothese

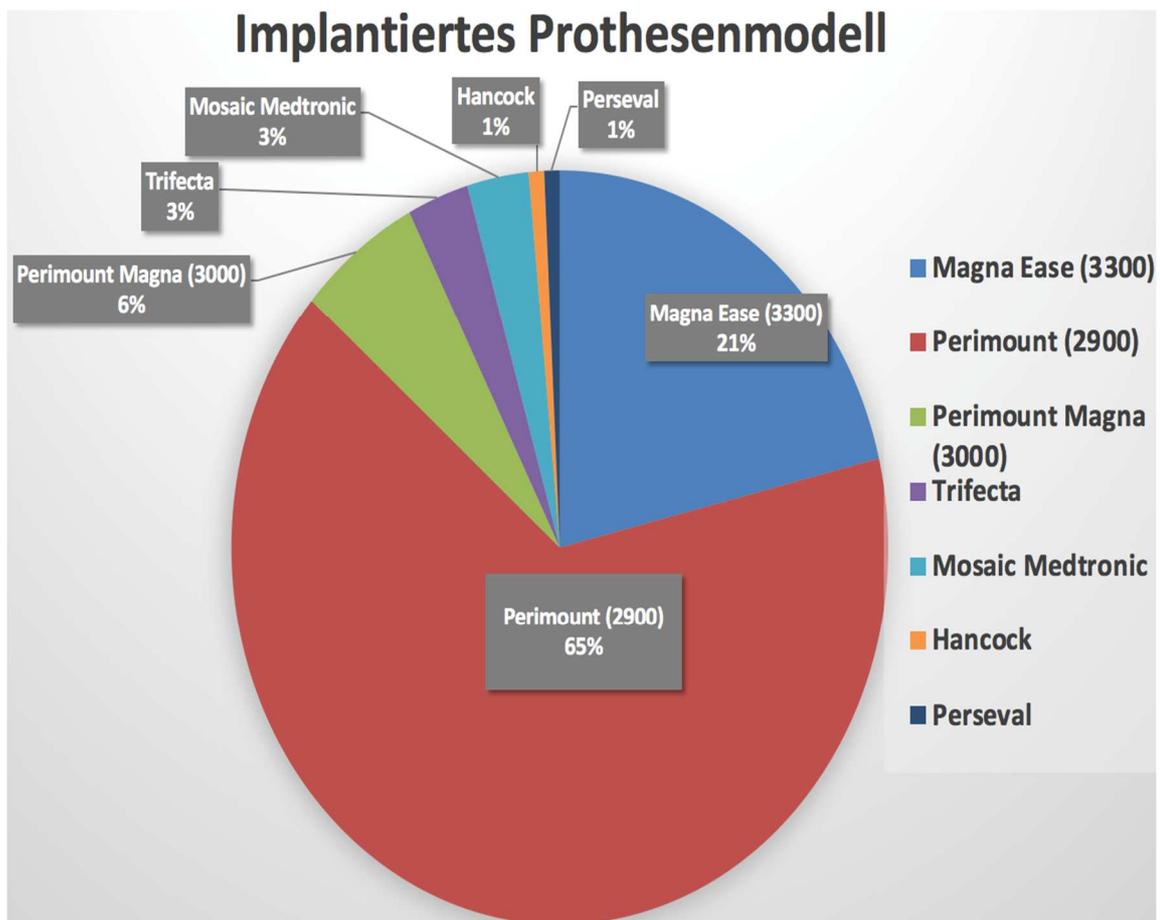


Abbildung 12. Relative Häufigkeiten der verschiedenen implantierten Prothesenmodelle

Die durchschnittlich implantierte Prothesengröße betrug $25 \text{ mm} \pm 2,27 \text{ mm}$. Für die einzige implantierte Perseval Prothese wurde die Größe „S“ verwendet.

Aus dem gesamten Kollektiv ($n = 132$) wurde am häufigsten die Prothesengröße 25 mm ($n = 50$) verwendet. Darauffolgend die Prothesengröße 23 mm ($n = 32$), 27 mm ($n = 27$) und 29 mm ($n = 13$) in absteigender Reihenfolge. Die Prothesengröße 21 mm ($n = 7$) und 19 mm ($n = 3$) als kleinste verfügbare Prothesengrößen wurden am wenigsten innerhalb der Studienpopulation implantiert, was damit einhergeht, dass geringere Prothesendurchmesser eine niedrige Klappenöffnungsfläche aufweisen und somit auch mit erhöhten Druckgradienten einhergehen.

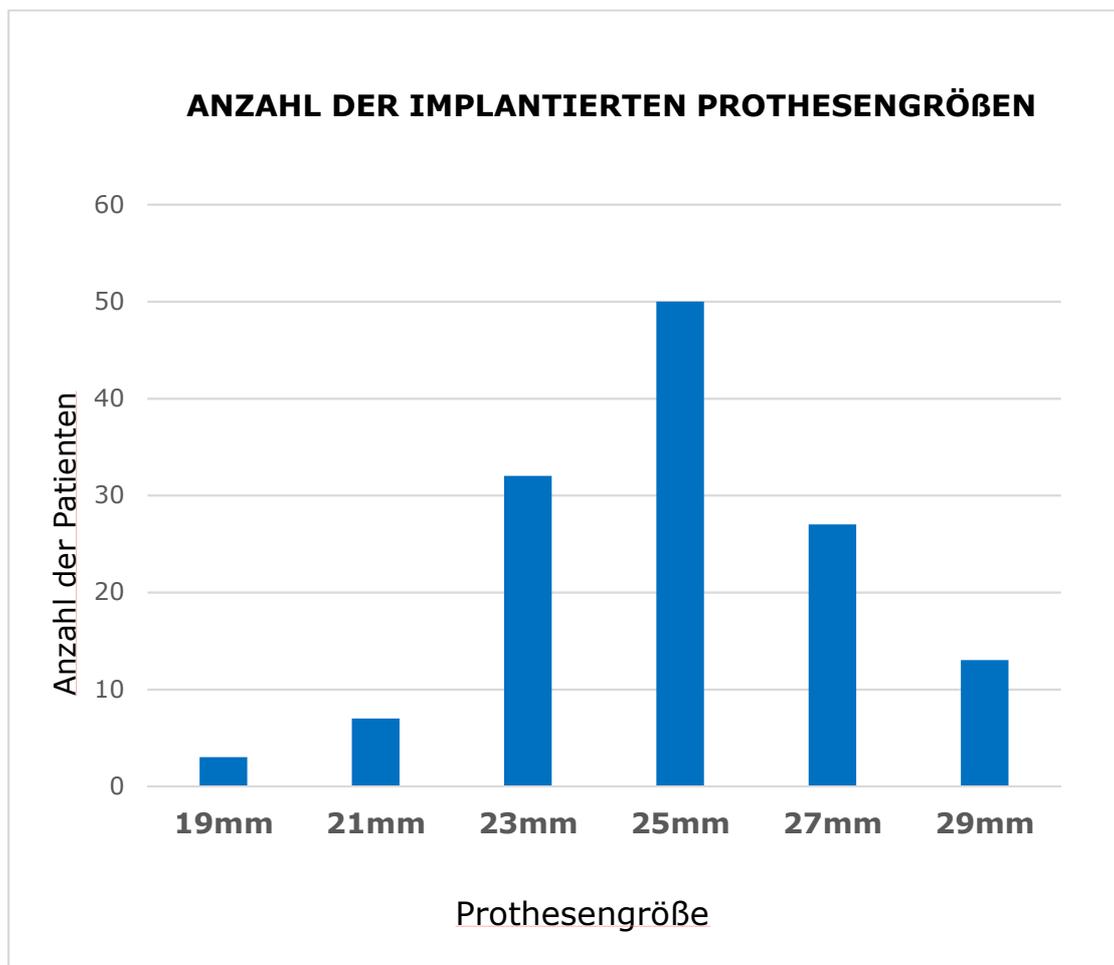


Abbildung 13. Implantierte Prothesengrößen innerhalb der gesamten Studienpopulation

4.4. OUTCOME

4.4.1 GESAMTE STUDIENPOPULATION

Mit 81,6 % ($n = 93$) war ein Großteil der Studienteilnehmer aus der gesamten Studienpopulation ($n = 114$) männlich, das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt der Operation 42 Jahre \pm 7,3 Jahre und zum Zeitpunkt der Nachsorge-Untersuchung 50 Jahre \pm 7,8 Jahre. Die Nachsorge wurde im Mittel nach 7,5 Jahren \pm 4,3 Jahren durchgeführt.

Die Indikation zur Operation war bei 34,2 % ($n = 39$) der Studienteilnehmer eine symptomatische hochgradige Aortenklappenstenose, bei 25,4 % ($n = 29$) ein kombiniertes Aortenklappen-Vitium, bei 22,8 % ($n = 26$) eine hochgradige Aortenklappen-Insuffizienz mit beginnender Dilatation des linken Ventrikels und bei 17,5 % ($n = 20$) eine bakterielle Endokarditis. Von allen Studienteilnehmern lag zudem bei 31,6 % ($n = 36$) eine kongenitale bikuspidale Klappenanlage vor. Im Rahmen des Eingriffes wurde bei 17,5 % ($n = 20$) der Studienteilnehmer eine Basiserweiterungsplastik der Aortenwurzel nach Nicks oder nach Manouagian durchgeführt.

Zu 68,8 % ($n = 75$) der Studienteilnehmer konnten spezifische Echokardiographie-Befunde evaluiert werden.

Aus den Befunden der transthorakal durchgeführten Echokardiographien zeigten sich im Mittel prothesenadäquate Messungen hinsichtlich des mittleren Druckgradienten (19 mmHg \pm 15 mmHg), des Spitzen-Druckgradienten (36 mmHg \pm 26 mmHg), der transprothetischen Strömungsgeschwindigkeit (2,6 m/s \pm 1 m/s) und der Klappenöffnungsfläche (1,29 cm² \pm 0,28 cm²). Weitere Parameter wie die LVEF nach Simpson (57,7 % \pm 9,4 %), die Pressure-Half Time (436 ms \pm 124 ms) und das Ausmaß der paravalvulären Leckage (3 % \pm 0,4 %) befanden sich durchschnittlich im Normbereich.

Tabelle 8. Charakteristika und Parameter der Patienten in der klinischen Nachsorge

	N = 114	Relativer Anteil
<i>Frauen</i>	21	18,4 %
<i>Männer</i>	93	81,6 %
<i>Alter zur Operation (in Jahren)</i>	42 ± 7,3	
<i>Alter zur Nachsorge (in Jahren)</i>	50 ± 7,8	
<i>Body-Mass Index</i>	25,2 ± 4,5	
<i>FUP (nach Jahren)</i>	7,5 ± 4,3	
<i>Komorbiditäten</i>		
Nikotinabusus	20	17,5 %
Diabetes mellitus	12	10,5 %
Dyslipidämie	19	16,7 %
Arterieller Hypertonie	22	19,3 %
Familiäre Disposition	10	8,8 %
<i>OP-Indikation</i>		
Aortenklappenstenose	39	34,2 %
Aortenklappeninsuffizienz	26	22,8 %
Kombiniertes Aortenklappenvitium	29	25,4 %
Endokarditis	20	17,5 %
<i>Echokardiographie</i>		
p _{max} (in mmHg)	36 ± 26	
p _{mean} (in mmHg)	19 ± 15	
v _{max} (in m/s)	2,6 ± 1	
Klappenöffnungsfläche (in cm ²)	1,3 ± 0,3	
Pressure-Half-Time (in ms)	436 ± 124	
LVEF (n. Simpson in %)	57,7 ± 9,4	
Paravalvuläre Leckage (in %)	3 ± 0,4	
<i>Re-Operationen</i>	30	26,3 %
bei Prothesendegeneration	20	17,5 %
bei Endokarditis	10	8,7 %
bei paravalvulärer Leckage	0	-
Jahre nach Eingriff (Mittelwert)	9,8 ± 4,7	
<i>Prothesenmodell</i>		
Perimount 2900	71	62,3 %
Magna 3000	7	6,1 %
Magna Ease 3300	28	24,6 %
Mosaic Medtronic	3	2,6 %
Trifecta SJM	3	2,6 %
Hancock	1	0,9 %
Perseval	1	0,9 %
<i>Prothesengröße (in mm)</i>	25 ± 2,2	

4.4.2 RE-OPERATIONEN

Die Ursachen für eine benötigte Re-Operation ($n = 30$) waren bei 66,7 % ($n = 20$) der Studienteilnehmer auf eine Prothesendegeneration (SVD) und bei 33,3 % ($n = 10$) auf eine Prothesenendokarditis (PVE) zurückzuführen.

