

Aus der Abteilung für Kardiovaskularchirurgie  
Städt. Krankenhaus München Bogenhausen

Chefarzt: Prof. Dr. med. Bernhard Michael Kemkes

**Postoperative Ergebnisse nach Aorten- und Mitralklappenersatz  
mittels Sorin Bicarbon™ Prothese**

Eine retrospektive Analyse an 553 Patienten

Dissertation

Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig Maximilians Universität zu München

Vorgelegt von  
Kyriakos Spiliopoulos

aus

München

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. B. Reichart

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. M. Näbauer

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. B. Gansera

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 28.10.2004

Meiner lieben Frau Tina und  
meiner einzigartigen Tochter Katerina- Rafaela gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einleitung</b>	6
1.1. Historischer Überblick/ Prothesenmodelle	7
1.2. Charakteristika der Zweiflügel-Prothesen	9
1.2.1. St. Jude Medical Prothese	9
1.2.2. Edwards Tekna (Duromedics) Prothese	9
1.2.3. CarboMedics Prothese	10
1.2.4. Sorin Bicarbon Prothese	11
1.3. Komplikationen nach mechanischem Aorten- und Mitralklappenersatz	12
1.3.1. Tachy- und Bradyarrhythmien	12
1.3.2. Neurologische Komplikationen	12
1.3.3. Blutung	12
1.3.4. Klappendysfunktion	13
1.3.5. Paravalvuläre Dehiszenz	13
1.3.6. Hämolyse	14
1.4. Ziel der Studie	15
<b>2. Studienpopulation</b>	16
2.1. Populationscharakteristik	16
2.1.1. Geschlechts und Altersverteilung	16
2.1.2. Klinischer Schweregrad	17
2.1.3. Ätiologie des Klappenfehlers, Prothesengrößen	17
2.1.4. EKG-Befunde	22
2.2. Operative Technik	23
2.2.1. Aortenklappenersatz, Standardvorgehen	23
2.2.2. Mitralklappenersatz, Standardvorgehen	24

<b>3.</b>	<b>Methodik</b>	25
3.1.	Fragebogen	25
3.2.	Statistik	26
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	27
4.1.	Frühletalität (30 Tagesletalität)	27
4.2.	Spätletalität	30
4.3.	Klinischer Status der Patienten	42
4.4.	Antikoagulationsbedingte Blutung	48
4.5.	Thrombembolische Ereignisse	50
4.6.	Nicht- strukturelle Prothesendysfunktion	53
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	56
<b>6.</b>	<b>Studieneinschränkungen</b>	62
<b>7.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	63
<b>8.</b>	<b>Anhang</b>	65
8.1.	Abkürzungsverzeichnis	65
8.2.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	67
8.3.	Literaturverzeichnis	71
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	78
<b>10.</b>	<b>Tabellarischer Lebenslauf</b>	79

## 1. Einleitung

Herzklappenfehler werden -falls sie nicht angeboren sind, wie bei 0,8% der Neugeborenen- im Laufe des Lebens erworben. Sie können infektiöse, immunologische, ischämische, traumatische oder degenerative Ursachen haben und führen einerseits zur Verengung (Stenose) und andererseits zu einer Schlussunfähigkeit (Insuffizienz). Betroffen sind meist die Herzklappen des linken Herzens, die Mitralklappe und die Aortenklappe. 1951 erfolgte durch C. Hufnagel die erste Implantation einer mechanischen Herzklappenprothese beim Menschen (Abb. 1.a-b). Der prothetische Klappenersatz stellt seit 1960 neben den rekonstruktiven Maßnahmen eine etablierte Methode bei der Behandlung angeborener wie auch erworbener Herzklappenvitien dar. Dies trifft besonders für die Aortenklappenvitien zu, weil in dieser Position die rekonstruktiven Eingriffe wie Kommissurotomie und Anuloplastie wegen mangelnder klinischer Erfahrung (Duran 1991) und die perkutane Valvuloplastie aufgrund deutlich schlechterer Ergebnisse (Otto 1994) nur in selektierten Fällen durchgeführt werden können.