Das Patientenkollektiv, welches einer Re-Operation zugeführt werden musste ($n = 30$), wurde im Folgenden hinsichtlich des Prothesenmodells näher betrachtet (Abbildung 14). So zeigte sich in unserer Studienpopulation, dass:

- 28,2 % ($n = 20$ von 71 Studienteilnehmern) der Studienteilnehmer mit einer Perimount 2900 – Prothese
- 85,7 % ($n = 6$ von 7) der Studienteilnehmer mit einer Perimount Magna 3000 – Prothese
- 3,6 % ($n = 1$ von 28) der Studienteilnehmer mit einer Magna Ease 3300 – Prothese
- 33,3 % ($n = 1$ von 3) der Studienteilnehmer mit einer Trifecta SJM – Prothese
- 66,7% ($n = 2$ von 3) der Studienteilnehmer mit einer Mosaic – Prothese eine Re-Operation innerhalb des Beobachtungszeitraumes benötigten.

Re-Operationen in Abhängigkeit vom Prothesenmodell

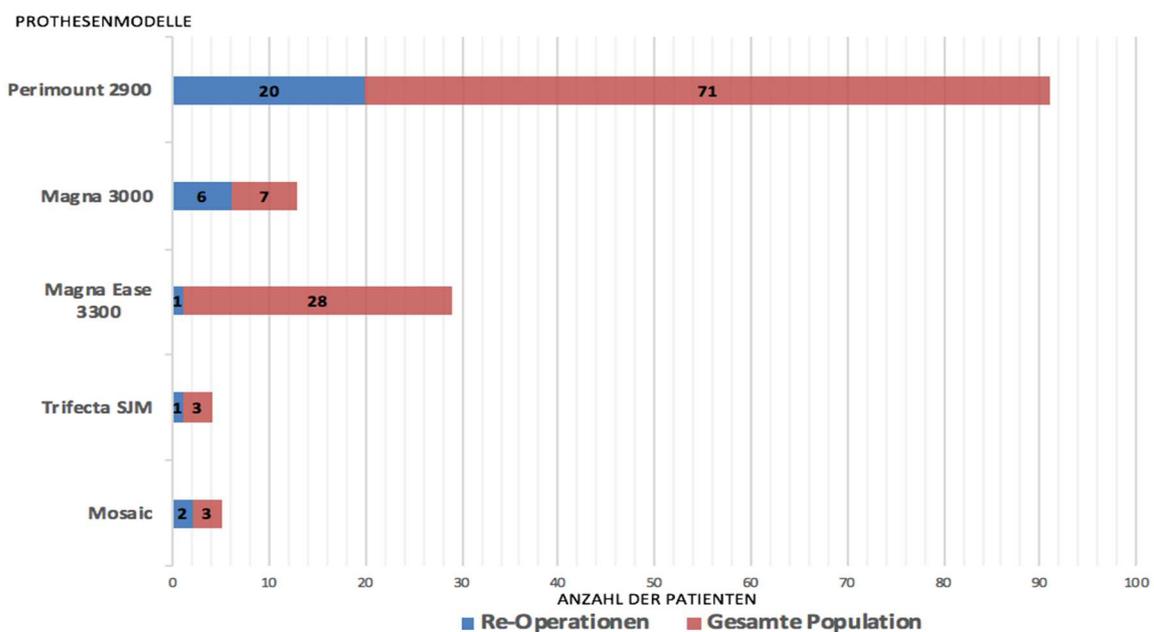


Abbildung 14. Absolute Häufigkeit der Re-Operationsrate in Abhängigkeit vom Prothesenmodell

Diese Werte sind hinsichtlich ihrer Aussagekraft stark eingeschränkt, da die Fallzahlen der jeweiligen implantierten Prothesenmodelle sehr voneinander abweichen - so konnten beispielsweise bis zu 71 Studienteilnehmer mit einer Perimount 2900-Prothese nachbeobachtet werden, dagegen lediglich 3 Studienteilnehmer mit einer Mosaic-Prothese.

Tabelle 9 zeigt eine Übersicht der revidierten Patienten, ausgehend von den Baseline-Charakteristika bis hin zu den evaluierten Nachsorge-Parametern.

Tabelle 9. Charakteristika und erhobene Parameter bei re-operierten Patienten im Beobachtungszeitraum

	N= 30	Relativer Anteil
<i>Frauen</i>	6	20 %
<i>Männer</i>	24	80 %
<i>Re-Operation (nach Jahren)</i>	9,4 ± 5	
<i>Body-Mass Index (in kg/m²)</i>	24,5 ± 5,1	
<i>Komorbiditäten</i>		
Nikotinabusus	6	20 %
Diabetes mellitus	3	10 %
Dyslipidämie	6	20 %
Arterielle Hypertonie	8	26,7 %
Familiäre Disposition	3	10 %
<i>Prothesenmodell</i>		
Perimount 2900	20	66,7 %
Magna 3000	6	20 %
Magna Ease 3300	1	3,3 %
Mosaic	2	6,7 %
Trifecta SJM	1	3,3 %
<i>Prothesengröße</i>		
19 mm	1	3,3 %
21 mm	2	6,7 %
23 mm	8	26,7 %
25 mm	11	36,7 %
27 mm	5	16,7 %
29 mm	2	6,7 %

Das Patientenkollektiv, welches einer Re-Operation zugeführt werden musste ($n = 30$), wurde auch hinsichtlich der implantierten Prothesengröße näher betrachtet (Abbildung 15). So zeigte sich in unserer Studienpopulation, dass:

- 20 % ($n = 2$ von 10 Studienteilnehmern) der Studienteilnehmer mit einer Prothesengröße von 29mm
- 20,8 % ($n = 5$ von 24) der Studienteilnehmer mit einer Prothesengröße von 27mm
- 24,4 % ($n = 11$ von 45) der Studienteilnehmer mit einer Prothesengröße von 25mm
- 28,6 % ($n = 8$ von 28) der Studienteilnehmer mit einer Prothesengröße von 23mm
- 50 % ($n = 1$ von 2) der Studienteilnehmer mit einer Prothesengröße von 19mm

eine Re-Operation innerhalb des Beobachtungszeitraumes benötigten.

Re-Operationen in Abhängigkeit von der Prothesengröße

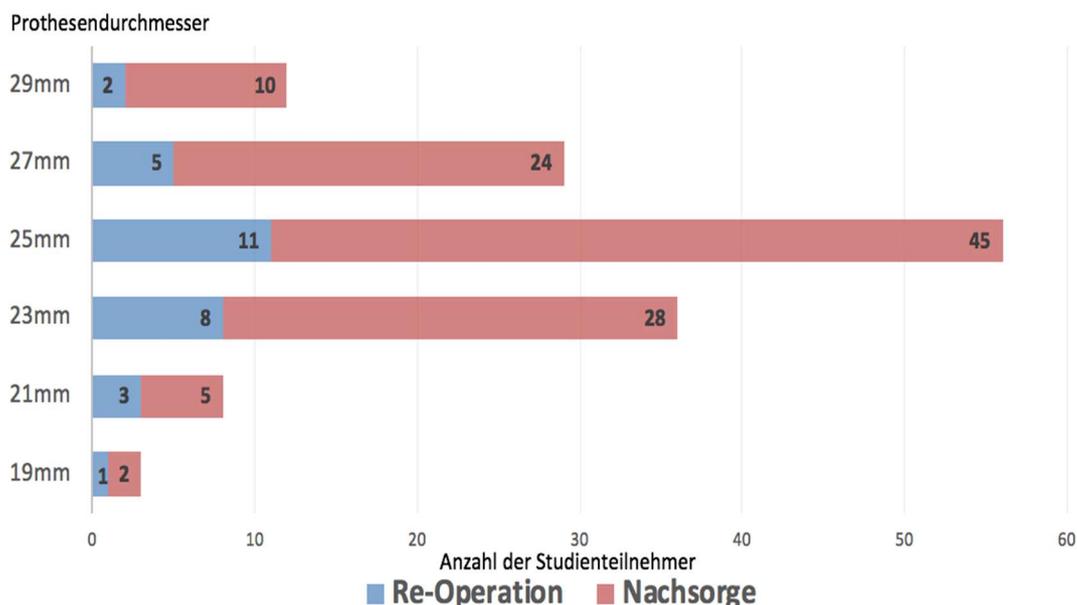


Abbildung 15. Absolute Häufigkeit der Re-Operationsrate in Abhängigkeit vom Prothesendurchmesser

Auch hier ist die Aussagekraft der Werte kritisch zu betrachten, da die Fallzahlen der jeweiligen implantierten Prothesendurchmesser signifikant voneinander abweichen.

4.4.3 PROTHESENDEGENERATIONEN

Bei 26,3 % ($n = 30$) der Patienten musste eine Re-Operation innerhalb des Beobachtungszeitraumes durchgeführt werden, wobei hiervon 66,7 % ($n = 20$) auf eine Prothesendegeneration, 33,3 % ($n = 10$) auf eine Prothesenendokarditis und keine auf eine paravalvuläre Leckage zurückzuführen waren.

Bei den revidierten Patienten kam es im Schnitt nach 9,4 Jahren \pm 5 Jahren zur Re-Operation. Näher betrachtet, wurde eine Re-Operation bei Patienten mit nachgewiesener Prothesendegeneration im Schnitt nach 9,8 Jahren \pm 4,7 Jahren notwendig, wohingegen bei Patienten mit Prothesenendokarditis nach 8,6 Jahren \pm 5,7 Jahren.

Nach genauerer Betrachtung zeigten sich im Patientenkollektiv mit einer Prothesendegeneration ($n = 20$) erhöhte Prothesendruckgradienten im Mittel, welche nach Maßgabe der VARC-2 Kriterien, als sensitives Kriterium für eine Degeneration gelten (Tabelle 10). Erstaunlicherweise kam es bei Frauen signifikant häufiger zum Auftreten einer Prothesendegeneration (log rank p-Wert 0,025). Jedoch unterschieden sich auch hier die Fallzahlen zwischen den Geschlechtern erheblich, weibliches Kollektiv ($n = 5$) vs. männliches Kollektiv ($n = 15$) (Tabelle 10).

Tabelle 10. Charakteristika und erhobene Parameter bei Patienten mit aufgetretener Prothesendegeneration

	N= 20	Relativer Anteil
<i>Frauen</i>	5	25 %
<i>Männer</i>	15	75 %
<i>SVD (nach Jahren)</i>	9,8 \pm 4,7	
<i>Body-Mass Index (in kg/m²)</i>	23 \pm 3,8	
<i>Komorbiditäten</i>		
Nikotinabusus	3	15 %
Diabetes mellitus	0	-
Dyslipidämie	5	25 %
Arterielle Hypertonie	4	20 %
Adipositas	3	15 %

<i>Prothesenmodell</i>		
Perimount 2900	13	65 %
Magna 3000	4	20 %
Magna Ease 3300	0	-
Mosaic	2	10 %
Trifecta SJM	1	5 %
<i>Prothesengröße</i>		
19 mm	0	-
21 mm	2	10 %
23 mm	5	25 %
25 mm	7	35 %
27 mm	4	20 %
29 mm	2	10 %

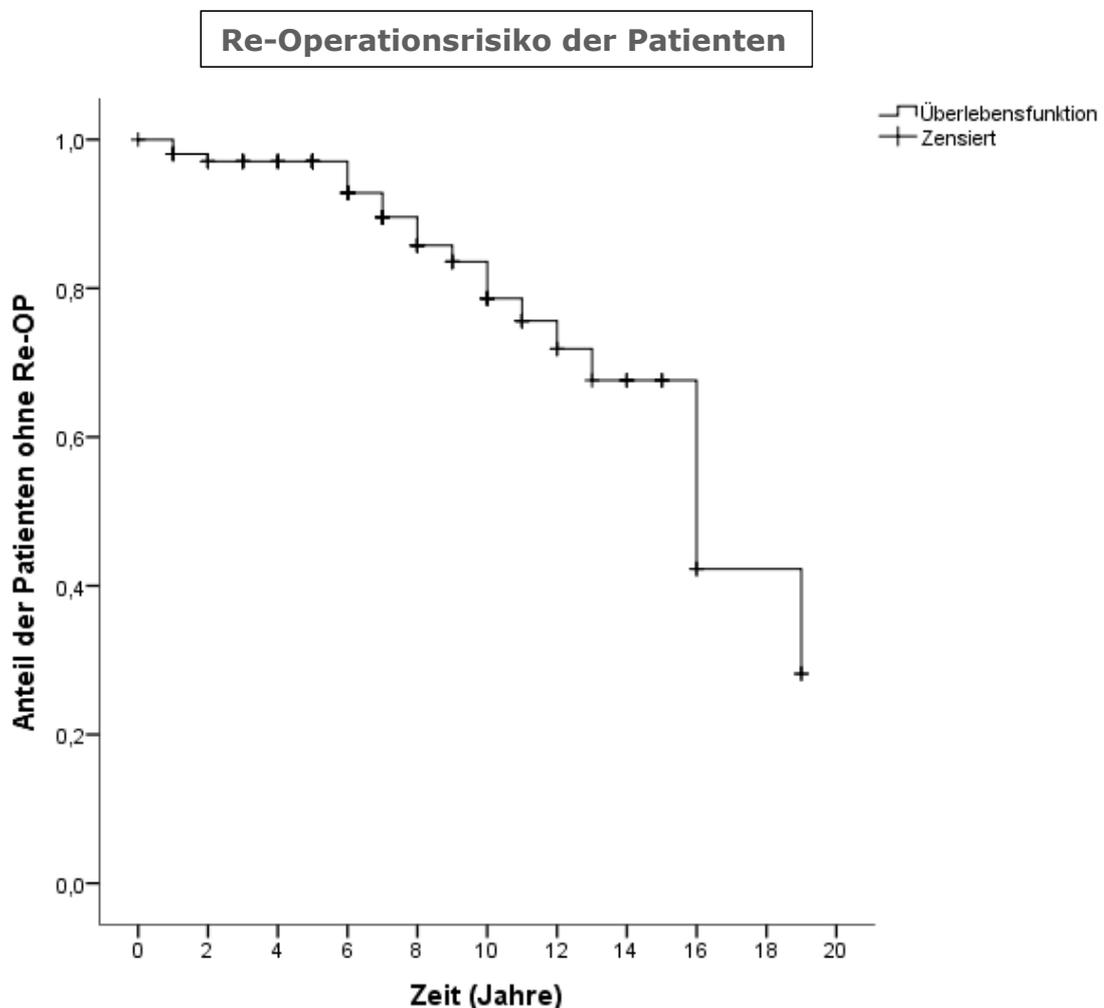
In Tabelle 11 sind die evaluierten echokardiographischen Parameter bei Patienten mit nachgewiesener Prothesendegeneration aufgezeigt.

Tabelle 11. Echokardiographische Parameter im Kollektiv mit nachgewiesener Prothesendegeneration

<i>Echokardiographie</i>	
p_{\max} (in mmHg)	36 ± 26
p_{mean} (in mmHg)	19 ± 15
v_{\max} (in m/s)	$2,6 \pm 1$
Klappenöffnungsfläche (in cm^2)	$1,3 \pm 0,3$
Pressure-Half-Time (in ms)	436 ± 124
LVEF (n. Simpson in %)	$57,7 \pm 9,4$
Paravalvuläre Leckage (in %)	$3 \pm 0,4$

4.5. KAPLAN-MEIER ANALYSE

Es wurde mittels Ereigniszeitanalyse in SPSS Version 23 die durchschnittliche Dauer bis zu einer Prothesendegeneration (SVD) innerhalb des Beobachtungszeitraumes untersucht. Dabei wurde der Einfluss des Geschlechts und des Klappentyps einbezogen. Für die Ereigniszeitanalyse wurden Studienteilnehmer mit einer Prothesenendokarditis ($n = 10$) aus der Gesamt-Population ausgeschlossen, da diese per definitionem keine Degeneration der Prothese abbildet und dieses Kollektiv sich hinsichtlich Zeitpunktes der Revision wesentlich unterscheidet. Das Signifikanzniveau wurde mit 0,05 festgelegt.



Patients

at Risk	104		93		82		58		40		27		18		12		4		4		1
----------------	-----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	---	--	---	--	---

Abbildung 16. Kaplan-Meier Ereigniszeitkurve für das Auftreten einer Prothesendegeneration innerhalb der Gesamtpopulation

Aus Abbildung 16 ist zu entnehmen, dass in unserem untersuchten Kollektiv ($n = 104$) im Median die Dauer bis zu einer Prothesendegeneration ($n = 84$) 16 Jahre betrug. Eine Zensur bedeutet, dass zu jenem Zeitpunkt die evaluierte Nachsorge des Studienteilnehmers endete. Desweiteren wurde der Einfluss der geschlechtsspezifischen Unterschiede auf die Zeit bis zur Prothesendegeneration untersucht. Aus Abbildung 17 ist zu entnehmen, dass im Median eine Prothesendegeneration bei Männern 16 Jahre betrug, wohingegen bei Frauen mit 9 Jahren im Median eine Prothesendegeneration auftrat. Mittels Log-Rank Test erwies sich dieser Unterschied als signifikant (p -Wert 0,025), was bedeuten würde, dass das weibliche Geschlecht ein signifikanter Prädiktor für das Auftreten einer Prothesendegeneration ist. Diese Resultate sind jedoch mit Vorsicht zu betrachten, da die Fallzahl im weiblichen Kollektiv zu gering war, um verallgemeinernde Schlussfolgerungen ziehen zu können.

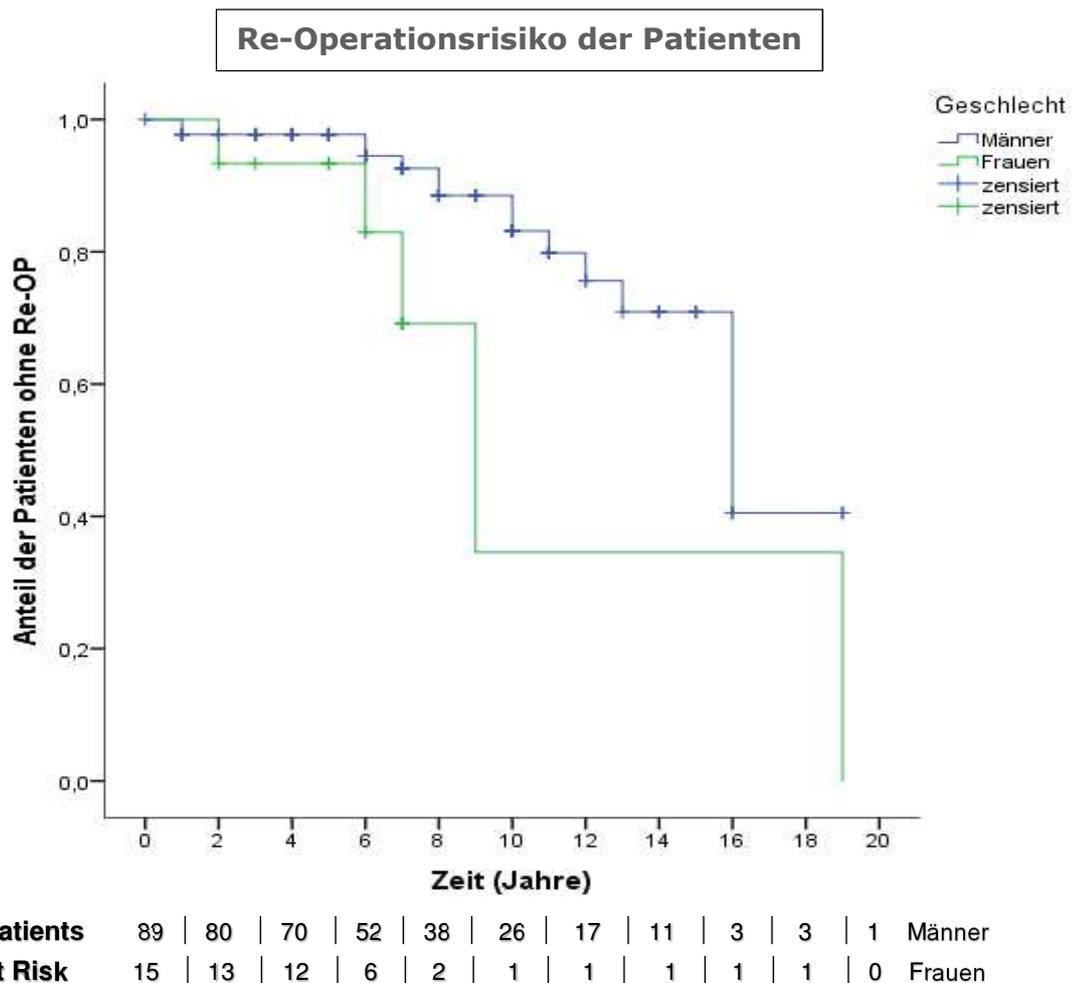


Abbildung 17. Kaplan-Meier Ereigniszeitkurve für das Auftreten einer Prothesendegeneration in Abhängigkeit vom Geschlecht

Im nächsten Schritt wurde der Einfluss der unterschiedlichen Prothesenmodelle auf die Zeit bis zu einer Prothesendegeneration näher untersucht. Von den sieben unterschiedlichen Prothesenmodellen, die im untersuchten Kollektiv verwendet wurden, wurden nur jene Patienten betrachtet, welche ein Prothesenmodell vom Hersteller Carpentier Edwards erhalten haben (Tabelle 12), da die Fallzahlen der anderen Modelle zu klein waren, um eine aussagekräftige Statistik hierfür berechnen und graphisch darzustellen zu können.