Bei reiner Mitralklappenstenose und nicht verkalkter Mitralklappe ist nach wie vor eine offene Kommissurotomie möglich und angezeigt. Bei einer reinen Mitralinsuffizienz oder bei Prolaps des muralen Segels gilt die Rekonstruktion der Klappe als Methode der ersten Wahl. Ist die Mitralklappe allerdings erheblich verdickt, deformiert und verkalkt, so muß ein operativer Klappenersatz durchgeführt werden. Verlängerte Lebenserwartung, verbesserte Diagnostik und nicht zuletzt Erfolge der Herzchirurgie haben in den letzten Jahren zu einer enormen Zunahme der Zahl der Herzklappenoperationen geführt. Allein im Jahr 1999 sind in der Bundesrepublik Deutschland bei 12080 Patienten operative Eingriffe an der Aorten- und oder der Mitralklappe vorgenommen worden. 6473 Patienten (53,5%) erhielten einen Klappenersatz mittels einer mechanischen Klappenprothese (Bundesarbeitsgemeinschaft Qualitätssicherung Herz). Zur Anwendung kommen in Abhängigkeit von Alter, klinischem Zustand und unter Beachtung der Kontraindikationen zur postoperativen Antikoagulation sowie unter Berücksichtigung des Patientenwunsches entweder biologische, oder mechanische Herzklappenprothesen.

## **1.1. Historischer Überblick/ Prothesenmodelle**

Die eigentliche Ära des Herzklappenersatzes begann 1960 als Dwight Harken die erste Käfig- Ball- Prothese in Aortenposition (Harken 1960) (Abb. 1.1.a-b) und Albert Starr in Mitralposition (Starr 1961) implantierten. Die Partnerschaft von Albert Starr und M. Lowell Edwards brachte den Herzklappenersatz einen Schritt weiter, als M. Lowell Edwards die Edwards- Laboratorien in Kalifornien gründete. Aus der Entwicklungsabteilung dieser Laboratorien stammten bekannte Erfinder von Herzklappenprothesen wie Don Shiley und Warren Hancock. Die Edwards, Shiley und Hancock Laboratorien wurden der „Kalifornien- Arm“ der Klappenindustrie, während Medical, Inc. mit den Lillehei- Kaster, Omniscience und Omnicarbon, Medtronic und St. Jude Medical Prothesen, Minnesota mit St. Paul als Herstellungszentrum für Ersatzprothesen einführten. Texas war durch Carbomedics in Austin vertreten. Zu diesen drei Entwicklungs- und Herstellungszentren aus den USA kam noch eins aus Italien dazu: seit 1975 entwickelt und produziert Sorin in Saluggia prothetische Herzklappenmodelle. In Bezug auf das Design der Klappen unterscheidet man drei wichtige Abschnitte in der Geschichte der Kunststoffprothesen. Der erste Abschnitt war durch die Käfig- Ball Prothesen, der zweite durch die Kippscheibenprothesen und der dritte und letzte Abschnitt durch die Zweiflügel-Prothesen gekennzeichnet. Die erste Käfig- Ball Prothese, die Starr- Edwards Prothese, wurde 1960 eingeführt. Limitierende Eigenschaften aller Käfig- Ball Prothesen sind Turbulenz und zentrale Obstruktion so daß, deren Verwendung aufgrund ihrer hohen transvalvulären Druckgradienten und Thrombogenität verlassen wurde. Die erste Kippscheibenprothese, die Wada- Cutter Prothese, wurde 1966 eingeführt. Dieser folgten eine Reihe von Variationen wie die von Björk und Shiley erstmals 1969 entwickelte Prothese (Abb. 1.1.c) und die Medtronic Hall oder Omnicarbon Prothese. Die Kippscheibenprothese kommt in ihrer Charakteristik der nativen Herzklappe wesentlich näher (Björk 1992). Diese Prothese gewährt zwar einen zentralen Fluss, zeigt jedoch kein homogenes Flussprofil wie die native Herzklappe. Bedingt wird dieses Problem durch das Flächenverhältnis zwischen der großen und kleinen Öffnung sowie dem Neigungswinkel der Kippscheibe (Sabbah 1980). 1977 führte St. Jude Medical die erste Zweiflügel- Prothese ein (Björk 1992) (Abb. 1.1.d). Sie besitzt zwei halbkreisförmige Flügel, welche in geöffneter Position ein relativ turbulenzfreies und