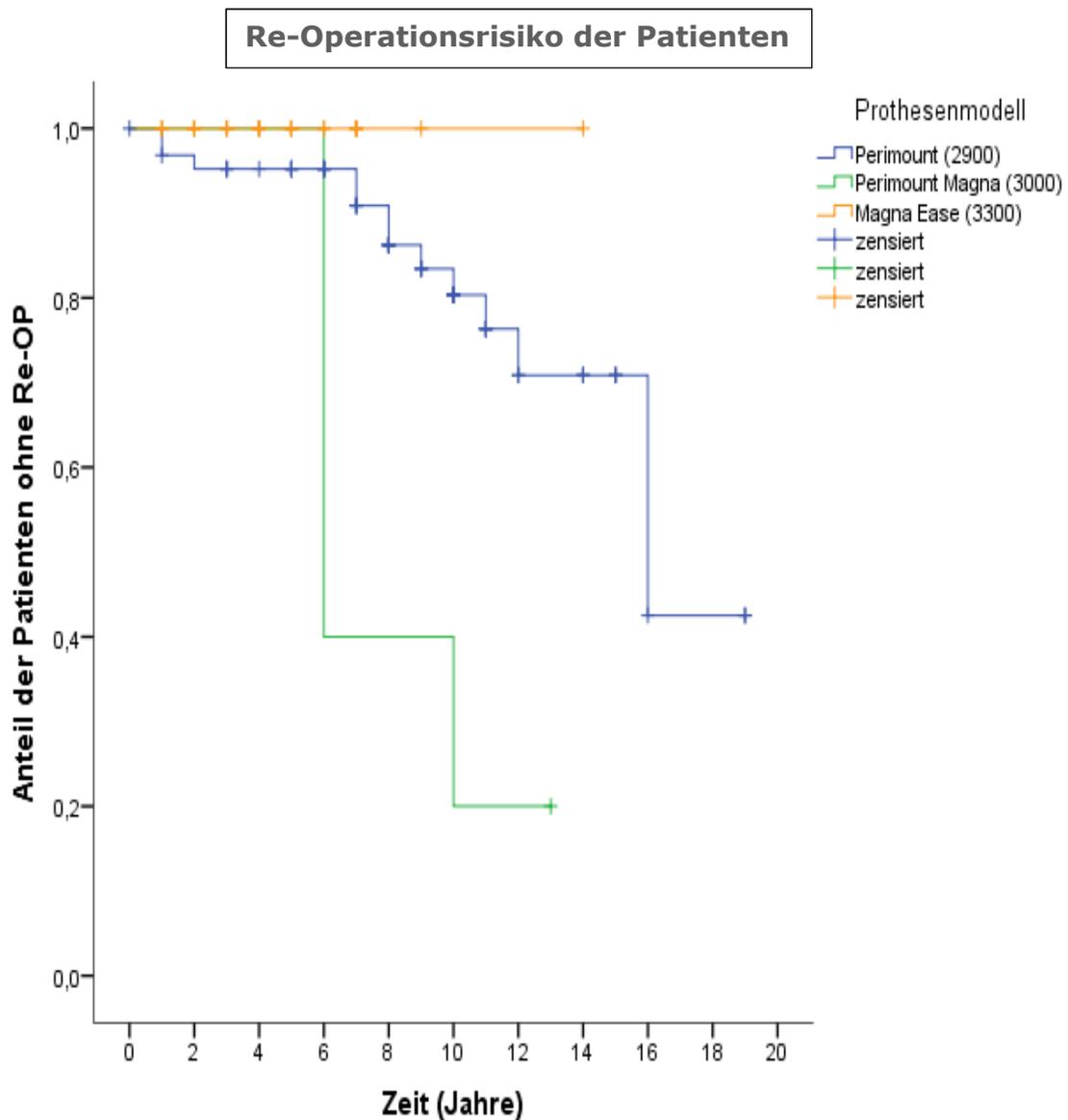
Tabelle 12. Zusammenfassung des Patientenkollektivs mit einer Carpentier Edwards - Prothese

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Modell	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse (SVD)	Zensiert	
			N	Prozent
Perimount 2900	64	13	51	79,7%
Magna 3000	5	4	1	20,0%
Magna Ease 3300	27	0	27	100,0%
Gesamt	96	17	79	82,3%

Abbildung 18 zeigt, dass es bei Studienteilnehmern mit der Perimount 2900 - Prothese im Median nach 16 Jahren und bei Studienteilnehmer mit der Perimount Magna 3000 – Prothese nach 6 Jahren zu einer Prothesendegeneration gekommen ist. Für Studienteilnehmer mit der Magna Ease 3300 – Prothese konnte kein Median errechnet werden, da es innerhalb dieses Kollektivs zu keiner Prothesendegeneration kam. Mittels Log-Rank Test konnte daraufhin ein signifikanter Einfluss des Prothesenmodells auf die mediane Zeit bis zur Prothesendegeneration (p-Wert 0,001) dargestellt werden. Durch weitere statische Überprüfung mittels ANOVA zeigte sich,

das die Magna 3000 – Prothese sich hinsichtlich der Zeit bis zu einer Prothesendegeneration signifikant von der Perimount 2900 – Prothese (p-Wert 0,002) und von der Magna Ease 3300 – Prothese (p-Wert 0,016) unterschied, wohingegen kein signifikanter Unterschied zwischen der Perimount 2900 – Prothese und der Magna Ease 3300 – Prothese festgestellt werden konnte (p- Wert 0,173).



Patients at Risk	64	60	56	45	32	21	12	9	3	3	1	Perimount (2900)
	5	5	5	2	2	1	1	-	-	-	-	Magna (3000)
	27	21	14	6	2	1	1	1	-	-	-	Magna Ease (3300)

Abbildung 18. Kaplan-Meier Ereigniszeitkurve für das Auftreten einer Prothesendegeneration in Abhängigkeit vom Prothesenmodell

4.6. COX-REGRESSION

Um den Einfluss des Prothesenmodells auf die mediane Dauer bis zu einer Prothesendegeneration besser einschätzen zu können, wurde das Geschlecht der Studienteilnehmer in die Analyse miteinbezogen. Da der Log-Rank Test nur den Einfluss einer kategorischen Variable prüfen kann, wurde hierzu die Cox-Regression verwendet. Ein Koeffizient der Cox-Regression kann jedoch nur dann sinnvoll geschätzt werden, wenn mindestens ein Ereignis (Prothesendegeneration) pro Gruppe stattgefunden hat, weswegen Studienteilnehmer mit der Magna Ease 3300 - Prothese exkludiert wurden, da es hier zu keiner einzigen Prothesendegeneration innerhalb des Beobachtungszeitraumes kam.

Tabelle 13. Multifaktorielle Cox Regressionsanalyse für das Geschlecht und die Prothesenmodelle CE Perimount 2900 und CE Magna 3000

Variablen in der Gleichung							95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	Untere	Obere
Prothesenmodell	-1,352	,663	4,151	1	,042	,259	,070	,950
Geschlecht	-1,945	,704	7,637	1	,006	,143	,036	,568

Die statistische Analyse ergab, wie auch im Log-Rank Test zuvor, dass der Effekt vom Prothesenmodell auf die Prothesendurabilität signifikant ist, trotz Berücksichtigung des Geschlechts. Der negative Koeffizient (B) besagt, dass das Risiko einer Prothesendegeneration bei der Perimount 2900 – Prothese geringer ist, was die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Methode bestätigen. Der Wert Exp(B) besagt, dass das Risiko einer Prothesendegeneration mit der Perimount 2900 – Prothese das 0.26-fache derer mit der Magna 3000 – Prothese beträgt.

Der Effekt von Geschlecht auf die Prothesendurabilität ist ebenfalls signifikant, trotz Berücksichtigung des Prothesenmodells. Das Risiko einer Prothesendegeneration ist bei Männern mit 0.14-fach derer von Frauen wesentlich geringer, was die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Methode bestätigt.

5. DISKUSSION

Der zunehmende Fortschritt in der Herzmedizin, speziell die Innovationen in der Behandlung von Herzklappenerkrankungen – sei es die Einführung der TAVI-Prozedur, minimal-invasive chirurgische Zugangswege oder die kontinuierliche Entwicklung neuer biologischer Prothesengenerationen mit verbesserter Haltbarkeit – veranlasst, die bisherigen Empfehlungen und Leitlinien zu überdenken und stets anzupassen.

Die Frage bezüglich der Wahl der Prothese – biologisch oder mechanisch – war bisher in den gültigen Leitlinien auch aufgrund der dürftigen Evidenz aus wenigen klinischen Studien relativ vage definiert und wurde in der täglichen Praxis oftmals sehr großzügig interpretiert. So galt im Generellen für behandelnde Ärzte, jüngeren Patienten die Empfehlung zu einer mechanischen Klappenprothese und älteren Patienten zu einer biologischen Klappenprothese zu geben. Die ausschlaggebenden Argumente hierfür sind zum einen die unterschiedliche Haltbarkeitsdauer der Prothesen und die Compliance des Patienten. (siehe S.18-20)

5.1. VERKÜRZTE DURABILITÄT BEI JÜNGEREN PATIENTEN

Der begrenzten Haltbarkeit von biologischen Klappenprothesen kommt hinzu, dass mehrere Studien gezeigt haben, dass die Durabilität von biologischen Klappenprothesen bei jüngeren Patienten noch kürzer als bei vergleichsweise älteren Patienten sein kann. So berichten Peterseim DS et al. von der Duke University (Durham, USA) in einer retrospektiven Analyse von 429 Studienteilnehmern mit CE Baxter 2625 - Prothesen, eine signifikant höhere 10-Jahresüberlebensrate von Patienten mit über 65 Jahren im Vergleich zu Patienten unter 65 Jahren. Hierbei lagen jedoch erhebliche Limitationen vor, so wurden zum einen keine echokardiographischen Nachsorge-Befunde und auch keine spezifischen Messungen der implantierten Klappenprothese erhoben, weswegen eine Aussage über den Zustand und Funktion der Prothese nur bedingt möglich ist. Zum anderen sind in das Studienkollektiv multimorbide Patienten mit Kombinationseingriffen und diversen Endorganschäden miteingeschlossen

worden, so dass letztendlich ein Unterschied in der 10-Jahresüberlebensrate nicht auf die Haltbarkeitsdauer der Klappenprothese zurückgeführt werden darf [31].

Eine andere Arbeit von David TE et al. von der University of Toronto (Toronto, Kanada) zeigt deutlich voneinander abweichende echokardiographische Langzeitergebnisse von der Toronto SPV – Prothese, einer nicht-gestenteten porcinen Prothese - zwischen jüngeren und älteren Patienten. So kam es nach 12 Jahren bei $48 \% \pm 8 \%$ der Patienten < 65 Jahren zu einer Prothesendegeneration, wohingegen lediglich bei $15 \% \pm 4 \%$ der Patienten > 65 Jahre. Heutzutage ist der Gebrauch von nicht-gestenteten porcinen Prothesen rückläufig und findet im deutschsprachigen Raum kaum noch Anwendung [32].

Rahimtoola SJ von der University of Southern California (Los Angeles, USA) berichtet in einem vielzitierten Paper ebenfalls einen signifikanten Unterschied an Prothesendegenerationen zwischen Patienten < 65 Jahren und Patienten > 65 Jahren. So betrug nach 15 Jahren die Rate an Prothesendegenerationen bei Patienten < 65 Jahren $26 \% \pm 6 \%$, wohingegen bei Patienten > 65 Jahren $9 \% \pm 6 \%$. Im untersuchten Kollektiv sind alle heutzutage gebräuchlichen Bioprothesen vertreten, jedoch wird weder von den implantierten Prothesengrößen noch von der Prothesendegenerations-Rate im spezifischen für die einzelnen Prothesenmodelle berichtet [33].

5.2. TENDENZ ZU BIOLOGISCHEN KLAPPEN-PROTHESEN

Gegenwärtig lässt sich durch alle Altersgruppen ein deutlicher Trend hin zur Implantation biologischer Klappenprothesen feststellen. Ausschlaggebende Gründe hierfür sind die möglichen Komplikationen bei Einnahme von blutverdünnenden Medikamenten, die verbesserte Haltbarkeit von neuen Prothesenmodellen und sowohl die Möglichkeit der TAVI-Prozedur bei einer späteren notwendigen Revision als auch das niedrige Komplikationsrisiko bei einer offenen chirurgischen Revision. So berichten Isaacs AJ et al. aus New York (New York, USA) über den Zeitraum von 1998 bis 2011 eine über 70 %-ige Zunahme an Implantation biologischer Aortenklappen-Prothesen in den

USA. Bemerkenswerterweise war der prozentuale Zuwachs am höchsten bei Patienten zwischen 55 bis 64 Jahren [34]. Die Arbeitsgruppe um Beckmann A et al. (Berlin, Deutschland) zeigen auf, dass in Deutschland im Jahr 2006, 11 557-mal ein isolierter konventioneller Aortenklappen-Ersatz durchgeführt worden ist, wovon 3 222 isolierte mechanische Aortenklappen-Prothesen und 8 335 isolierte biologische Aortenklappen-Prothesen implantiert wurden [35]. Im Jahr 2018 wurde mit insgesamt 10 022 isolierten konventionellen Aortenklappen-Eingriffen eine anhaltend sinkende Tendenz vermerkt, was hauptsächlich auf die Einführung der TAVI-Prozedur zurückzuführen ist. Dennoch fällt auf, dass mit 8 800 isolierten biologischen Prothesen und 992 isolierten mechanischen Prothesen, die Anzahl der implantierten mechanischen Prothesen – zugunsten der biologischen Prothese – deutlich rückläufig ist [36].

Dunning J et al. (Middlesbrough, England) berichten in Großbritannien von einem Anstieg der Implantationsraten biologischer Herzklappen bei Patienten unter 55 Jahren, von 18 % in den Jahren 2004-2005 auf 25 % in den Jahren 2008-2009 [52]. Aus Schweden berichten Glaser N et al. aus dem Karolinska-Institut (Stockholm, Schweden) aus dem einen noch eindrücklicheren Anstieg von 17 % (1997-2002) auf 58 % (2006-2013) der Implantationsraten biologischer Klappenprothesen [53].

5.3. TAVI-EINGRIFF

Das Aufkommen der TAVI-Prozedur ist ein weiterer Aspekt hinsichtlich der zunehmenden Fallzahl biologischer Aortenklappen-Prothesen. Sie stellt ein schonenderes interventionelles Verfahren dar und kann beispielsweise nach Degeneration einer biologischen Klappenprothese angewendet werden, wohingegen eine Revision bei Dysfunktion einer mechanischen



Abbildung 19.

*Links: Edwards SAPIEN 3
Transkatheter-Herzklappe
[68]*

*Rechts: SAPIEN XT
Transkatheter-Herzklappe
[69]*

Klappenprothese stets mit einer chirurgischen, offenen Re-Operation mit Sternotomie und Einsatz der Herz-Lunge Maschine einhergeht.

Benchmark TAVI-Studien wie der PARTNER-3 Trial oder die EVOLUT-Studie zeigten ein vergleichbares Ergebnis zu einem konventionell chirurgischen Aortenklappen-Ersatz bei einem Patientenkollektiv mit niedrig bis mittlerem Risiko. Die steigende Fallzahl der TAVI-Prozedur im Jahr 2018 ist mit 13 279 Interventionen in Deutschland - mit steigender Tendenz - bereits ein Spitzenwert und ein weiterer Beleg für die zunehmende Beliebtheit dieses Verfahrens [36-38].

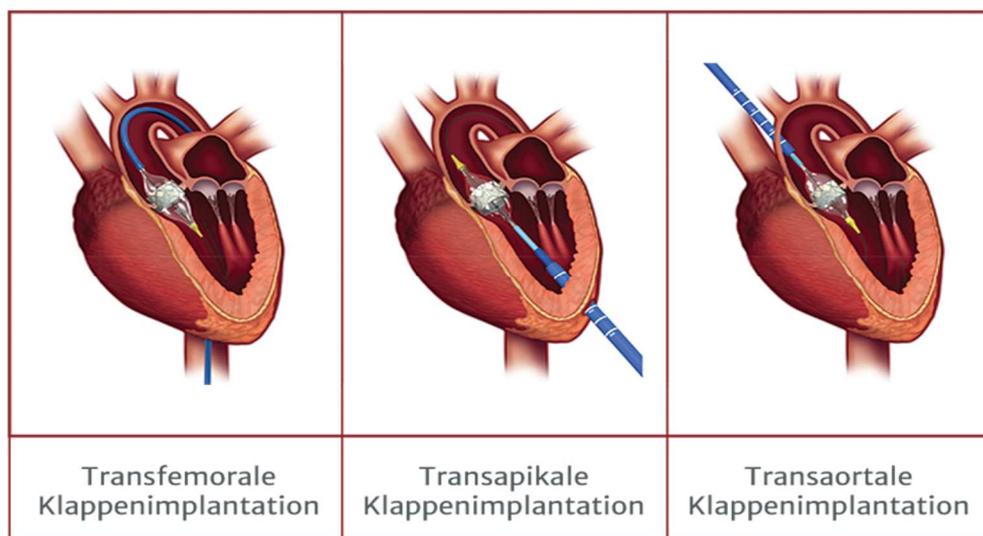


Abbildung 20. Minimal-invasive Zugangswege bei der TAVI-Prozedur [54]

5.4. RISIKO BEI EINER RE-OPERATION

Ein anderer Aspekt, weswegen Herzchirurgen immer häufiger die Implantation einer biologischen Aortenklappen-Prothese statt einer mechanischen Aortenklappen-Prothese bevorzugen, ist das reproduzierbar niedrige Komplikationsrisiko einer eventuellen Re-Operation im Falle einer Degeneration der biologischen Klappenprothese, wie aus einer Vielzahl von Studien hervorgeht. So zeigte die Arbeitsgruppe um Davierwala PM von der University of Toronto (Toronto, Kanada), dass in ihrem untersuchten Studienkollektiv das Mortalitätsrisiko nach einem elektiven Aortenklappen-Ersatz ($n = 2375$) 1,6 % betrug vergleichbar mit dem Mortalitätsrisiko nach einem elektiven Re-Aortenklappen-Ersatz ($n = 216$) mit 1,7 % [39].

Von der Università degli studi di Verona (Verona, Italien) berichten Pechlivanidis K et al. eine Mortalitätsrate von 2,3 % nach einem konventionell chirurgischen Re-Aortenklappen-Ersatz nach 8 Jahren ($n = 131$), wobei bei 1,5 % der Patienten Komplikationen während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes auftraten [40].

5.5. NEUE PROTHESENGENERATION

Jüngste Innovationen im Bereich der chirurgischen Aortenklappen-Bioprosen wirken vielversprechend, zumal durch den Zuwachs bei der Verwendung von Gewebeklappen und durch die zunehmende Lebenserwartung unserer Bevölkerung, ein Bedarf für biologische Prothesen mit längerer Haltbarkeit besteht [41].



Abbildung 21. *INSPIRIS Resilia Aortenklappe des Herstellers Carpentier Edwards [70]*

Im Näheren wird die Inspiris Resilia – Klappe des Herstellers Carpentier Edwards betrachtet, welche auf das bewährte Klappendesign der Perimount 2900 und der Magna Ease Prothese zurückgreift.

Einen Fortschritt scheint dabei das sogenannte „RESILIA“ -Gewebe darzustellen. Hierbei handelt es sich initial um bovines Perikardgewebe, welches mithilfe stabiler Überkappung und Glycerinisierung überarbeitet wird, wodurch freie Aldehydgruppen – diese führen auf molekularer Ebene zu einer Kalzifizierung und Prothesendegeneration - im Gewebe dauerhaft blockiert werden. Hieraus erübrigt sich zum einen die Notwendigkeit für eine Konservierung mit Gluteraldehyd. Weitere Vorteile nach Angaben des Herstellers sind zum anderen die verbesserten Anti-Kalzifizierungseigenschaften, verbesserte Hämodynamik und die Möglichkeit der trockenen gebrauchsfertigen Lagerung ohne die Notwendigkeit einer vorherigen Spülung [41-43].

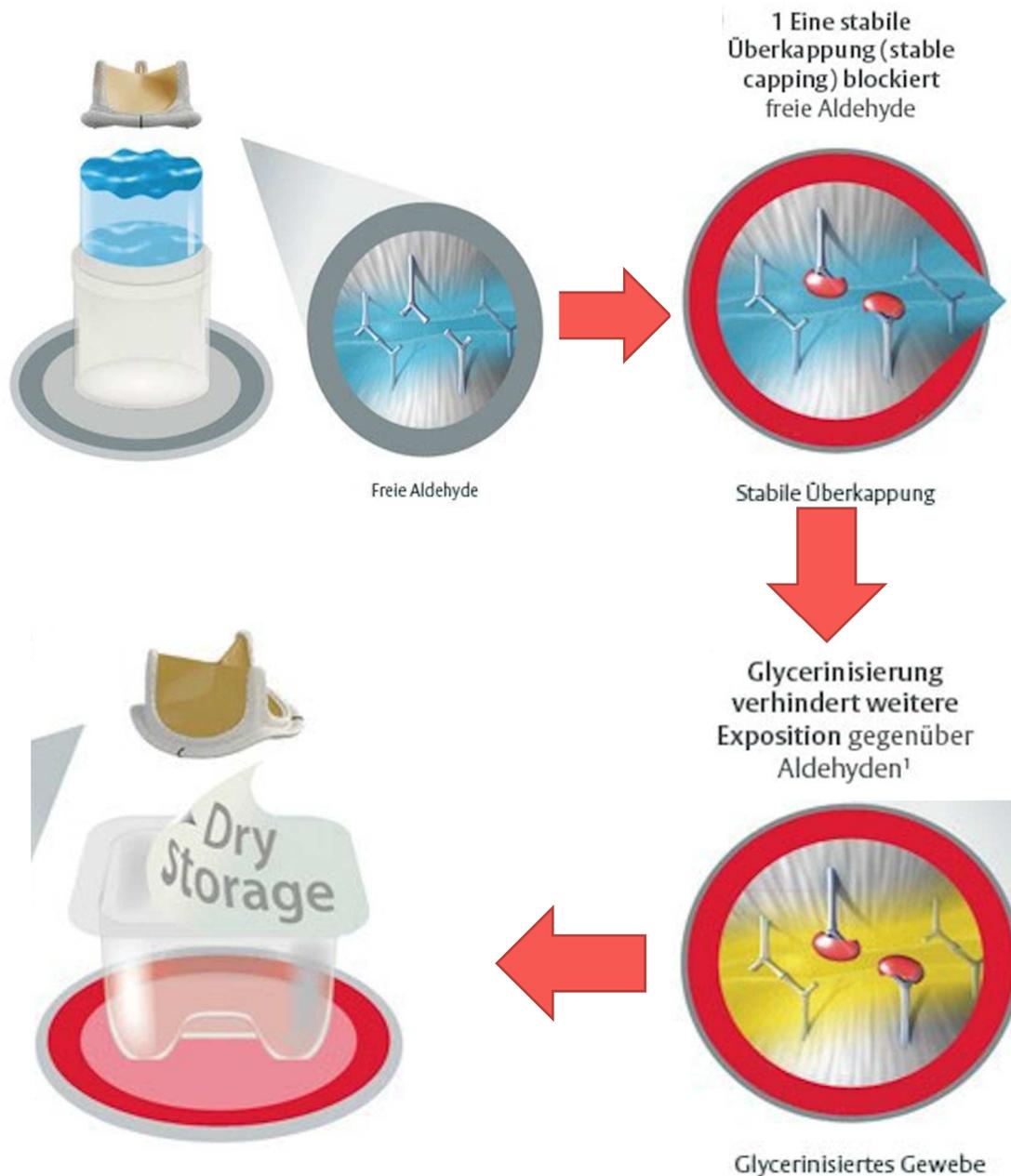


Abbildung 22. modifiziert) Integritätserhaltende Technologie in der Herstellung des RESILIA - Gewebes [41]

In der präklinischen Phase wurde von der Arbeitsgruppe Flameng W et al. von der Universität von Leuven (Leuven, Belgien) im juvenilen Schafmodell ($n = 45$) das RESILIA Gewebe auf einer Perimount-Klappe ($n = 22$) mit Standard-Perimount Klappen ($n = 23$) randomisiert verglichen und bis 8 Monate nach Implantation nachbeobachtet. Hierbei zeigte das RESILIA-Gewebe eine signifikant geringere Kalzifizierung um 72 % (p-Wert 0,002), einen signifikant niedrigeren mittleren transvalvulären Druckgradienten mit

3,9 mmHg vs. 5,5 mmHg (p-Wert 0,03) und ein signifikant selteneres Auftreten von mittleren bis schweren Strömungsturbulenzen mit 6 % vs. 64 % bei der Standard Perimount-Klappe (p-Wert 0,0008) [43].