homogenes Flussprofil ermöglichen, das der Hämodynamik der natürlichen Herzklappe am ehesten entspricht. Die Tatsache, daß auch Prothesen mit kleineren Durchmessern implantiert werden konnten, und die optimale Hämodynamik führten dazu, dass die Doppelflügel-Prothesen zunehmend weltweit allgemeine Anerkennung fanden. Das neue Design brachte auch Nachteile mit sich. Die Wahrscheinlichkeit von Thrombenbildung und Abnutzungserscheinungen war aufgrund der vier Scharniere größer. Als Schwachpunkt der Doppelflügel-Prothese wird eine designbedingte Regurgitation angesehen (Bondar 1995).



*Abb.1.a.: C. Hufnagel*



*Abb. 1.b: Erste durch Hufnagel implantierte Aortenklappenprothese in der Aorta descendens eines Patienten mit AI*



*Abb.1.1.a.: D. Harken*



*Abb. 1.1.b.: Erste Käfig-Ball Prothese in Aorten-Position implantiert durch D. Harken*



*Abb. 1.1.c: Björk- Shiley Kippscheiben-Prothese erstmals implantiert 1969*



*Abb. 1.1.d.: Erste Zweiflügel-Prothese eingeführt erstmals 1977 von St. Jude medical*



## 1.2. Charakteristika der Zweiflügel-Prothesen

### 1.2.1. St. Jude Medical Prothese\*

Die St. Jude Medical Zweiflügel-Prothese, aus Pylorit-Carbon (PyC) gefertigt, wurde 1977 eingeführt (Abb. 1.1.d). Der maximale Öffnungswinkel beträgt 85 Grad und der Winkel zwischen der offenen und geschlossenen Position der Flügel 60 Grad. Der Standard-Prothese folgten 1991 das HP (Hemodynamic Plus) Modell mit einem neuen Nahtring (Abb. 1.2.a), der eine größere Öffnungsfläche ermöglichte, und 1995 das drehbare Master-Modell (Abb. 1.2.b). Alle drei Serien weisen eine hohe Beanspruchbarkeit, lange Haltbarkeit und geringe Thrombogenität auf (Hoback 1980, Horstkotte 1991). Selbst bei einem kleinen Ringdurchmesser verspricht die Prothese einen geringen transvalvulären Druckgradienten. Die perioperative Mortalität nach Aortenklappenersatz beträgt 2% und zwischen 1,3% und 4,3% nach Mitralklappenersatz, die 10 Jahres Überlebensrate 85% (Horstkotte 1991, Carrel 1996). Die Inzidenz an Klappenthrombosen wird mit 0,28% pro Patientenzahl (Horstkotte 1993), die Thrombembolierate zwischen 0,6 und 2,1% pro Patientenzahl nach Aortenklappenersatz angegeben (Le Clerc 1983).



Abb. 1.2.a: SJM Zweiflügelprothese Master-Modell

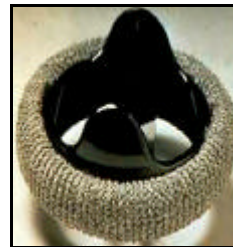


Abb. 1.2.b: SJM Zweiflügelprothese Modell HP (Hemodynamic Plus)

### 1.2.2 Edwards Tekna (Duromedics) Prothese\*\*

1982 erfolgte die erste Anwendung dieser Klappe (Hemex valve) und war die erste drehbare Zweiflügelprothese (Abb. 1.2.c). Nach 12 Fällen mit mechanischen Schäden verursacht durch Verlust der Flügel wurde die Prothese 1986 vom Markt genommen. Bis Dezember 1995 erhöhte sich diese Zahl auf 46 bei insgesamt 20000 implantierten Klappen. Seit 1993 ist die Prothese nach technischen Veränderungen unter dem Namen Edwards Tekna erhältlich (Abb. 1.2.d). Die Ergebnisse mit dieser modifizierten Prothese sind deutlich besser, so dass nach 13000 Implantationen bis 1995 nur über drei Fälle mit Flügelverlust berichtet wurde. Das Gehäuse besteht aus

Pylorit-Carbon (Pyc), die Flügel aus Graphit mit einer PyC-Beschichtung. Der Öffnungswinkel beträgt 73-77 Grad, der Spielwinkel der Flügel 71-75 Grad. Die Flügel sind gekrümmt, was die hämodynamischen Eigenschaften der Klappe jedoch kaum zu verbessern scheint (Reul 1993). Die perioperative Mortalität liegt bei 6,9% und 6 Jahre Überlebensrate bei 81%, die Embolierate wird mit 1,1% pro Patientenjahr angegeben (Moritz 1993).



Abb. 1.2.c: Edwards Duromedics (Hemex valve)



Abb. 1.2.d: Edwards Duromedics Tekna

### **1.2.3. CarboMedics Prothese \*\*\***

Die CarboMedics Prothese wird seit 1986 implantiert (Abb. 1.2.e). Ihre flachen Flügel bestehen aus PyC- beschichtetem Graphit, das Gehäuse aus solidem PyC verstärkt mit einem Titaniumring. Das Design blieb seit der Einführung der Klappe, mit Ausnahme des Nahtrings unverändert. Der maximale Öffnungswinkel der Flügel beträgt 78 Grad und der Spielwinkel 53 Grad. Die perioperative Mortalität variiert zwischen 4,9 und 12% (de Luca 1993). Die 5 Jahre Überlebensrate wird mit 83,7% angegeben. Berichte über Prothesenschäden sind nicht bekannt. In Aortenposition scheinen diese Prothesen frei von Thrombosen zu sein. In Mitralposition wird eine Thromboserate von 0,64% pro Patientenjahr angegeben (Copeland 1995). In den ersten 30 Tagen nach Aortenklappenersatz liegt die Thromboembolierate bei 1,1% pro Patientenjahr (Fiane 1995).



Abb. 1.2.e: Carbomedics Prothese

#### **1.2.4. Sorin Bicarbon Prothese \*\*\*\***

Die Sorin Bicarbon Prothese wurde 1990 eingeführt und wird national und international mit hoher Frequenz implantiert (Abb. 1.2.f). Bis heute sind bereits über 130000 Implantationen dieser Prothese in Aorten- und Mitralposition durchgeführt worden. Der Ring wird aus einer Titanium- Aluminium- Vanadium- Legierung gefertigt. Die gekrümmten Flügel flacher als die der Edwards Tekna Prothese ermöglichen einen gleichmäßigen Widerstand in allen drei Öffnungsflächen und eine dadurch nahezu turbulenzfreie Strömung durch und nach der Prothese. Sie bestehen aus einem Graphitkern und sind wie der Ring mit Pyrolyt- Carbon (Carbofilm™) beschichtet. Der Nahtring besteht aus Dacron®, an der Außenfläche aus Teflon®. Das Teflon ist ebenfalls mittels Carbofilm™ Technologie mit Pyrolyt- Carbon beschichtet, wodurch eine minimale Thrombogenität gewährleistet wird. Die Prothese zeichnete sich in in vitro Analysen durch exzellente hämodynamische Eigenschaften aus (Reul 1993).



*Abb. 1.2.f: Sorin Bicarbon Zweiflügelprothese mit Titanium- Aluminium- Vanadium Ring*

\*

---

\* St. Jude Medical, Inc. Minnesota U.S.A.  
\*\* Baxter Healthcare Corporation, Edwards CVD Division, Santa Ana U.S.A.  
\*\*\* Intermedics Inc. Texas U.S.A.  
\*\*\*\* Sorin Biomedica Cardio S.p.A.