Durch eine Ausnahmegenehmigung für Forschungszwecke seitens der FDA wurde in der klinischen Prüfungsphase eine prospektive multinationale Studie (sog. COMMENCE-Studie) durchgeführt. Hierbei wurden in 27 Prüfzentren bei 698 Patienten eine CE Magna-Ease Klappe mit RESILIA - Gewebe in konventionell chirurgischer Technik implantiert. Bei den kurz- bis mittelfristigen Nachsorgeuntersuchungen nach 2 ($n = 689$) und 4 Jahren ($n = 405$) zeigten sich keine Fälle von Prothesendegenerationen, ein günstigeres hämodynamisches Outcome, niedrige paravalvuläre Leckage-Raten und eine Verbesserung der NYHA-Klasse bei 62,2 % der Patienten [44].

Eine weitere Innovation, welche die INSPIRIS RESILIA – Aortenklappe mit sich bringt, ist laut Hersteller die sogenannte VFit-Technologie. Diese wurde für mögliche zukünftige Valve-in-Valve Verfahren konzipiert, falls es zu einer indizierten Revision kommen sollte. Sie ermöglicht dem Klappengerüst einen gewissen Expansionsbereich und zudem wurden fluoroskopisch sichtbare Größenmarkierungen als Orientierung für mögliche spätere interventionelle Prozeduren aufgebracht. Hierzu muss jedoch erwähnt werden, dass bisher keine klinischen Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit dieser Prothese bei Valve-in-Valve Verfahren durchgeführt wurden [41].

Die derzeit laufende RESILIENCE – Studie und die INDURE – Studie werden erste langfristige Nachsorge-Daten mit bis zu 11 Jahren Beobachtungszeitraum von der Inspiris Resilia – Klappe liefern und auch mittelfristige Nachsorge-Daten mit bis zu 5 Jahren bei Patienten unter 60 Jahren [45, 46].

5.6. LITERATURVERGLEICH

Die Arbeitsgruppe um Forcillo J et al. von der Universität Montréal (Montréal, Kanada) hat über einen 20-jährigen Beobachtungszeitraum 144 Patienten nach einem isolierten Aortenklappen-Ersatz mit einer CE Perimount – Prothese evaluiert. Das durchschnittliche Alter des Kollektivs war zum Zeitpunkt der Operation 51 ± 9 Jahre, mit einer aktuarischen Überlebensrate $89 \% \pm 3 \%$, $79 \% \pm 4 \%$, $57 \% \pm 6 \%$, $48 \% \pm 7 \%$ nach 5, 10, 15 und 20 Jahren. Hauptsächlich wurden die Prothesengrößen 21mm (25 %), 23mm (34 %) und 25mm (28 %) implantiert, ähnlich wie in unserem Kollektiv. Die Rate an Patienten ohne eine Prothesendegeneration betrug $97 \% \pm 2 \%$, $84 \% \pm 4 \%$ und $57 \% \pm 6 \%$ nach 5, 10, und 15 Jahren. Eine Prothesendegeneration wurde bei 20,1 % der Patienten, eine Prothesenendokarditis bei 4,9 % Patienten nachgewiesen und ein Patient zeigte eine Klappenthrombose im Verlauf. Diese 37 Patienten mussten im Schnitt nach 11 ± 5 Jahren re-operiert werden. Die Ergebnisse und das untersuchte Kollektiv scheinen unserer Studienpopulation sehr ähnlich, sei es die Fallzahl des untersuchten Kollektivs oder präoperative Patienten-Charakteristika. Ein grundlegender Unterschied besteht jedoch im durchschnittlichen Alter des Kollektivs, so war unser Studienkollektiv mit $41,8 \pm 7,7$ Jahren nahezu 10 Jahre jünger. Die Rate an Prothesendegenerationen war in unserem Kollektiv mit 17,5 % geringfügig etwas niedriger, die Rate an Prothesenendokarditiden mit 8,7 % jedoch höher. Initial wurden in unserem Kollektiv jedoch beachtliche 17,5 % der Patienten aufgrund einer Endokarditis operiert, leider geht aus der Arbeit von Forcillo et al. nicht hervor, wie viele Patienten initial aufgrund einer Endokarditis operiert werden mussten [47].

Une D et al. von der University of Ottawa Heart Institute (Ottawa, Kanada) haben über einen 20-jährigen Beobachtungszeitraum 304 unter 60-jährige Patienten mit einer spezifischen biologischen Hancock II – Prothese nachuntersucht. Sie berichten, dass hiervon 32,9 % ($n = 100$) Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes revidiert werden mussten, wovon 78 % ($n = 78$) auf eine Prothesendegeneration, 11 % ($n = 11$) auf eine

Prothesenendokarditis, 4 % auf eine nicht-strukturelle Prothesendysfunktion und weitere 7 % ($n = 7$) auf sonstige Ursachen zurückzuführen sind. Interessanterweise sind nach 10 Jahren nahezu $91,4 \% \pm 2,1 \%$ der Patienten noch mit ihrer initialen biologischen Herzklappe versorgt, anschließend kommt es nach der ersten Dekade jedoch zu einem signifikanten Anstieg an Prothesendegenerationen, so dass nach 15 Jahren lediglich $64,7 \% \pm 4,3 \%$ und nach 20 Jahren sogar nur noch $29,1 \% \pm 5,3 \%$ noch mit ihrer initialen biologischen Herzklappe versorgt sind. Nach genauerer Betrachtung und Aufteilung der Studienpopulation in drei Altersgruppen – unter 40 Jahre, 40 bis 49 Jahre und 50 bis 59 Jahre – mussten Patienten aus dem jüngsten Kollektiv signifikant öfter aufgrund einer Prothesendegeneration revidiert werden (p -Wert 0,04). So betrug nach 20 Jahren der Anteil der Patienten, die noch mit ihrer initialen biologischen Herzklappe versorgt waren, $14,1 \% \pm 8,7 \%$ im jüngsten Kollektiv, $21,5 \% \pm 8,5 \%$ im mittleren Kollektiv und $41,4 \% \pm 8,2 \%$ im ältesten Kollektiv. In Anbetracht, dass der Beobachtungszeitraum im Jahr 1982 begann und die Hancock II -Bioprothese zur jetzigen Zeit als ein veraltetes Prothesenmodell gilt, zeigt unsere Studie vergleichbar gute Ergebnisse hinsichtlich der Rate an Re-Operationen in der ersten Dekade, es gilt weitere Nachuntersuchungen im Verlauf durchzuführen [48].

Johnston DR et al. aus dem Herz- und Gefäßzentrum in Cleveland (Cleveland, USA) zeigen anhand eines sehr großen Kollektivs mit 12569 Patienten nach der Implantation von CE Perimount Prothesen, dass für Patienten unter 60 Jahren das Risiko einer Re-Operation aufgrund einer Prothesendegeneration nach 10, 15 und 20 Jahren bei 5,6 %, 20 % und 46 % lag. Vergleichbar zu den oben erwähnten Arbeiten, fällt auch hier ein Anstieg der Rate an Prothesendegeneration nach der ersten Dekade auf, umso mehr gilt es unser Kollektiv weiter nachzuverfolgen [49].

Eine ähnliche Studie über einen Beobachtungszeitraum von 24 Jahren führten Bourguignon T et al. aus dem Tours University Hospital (Tours, Frankreich) durch. Nachbeobachtet wurden 522 Patienten zwischen 50 und 65 Jahren mit einer CE Perimount Prothese. Die Ergebnisse nach 10, 15 und 20 Jahren

zeigten eine aktuarische Rate von $91 \% \pm 2 \%$, $76 \% \pm 3 \%$ und $50 \% \pm 6 \%$ von Patienten ohne eine Prothesendegeneration, wobei das Alter nicht als signifikanter Prädiktor für eine Prothesendegeneration gezeigt werden konnte. Die mediane Prothesen-Haltbarkeit in dieser Altersgruppe betrug 19 Jahre. Die Autoren geben die Empfehlung, statt an einer Altersgrenze für die Wahl des Prothesenmaterials festzuhalten, vielmehr anderen Aspekten wie Komorbiditäten und der zu erwartenden Lebenserwartung des einzelnen Patienten Gewichtung zukommen zu lassen [50].

Niclauss L et al. aus dem Lausanne University Hospital (Lausanne, Schweiz) beobachteten über einen 10-jährigen Beobachtungszeitraum 84 Patienten unter 65 Jahren, welche einen konventionellen biologischen Aortenklappen-Ersatz erhielten. Das Follow-Up wurde im Schnitt nach $54,4 \text{ Monaten} \pm 39,2 \text{ Monaten}$ durchgeführt, wobei die Rate an Re-Operationen aufgrund einer Prothesendegeneration mit 6% niedriger als in unserem Kollektiv war. Vor allem bei Patienten unter 56 Jahren wurde mit 17% eine signifikant häufigere Re-Operationsrate aufgrund einer Prothesendegeneration festgestellt, wohingegen bei Patienten über 56 Jahren die Revisionsrate lediglich 2% betrug. Unterschiede zu unserer Arbeit zeigen sich zum einen an der deutlich höher festgelegten oberen Altergrenze (65 Jahre), die niedrigere Fallzahl der Studienpopulation (84 Patienten) und kürzeres Follow-Up im Schnitt ($54,4 \text{ Monaten}$) [55].

Einen signifikanten Unterschied beschreiben Chan V et al. von der University of British Columbia (Vancouver, Kanada) hinsichtlich der 10-jährigen Re-Operationsfreiheit nach Implantation einer biologischen Herzklappe zwischen Patienten unter 40 Jahren mit $50,9 \%$, 40 bis 60 Jahren mit $63,2 \%$ und über 60 Jahren von $99,7 \%$. Eine Vergleichsgruppe mit einem älteren Kollektiv wurde in unserer Arbeit nicht durchgeführt, da zum einen die Empfehlungen der Leitlinien bezüglich der Wahl der Prothese für ältere Patienten klar sind und zum anderen diese nicht zielführend hinsichtlich der Hauptfragestellung dieser Arbeit wäre [56].

Die Arbeitsgruppe um Jamieson WR et al. von der University of British Columbia (Vancouver, Kanada) berichtet über die porcine Carpentier-

Edwards-Prothese eine Freiheit von struktureller Prothesendegeneration bei $70,6 \% \pm 4,0 \%$ der Patienten zwischen 51 - 60 Jahren nach 18 Jahren (58). Mykén PS et al. von der Sahlgrenska University Hospital (Göteborg, Schweden) zeigten bei Patienten mit einer porcinen Biocor-Prothese über einen 20-jährigen Beobachtungszeitraum eine aktuarische Freiheit von Re-Operationen aufgrund struktureller Klappendysfunktion von $61,1 \% \pm 8,5 \%$ auf, wobei der Vergleich zwischen Patienten < 65 Jahren und ≥ 65 Jahren mit $44,5 \% \pm 9,2 \%$ und $92,1 \% \pm 3,9 \%$ einen signifikanten Unterschied hervorbrachte (59). Weber A et al. aus dem Universitätsspital Bern (Bern, Schweiz) berichten bei Patienten unter 60 Jahren von einer signifikant höheren Sterblichkeitsrate im postoperativen Verlauf – 5% /Patienten pro Jahr nach einem biologischen im Vergleich zu $0,9 \%$ /Patienten pro Jahr nach einem mechanischen Aortenklappen-Ersatz [60].