### **1.3. Komplikationen nach mechanischem Aorten- und oder Mitralklappenersatz**

#### **1.3.1. Tachy- und Bradyarrhythmien**

Nach mechanischem Klappenersatz tritt als häufigste postoperative Rhythmusstörung Vorhofflimmern mit schneller Überleitung auf. Postoperativ entwickeln etwa 60% aller Patienten eine Tachyarrhythmia absoluta (Creswell 1993). Der genaue Pathomechanismus dieses Phänomens ist noch ungeklärt. Katecholaminfreisetzung, autonome Dysregulation, Elektrolytstörungen, mechanische Irritation und Hypoxie während des kardioplegisch induzierten Herzstillstandes werden diskutiert (Cox 1993). Als prädisponierende Faktoren gelten Hypoxie, Hypokaliämie, Hypovolämie, Anämie, Perikarditis, Perikardtamponade, Infektionen und metabolische Entgleisungen. In der Regel erfordern postoperativ neu auftretende Tachyarrhythmien nur eine kurzfristige antiarrhythmische Therapie. Die AV- Überleitungsstörungen sind meist operativ iatrogener Natur. Einen AV- Block III°, der eine Schrittmacherimplantation erforderlich macht, entwickelt etwa 1% aller Patienten nach Aortenklappenersatz. Die supraventrikulären Rhythmusstörungen stellen einen wesentlichen und unabhängigen Risikofaktor für arterielle thrombembolische Ereignisse dar.

#### **1.3.2. Neurologische Komplikationen**

Bei bis zu 20% der Patienten treten neurologische Komplikationen wie vorübergehender Verlust vom Kurzzeitgedächtnis, Konzentrationsschwäche, Desorientierung und Visusstörungen auf (Schlosser 1993). Die überwiegende Anzahl weist eine spontane Besserung der Symptomatik auf, wobei bis 10% der Patienten über die ersten 6 Monate nach der Operation weiterhin neuropsychologische Störungen aufweisen. Ein bis 5% der Patienten entwickeln ein progressive stroke (Towns 1989). Als prädisponierende Faktoren gelten Carotisstenosen, zerebrale Ereignisse in der Vorgeschichte, verkalkter Aortaanulus, Vorhofflimmern, lange intraoperative Bypasszeit und intrakardiale Thromben.

#### **1.3.3. Blutung**

Diese Komplikation hat ihre Ursache mit Ausnahme der unmittelbar postoperativen Blutung in der obligatorischen Antikoagulation nach mechanischem Klappenersatz. Hauptlokalisation klinisch weniger relevanter Blutungen ist der Nasen- Rachenraum. Als häufigste klinisch relevante Blutungen gelten Gastrointestinalblutungen. Die Rate

schwerwiegender Blutungskomplikationen steigt unter oraler Antikoagulation auf das fünf- bis zehnfache an, wobei die absolute Rate auf 1-2% jährlich geschätzt wird (Levine 2001). In den letzten Jahren konnten mehrere Risikofaktoren identifiziert werden, die mit dem Auftreten einer schwerwiegenden Blutung (major hemorrhage) unter Antikoagulation assoziiert waren. Wichtigster Faktor scheint die Intensität der Antikoagulation zu sein. Die Pathogenese einer antikoagulationsassoziierten intrazerebralen Blutung ist letztendlich unklar.

#### **1.3.4. Klappendysfunktion**

Die Klappenfunktion kann durch Narbengewebe oder hypertrophiertes Myokard, das in die Prothese hineinragt, beeinträchtigt werden. Thrombenbildung an der Kunststoffprothese gilt als weitere Ursache der Klappendysfunktion. Neben der entsprechenden klinischen Symptomatik können Stenosegeräusch, Regurgitation, kontinuierliche Zunahme des transvalvulären Druckgradienten diagnostisch wegweisend sein. Die seltenen Scharnier- oder Bügelbrüche der mechanischen Prothesen gehen mit einer akuten und lebensbedrohlichen Symptomatik einher und erfordern einen sofortigen chirurgischen Eingriff. Für Deutschland wird die Inzidenz von Obstruktion durch nicht infektiöses thrombotisches Material mit 0,5% pro Patientenjahr nach Aortenklappenersatz und mit bis zu 2,5% pro Patientenjahr nach einem Mitralklappenersatz angegeben (Horstkotte 1998)

#### **1.3.5. Paravalvuläre Dehiszenz**

In der Regel entsteht die paravalvuläre Dehiszenz auf dem Boden einer infektiösen Endokarditis. Auch Patienten mit starker Kalzifikation des Anulus oder angeborener Bindegewebsschwäche wie es beim Marfan Syndrom der Fall ist, neigen dazu im Verlauf ein paravalvuläres Leck zu entwickeln. Dieses macht sich durch eine intravasale Hämolyse und klinische Symptomatik in Abhängigkeit vom Ausmaß der Regurgitation bemerkbar. Im Wesentlichen erfolgt die Diagnostik mit Hilfe von transthorakaler oder transösophagealer Echokardiographie. In der Literatur wird die Inzidenz der paravalvulären Dehiszenz mit 1,7% nach Aortenklappenersatz angegeben (Rizzoli 1984). Etwa 50% aller Reoperationen nach mechanischem Aortenklappenersatz beruhen auf einer paravalvulären Dehiszenz (Horstkotte 1987).

### **1.3.6. Hämolyse**

Die nach Klappenersatz intravasale Hämolyse beruht auf einer mechanischen Zerstörung der Erythrozyten durch Turbulenz, konstruktions- oder technischbedingte Regurgitation und direkte Traumatisierung durch die Prothese selbst. Besonders bei Prothesen der ersten Generation führte die Traumatisierung von Blut und Blutbestandteilen zu einer deutlichen hämolytischen Anämie. Nach Einführung der Herzklappenprothesen der zweiten Generation in den 70er Jahren verloren die chronische intravasale Hämolyse und die hämolytische Anämie ihre Bedeutung als Komplikation der regelrecht funktionierenden Implantate. Ein schmales paravalvuläres Leck könnte jedoch eine massive dekompensierte Hämolyse als Folge haben (Horstkotte 1986). Die Reoperation ist, bei wiederholten Bluttransfusionen auf dem Boden einer schweren hämolytischen Anämie, Therapie der ersten Wahl. Eine milde Hämolyse bei regelrechter Prothesenfunktion bedarf keiner spezifischen Therapie erfordert jedoch regelmäßige Kontrollen der Klappenfunktion und der Hämolyseparameter. In der Klinik werden die laborchemische Bestimmung von Serum-Lactatdehydrogenase (LDH) und Haptoglobin sowie der Nachweis einer Retikulozytämie zur Diagnostik der Hämolyse herangezogen. Eine intravasale Hämolyse nach Klappenersatz wird angenommen, wenn bei dem Patienten zusätzlich zu einer Serum-LDH von über 460 U/l mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sind: (a) Serum-Hämoglobin unter 13,8 g/dl bei männlichen und unter 12,4 g/dl bei weiblichen Patienten, (b) Retikulozytenfraktion = 2%, (c) Nachweis von Fragmentozyten im Blut und (d) Serum-Haptoglobin unter 0,5 g/l (Skoularigis 1993). Der Schweregrad der Hämolyse wird jedoch auf der Basis der LDH-Aktivität bestimmt (Myhre 1970) wobei bei LDH-Aktivität unter 250 U/l die Haptoglobinkonzentration eine höhere Sensitivität aufweist.

#### **1.4. Ziel der Studie**

Über die in vivo Eigenschaften der Sorin Bicarbon Prothesen existieren nur wenige Veröffentlichungen (Bailly 1997, Badano 1997). Dies gilt ebenso für die klinischen Erfahrungen mit dieser Klappenprothese (Casselman 1997, Borman 1998, Goldsmith 1999). Ziel dieser Arbeit war die Ergebnisse nach Implantation dieser Prothese hinsichtlich aufgetretener Komplikationen zu erfassen. Dabei sollte ein umfassender Vergleich dieser künstlichen Herzklappenprothese mit anderen, auf dem Markt befindlichen Prothesen ermöglicht werden.