Weitere Studien zeigen die Haltbarkeit biologischer Aortenklappen-Prothesen im Vergleich zu einem Kollektiv mit mechanischen Klappenprothesen auf, mit dem nicht überraschenden Ergebnis, dass mechanische Klappenprothesen niedrigere Raten an Prothesendegenerationen aufweisen. So beschreibt die Arbeitsgruppe um Roumieh M et al. von der Medizinischen Hochschule Hannover (Hannover, Deutschland) bei einem Patientenkollektiv ($n = 60$) zwischen 55 - 65 Jahren nach 10 Jahren und 15 Jahren eine Rate von $81 \% \pm 7 \%$ und $64 \% \pm 12 \%$ an Patienten ohne eine Prothesendegeneration, wohingegen bei Patienten mit mechanischen Prothesen eine Rate von 100% und $93 \% \pm 5 \%$ aufwiesen (p-Wert 0,003) [51]. In unserem Studiendesign war keine Vergleichsgruppe mit Studienteilnehmern mit einer mechanischen Prothese vorgesehen.

5.7. LIMITATIONEN

Die retrospektive-monozentrische Gestaltung der Studie stellt eine wesentliche Limitation dar. Aufgrund der Seltenheit von biologischen Klappenprothesen sind die Fallzahlen der untersuchten Studienpopulation relativ gering, daher dürfen hier keine allgemeinen Schlussfolgerungen gezogen werden, zudem gilt es den Beobachtungszeitraum noch länger zu gestalten, da in mehreren Vorarbeiten erst ab der zweiten Dekade die Durabilität der biologischen Prothese wohl abzunehmen scheint.

Eine weitere Limitation stellt dar, dass echokardiographische Nachsorgeuntersuchungen hinsichtlich einer Prothesendegeneration nicht von einem Untersucher standardisiert durchgeführt wurden, sondern dass die Befunde von betreuenden, niedergelassenen Kardiologen zugesendet wurden und somit eine Interobserver-Variabilität vorliegen kann. Hier gilt es in Zukunft nach einem Aortenklappen-Ersatz insbesondere für jüngere Patienten mit hoher Lebenserwartung und in Bezug auf die essentielle Nachsorge die Infrastruktur für ein standardisiertes Follow-Up und eine Anbindung an spezialisierte Zentren aufzubauen.

Zudem konnten wenige Patientendaten mangels fehlender Rückantwort nicht in unser Kollektiv miteingeschlossen werden. Generell gilt es die Schwierigkeit postoperative Nachsorge-Daten über einen längeren Zeitraum vollständig zu sammeln zu lösen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Für Patienten mit bevorstehendem Herzklappen-Eingriff ist die Wahl zwischen einer biologischen oder einer mechanischen Klappenprothese ein überaus wichtiger Aspekt und eine wegweisende Entscheidung für ihre weitere Lebensqualität und Lebensführung, daher ist das ärztliche Aufklärungsgespräch von immenser Bedeutung. Die Verantwortung des aufklärenden Arztes, beziehungsweise des Operateurs ist nicht unbeachtlich, da sie hier als qualifizierte Spezialisten nach bestem medizinischem Wissen und Gewissen eine Empfehlung für den Patienten abgeben sollten. Im Sinne der Evidenz-basierten Medizin ist es daher unumgänglich, bisherige Ergebnisse aus der Klappenchirurgie stets kritisch zu hinterfragen, zu re-evaluieren und Empfehlungen gegebenenfalls anzupassen, zumal über die letzten Jahrzehnte ein großer Fortschritt in diesem Bereich der Herzchirurgie beobachtet werden konnte.

Der aktuelle Stand der Forschung hinsichtlich der Haltbarkeit von biologischen Klappenprothesen bei Patienten unter 50 Jahren liefert noch keine ausreichende, einheitliche Evidenz im Hinblick auf langfristige Ergebnisse, weswegen der Patientenwunsch weiterhin als „Goldstandard“ bei der Wahl der Prothese gilt. Es wird vermutet, dass bei jüngeren Patienten aufgrund deren in der Regel noch ausgiebigeren physischen Aktivität, deutlich größere Scherkräfte auf die Prothese einwirken und es somit zu einer früheren strukturellen Degeneration führen kann [57].

In dieser Arbeit konnte demonstriert werden, dass die Durabilität und Klappenintegrität von biologischen Aortenklappen-Prothesen bei Patienten unter 50 Jahren weiterhin zeitlich limitiert ist. Bei 26,3 % der Studienteilnehmer musste eine Re-Operation im Durchschnitt nach ca. 10 Jahren durchgeführt werden, wobei hiervon $\frac{2}{3}$ auf eine Prothesendegeneration zurückzuführen waren. Genderspezifische signifikante Unterschiede waren in diesem Fall am ehesten den sehr niedrigen Fallzahlen zuzuordnen, wie auch prothesenspezifische Unterschiede hinsichtlich der Haltbarkeit, so dass diese sich kaum als Prädiktoren für eine Prothesendegeneration zu eignen scheinen.

Nichtsdestoweniger wirken jüngste Innovationen in der Klappenforschung vielversprechend für die Zukunft und der kontinuierliche Fortschritt der Klappenchirurgie scheint gewiss zu sein. Multizentrische Studien mit standardisierten Prozeduren und einer längeren Nachverfolgungszeit könnten einen tieferen Einblick in den Langzeitverlauf und höhere Fallzahlen ermöglichen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Hufnagel CA, Gomes MN. Late follow-up of ball-valve prostheses in the descending thoracic aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1976;72(6):900-9.
2. Albrecht, Harro. Herzklappe durchs Schlüsselloch. Vol. 39. *DIE ZEIT.* 2016.
(<https://www.zeit.de/2016/39/kardiologie-herzklappenfehler-chirurgie-ersatz-ventile> [Zugriff am: 15.03.2020])
3. Winau Rolf. Technik und Medizin. Vol. 4. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1993, p.183.
4. Ross D.N. Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet.* 1962,2(7254):487.
5. Senning A. Fascia lata replacement of aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1967;54(4):465-70.
6. Puig L.B., Verginelli G., Kawabe L., et al. Four years experience with dura mater cardiac valve. *J Cardiovasc Surg.* 1977;18(3):247-55.
7. Ionescu M.I., Smith D.R., Sutherland T.W., et al. Heart valve replacement with aortic heterografts. *Ann Thorac Surg.* 1972;13(1):1-14.
8. Ziemer G, Haverich A. Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen. Vol. 3. Springer Verlag Berlin Heidelberg. 2010, p.602.
9. Steffel J, Lüscher T. Herz-Kreislauf: Module Innere Medizin. Vol. 2. Springer Verlag Berlin Heidelberg. 2014, p.104.
10. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, et al. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(1):138-43.
11. Dare AJ, Veinot JP, Edwards WD, et al. New observations on the etiology of aortic valve disease: a surgical pathologic study of 236 cases from 1990. *Human pathology.* 1993;24(12):1330-1338.
12. Rosskamm H, Neumann F-J, Kalusche D, et al. Herzkrankheiten. Vol. 5. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag. 2004.
13. Freeman RV, Crittenden G, Otto C. Acquired aortic stenosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2004,2(1):107-116.
14. Mach M. Das Outcome nach kathetergestützten transapikalen und transaortalen Aortenklappenimplantationen (TAVI) im Vergleich zum

konventionellen Aortenklappenersatz. Diplomarbeit Medizinische Universität Graz. 2013.

(https://forschung.medunigraz.at/fodok/suchen/publikationen_mug_autoren?sprache_in=de&menue_id_in=106&id_in=&publikation_id_in=130071 [Zugriff am: 15.03.2020])

15. Polat E. Die konkomitante Mitralinsuffizienz bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation. Diplomarbeit Medizinische Universität Wien. 2018.

(<https://resolver.obvsg.at/urn:nbn:at:at-ubmuw:1-16579> [Zugriff am: 30.04.2020])

16. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38(36):2739–2791.

17. Seitelberger R, Steindl J, Dinges C. Aortenklappeninsuffizienz: Neues Zeitalter der Rekonstruktion. Z Herz- Thorax- Gefäßchir. 2019;33:6–14.

18. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur J Cardiothorac Surg. 2017;52:616–664.

19. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, et al. German Heart Surgery Report 2018: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Thorac Cardiovasc Surg. 2019;67:331–344.

20. Bakir I, Casselman FP, Wellens F, et al. Minimal invasive versus standard approach aortic valve replacement: a study in 506 patients. Ann Thorac Surg. 2006;81:1599-1604.

21. Pingel SB. Retrospektive Analyse potentieller Beeinflussungsmodelle auf die Reoperationsrate nach mechanischem und biologischem Herzklappenersatz. Dissertation Medizinische Fakultät LMU München. 2009.

(<https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bvb:19-108257> [Zugriff am 15.05.2020])

22. Martens S, Neumann K, Sodemann C, et al. Carbon dioxide field flooding reduces neurologic impairment after open heart surgery. Ann Thorac Surg. 2008;85:543–547.

23. Brandl KS. Die Medtronic Mosaic-Bioprothese in Aortenposition nach 17 Jahren - eine retrospektive Untersuchung bei 272 Patienten.

Dissertation Medizinische Fakultät der Technischen Universität München. 2014. p.12.

(<http://mediatum.ub.tum.de/node?id=1174034> [Zugriff am 15.05.2020])

24. Greim C-A, Roewer N. Transösophageale Echokardiographie: für Intensivmediziner und Anästhesisten. Vol. 3. Thieme-Verlag Stuttgart New York. 2011. p.192.

25. <https://pdf.medicalexpo.de/pdf-en/st-jude-medical/cardiac-surgery-product-catalog/70886-91097.html#open> [Zugriff am: 30.04.2020]

26. http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Herzchirurgische-Klinik-und-Poliklinik/download/de/St_-Jude-Medical.pdf [Zugriff am: 30.04.2020]

27. <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Herzchirurgische-Klinik-und-Poliklinik/de/Patienteninformation/Erwachsenen-Herzchirurgie/Herzklappenerkrankungen/Aortenklappen/index.html> [Zugriff am: 30.04.2020]

28. Kueri S, Kari FA, Fuentes RA, et al. Einsatz biologischer Herzklappen: Prothesentypen, Haltbarkeit und Komplikationen. Dtsch Arztebl Int. 2019;116:423-30.

29. <https://www.edwards.com/de/devices/heart-valves/aortic-pericardial> [Zugriff am: 30.04.2020]

30. Kunert M, Ulbricht LJ. Praktische Echokardiographie. Vol. 2. Deutscher-Ärzte Verlag Köln, p.201-204.

31. Peterseim DS, Cen YY, Chevuru S, et al. Long-term outcome after biologic versus mechanical aortic valve replacement in 841 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999;117(5):890-7.

32. David TE, Feindel CM, Bos J, et al. Aortic valve replacement with Toronto SPV bioprosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135(1):19-24.

33. Rahimtoola SH. Choice of Prosthetic Heart Valve in Adults: An Update. J Am Coll Cardiol. 2010;55(22):2413-26.

34. Isaacs AJ, Shuhaiber J, Salemi A, et al. National trends in utilization and in-hospital outcomes of mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacements. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149(5):1262-9.

35. Beckmann A, Funkat AK, Lewandowski J, et al. German Heart Surgery Report 2015: The Annual Updated Registry of the German

Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Thorac Cardiovasc Surg. 2016;64:462-474.

36. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, et al. German Heart Surgery Report 2018: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Thorac Cardiovasc Surg. 2019;67:331-344.

37. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Ballon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. N Engl J Med. 2019;380:1695-1705.

38. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. N Engl J Med. 2019;380:1706-1715.

39. Davierwala PM, Borger MA, David TE, et al. Reoperation is not an independent predictor of mortality during aortic valve surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006;131:329-35.

40. Pechlivanidis K, Onorati F, Petrili G, et al. In which patients is transcatheter aortic valve replacement potentially better indicated than surgery for redo aortic valve disease? Long-term results of a 10-year surgical experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;0:1-9.

41. <https://edwardseducation.com/inspirisresilia/de/> [Zugriff am: 05.03.2020]

42. Head SJ, Celik M, Kappetein AP, et al. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. Eur Heart J. 2017;38(28):2183-2191.

43. Flameng W, Hermans H, Verbeken E, et al. A randomized assessment of an advanced tissue preservation technology in the juvenile sheep model. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149(1):340-5.

44. Griffith BP, Bavaria JE, Gammie JS, et al. Intermediate-term outcomes of aortic valve replacement with a bioprosthetic valve with a novel tissue. 99th Annual American Association for Thoracic Surgery Meeting, Canada (May 4–7), 2019.

45. National Library of Medicine (US). RESILIENCE Trial: Evaluation of the Durability of Aortic Bioprostheses/Valves with RESILIA Tissue in Subjects Under 65 (RESILIENCE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03680040> [Zugriff am 15.05.2020]

46. National Library of Medicine (US). Inspiris Resilia Durability Registry (INDURE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03666741> [Zugriff am 15.05.2020]

47. Forcillo J, El Hamamsy I, Stevens L-M, et al. The Perimount Valve in the Aortic Position: Twenty-Year Experience with Patients Under 60 Years Old. *Ann Thorac Surg.* 2014;97;1526-32.
48. Une D, Ruel M, Tirone DE. Twenty-year durability of the aortic Hancock II bioprosthesis in young patients: is it durable enough? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(5):825-30.
49. Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, et al. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12 569 implants. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(4):1239-47.
50. Bourguignon T, Lhommet P, El Khoury R, et al. Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount aortic valve in patients aged 50-65 years. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(5):1462-8.
51. Roumieh M, Ius F, Tudorache I, et al. M analysis: long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48(1):129-36.
52. Dunning J, Gao H, Chambers J, et al. Aortic valve surgery: marked increases in volume and significant decreases in mechanical valve use - an analysis of 41.227 patients over 5 years from the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland National database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(4):776-82.
53. Glaser N, Jackson V, Holzmann MJ, Franco-Cereceda A, Sartipy U: Aortic valve replacement with mechanical vs. biological prostheses in patients aged 50-69 years. *European Heart Journal.* 2016;37(34):2658-2667.
54. <https://www.edwards.com/de/procedures/aorticstenosis/options> [Zugriff am: 11.03.2020]
55. Niclauss L, Von Segesser LK, Ferrari E, et al. Aortic biological valve prosthesis in patients younger than 65 years of age: transition to a flexible age limit? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16(4):501-7.
56. Chan V, Jamieson WR, Germann E, et al. Performance of bioprostheses and mechanical prostheses assessed by composites of valve-related complications to 15 years after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(6):1267-73.
57. Minami K, Zittermann A, Schulte-Eistrup S, et al. Mitroflow synergy prostheses for aortic valve replacement: 19 years experience with 1516 patients. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:1699-1705.
58. Jamieson WR, Burr LH, Myagishima RT, et al. Carpentier-Edwards supra-annular aortic porcine bioprosthesis: clinical performance over 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:994-1000.

59. Myken PS, Bech-Hansen O. A 20-year experience 1712 patients with the Biocor porcine bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:76-81.
60. Weber A, Nouredine H, Englberger L, et al. Ten-year comparison of pericardial tissue valves versus mechanical prostheses for aortic valve replacement in patients younger than 60 years of age. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(5):1075-83.
61. Jeger E. *Die Chirurgie der Blutgefäße und des Herzens.* Vol 1. Springer Verlag Berlin Heidelberg GmbH, 1913. p.295.
62. Böttcher W, Alexi-Meskishvili V. Die Herznaht im neunzehnten Jahrhundert. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir.* 2006;20:36-44.
63. Vahl CF, Gruber-Gerardy KF. Von der Herzchirurgie und den Herzklappen. Meilensteine aus 2500 Jahren Herzgeschichte. [http://www.unimedizin-mainz.de/fileadmin/kliniken/htg/Dokumente/090928_Broschuere Edwards.pdf](http://www.unimedizin-mainz.de/fileadmin/kliniken/htg/Dokumente/090928_Broschuere_Edwards.pdf) [Zugriff am: 30.04.2020]
64. https://americanhistory.si.edu/collections/search/object/nmah_1726277 [Zugriff am: 30.04.2020]
65. https://americanhistory.si.edu/collections/search/object/nmah_1726288 [Zugriff am: 30.04.2020]
66. <https://emedicine.medscape.com/article/780702-overview#a1> [Zugriff am: 30.04.2020]
67. <https://surgery.ucsf.edu/conditions--procedures/minimally-invasive-aortic-valve-surgery.aspx> [Zugriff am: 30.04.2020]
68. <https://www.edwards.com/de/devices/Heart-Valves/Transcatheter-Sapien-3> [Zugriff am: 30.04.2020]
69. <https://www.edwards.com/de/devices/heart-valves/sapien-xt-valve> [Zugriff am: 30.04.2020]
70. <https://www.edwards.com/de/devices/heart-valves/resilia> [Zugriff am: 30.04.2020]

8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1. Kugel-Käfig Prothese aus dem Jahr 1966 (64).....	9
Abbildung 2. Kippscheibenklappen-Prothese entwickelt nach dem Jahr 1969 (65)	9
Abbildung 3. Carpentier Edwards Duralex Prothese aus porcinem Gewebe (1991) (66).....	10
Abbildung 4. Schematische Darstellung der häufigsten Malformationen der Aortenklappe: A) bikuspidale Aortenklappe (Typ I R/L nach Sievers), B) postrheumatische Aortenklappe, C) degenerativ-kalzifizierte Aortenklappe (67)	11
Abbildung 5. Absolute Anzahl der in Deutschland durchgeführten isolierten chirurgischen Aortenklappen-Ersatz Operation im Zeitraum von Jahr 2004 bis 2018 mit der dazugehörigen nicht-angepassten Mortalitätsrate (19).....	17
Abbildung 6. Exploration der degenerativ-kalzifizierten nativen Aortenklappe (mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. C. Hagl).....	19
Abbildung 7. In-toto Resektion der nativen Aortenklappe (mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. med. C. Hagl).....	19
Abbildung 8. Implantation einer Kunstklappenprothese mit evertierenden Matratzennähten.....	20
Abbildung 9. Mechanische Doppelflügelprothese aus zwei Ansichten: St. Jude Medical Regent™ (27).....	23
Abbildung 10. Übersicht biologischer Herzklappenprothesen (modifiziert nach Puri et al.) (28).....	24
Abbildung 11. Links: Carpentier-Edwards MAGNA EASE Model 3300 TFX. Mitte: Carpentier-Edwards MAGNA Model 3000. Rechts: Carpentier-Edwards Perimount Model 2900 (27,29).....	25
Abbildung 12. Relative Häufigkeiten der verschiedenen implantierten Prothesenmodelle.....	33
Abbildung 13. Implantierte Prothesengrößen innerhalb der gesamten Studienpopulation.....	34
Abbildung 14. Absolute Häufigkeit der Re-Operationsrate in Abhängigkeit vom Prothesenmodell.....	37
Abbildung 15. Absolute Häufigkeit der Re-Operationsrate in Abhängigkeit vom Prothesendurchmesser.....	39
Abbildung 16. Kaplan-Meier Ereigniszeitkurve für das Auftreten einer Prothesendegeneration innerhalb der Gesamtpopulation.....	42
Abbildung 17. Kaplan-Meier Ereigniszeitkurve für das Auftreten einer Prothesendegeneration in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	43
Abbildung 18. Kaplan-Meier Ereigniszeitkurve für das Auftreten einer Prothesendegeneration in Abhängigkeit vom Prothesenmodell.....	45
Abbildung 19. Links: Edwards SAPIEN 3 Transkatheter-Herzklappe (68) Rechts: SAPIEN XT Transkatheter-Herzklappe (69).....	49
Abbildung 20. Minimal-invasive Zugangswege bei der TAVI-Prozedur (54).....	50

Abbildung 21. *INSPIRIS Resilia Aortenklappe des Herstellers Carpentier Edwards (70) 51*

Abbildung 22. *modifiziert) Integritätserhaltende Technologie in der Herstellung des RESILIA – Gewebes (41) 52*

9. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1. Operations-/Interventionsindikationen bei der Aortenklappenstenose (adaptiert aus ESC/EACTS Guidelines for management of valvular heart disease 2017) (16)	13
Tabelle 2. Operationsindikationen bei Aortenklappeninsuffizienzen (adaptiert aus ESC/EACTS Guidelines for management of valvular heart disease 2017) (17,18)	16
Tabelle 3. Wahl der Aortenklappenprothese – zugunsten einer mechanischen Prothese (16)	21
Tabelle 4. Wahl der Aortenklappen-Prothese – zugunsten einer biologischen Prothese (16)	22
Tabelle 5. Baseline-Charakteristika der gesamten Studienpopulation	31
Tabelle 6. Absoluter/relativer Anteil der Studienteilnehmer/Nicht-Studienteilnehmer	32
Tabelle 7. Motive zur Implantation einer biologischen Klappenprothese	32
Tabelle 8. Charakteristika und Parameter der Patienten in der klinischen Nachsorge	36
Tabelle 9. Charakteristika und erhobene Parameter bei re-operierten Patienten im Beobachtungszeitraum	38
Tabelle 10. Charakteristika und erhobene Parameter bei Patienten mit aufgetretener Prothesendegeneration	40
Tabelle 11. Echokardiographische Parameter im Kollektiv mit nachgewiesener Prothesendegeneration	41
Tabelle 12. Zusammenfassung des Patientenkollektivs mit einer Carpentier Edwards - Prothese	44
Tabelle 13. Multifaktorielle Cox Regressionsanalyse für das Geschlecht und die Prothesenmodelle CE Perimount 2900 und CE Magna 3000.....	46

10. DANKSAGUNG

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Insbesondere danke ich Herrn Prof. Dr. med. Christian Hagl für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit diese Dissertation an seiner Klinik durchführen zu können. Ich bedanke mich herzlich für die stets hilfreichen Gespräche und konstruktiven Korrekturen.

Zudem trug zur Entstehung dieser Arbeit ganz maßgeblich Herr Dr. med. Christoph Müller bei. Bei ihm möchte ich mich herzlichst für die umfassende Betreuung während der gesamten Zeit und für die Hilfsbereitschaft bei jeglichen Problemen bedanken.

Und zuletzt herzlichen Dank an meine Eltern und meine Freundin für ihre grenzenlose Hilfe und Unterstützung.

11. EIDESSTAATLICHE VERSICHERUNG

Polat, Emre

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**„Die langfristige Haltbarkeit und Klappenintegrität nach isolierter
Implantation von biologischen Aortenklappen-Prothesen bei
Patienten unter 50 Jahren“**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren
Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder
annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer
Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher
oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines
akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 30.04.2021

Ort, Datum

Emre Polat

Unterschrift Doktorand