## **2. Studienpopulation**

In der Abteilung für Herzchirurgie des Städtischen Krankenhauses München Bogenhausen wurde zwischen Januar 1993 und Oktober 2000 bei insgesamt 1092 Patienten mindestens eine Sorin Bicarbon Zweiflügelprothese implantiert. 325 Patienten bedurften eines Kombinationseingriffes (prothetischer Klappenersatz plus aortokoronarer Bypass bei gleichbestehender koronarer Herzerkrankung), die restlichen 767 Patienten sind an einem einfachen oder kombinierten Herzklappenersatz operiert worden. Um eine weitgehende Homogenität des untersuchten Patientenguts zu erzielen, wurden die 325 Kombinationseingriffe von der Studie ausgeschlossen. Bei den übrigen 767 Patienten handelte es sich um Patienten eines unselektierten Bevölkerungsquerschnitts mit der Indikation zum Aorten- und oder Mitralklappenersatz aufgrund eines klinisch manifesten angeborenen oder erworbenen Klappenfehlers. Bei insgesamt 553 Patienten wurden die Daten betreffend deren klinischen Befindens im postoperativen Verlauf (mittels Fragebogen-, Telefon-Befragung) erfasst und analysiert. Der Zeitraum zwischen Operation und Datenerhebung lag durchschnittlich bei 49 Monaten. Das gesamte kumulative Follow up betrug 2250 Patientenjahre (für Aortenklappenersatz= AKE: 1574 Pj, für Mitralklappenersatz= MKE: 458 Pj und für Doppelklappenersatz= DKE: 218 Pj.).

### **2.1. Populationscharakteristik**

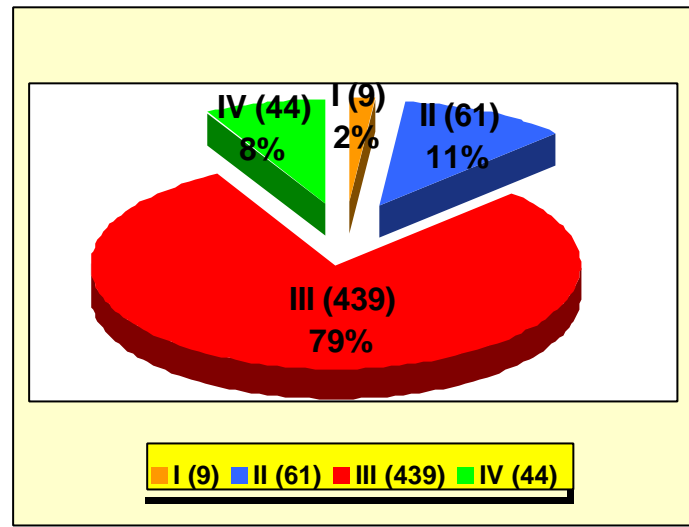
#### **2.1.1. Geschlechts und Altersverteilung**

Im untersuchten Patientengut befanden sich 354 (64%) männliche (285 erhielten einen AKE, 44 einen MKE und 25 einen DKE) und 199 (36%) weibliche Patienten ( bei 102 Patientinnen wurde ein AKE durchgeführt, bei 74 ein MKE und bei 23 ein DKE). Das Durchschnittsalter lag zum Zeitpunkt der Operation bei  $61,3 \pm 1,3$  Jahre. Der jüngste Patient war 16,5 Jahre (? mit isolierter AI) und der älteste 86 Jahre alt (? mit der Aufnahmediagnose einer AS). Im Abschnitt 2.1.3. wird die Alters- und Geschlechtsverteilung vom gesamten Patientengut in Bezug auf das Klappenvitium genauer dargestellt.



### **2.1.2. Klinischer Schweregrad**

Abb. 2.1.2. zeigt die präoperative Verteilung des klinischen Schweregrades nach New York Heart Association (NYHA) aller Patienten. Präoperativ befanden sich 9 Patienten (1,6%) im NYHA-Stadium I, 61 Patienten (11,05%) im Stadium II und 439 Patienten (79,3%) im Stadium III. Die übrigen 44 Patienten (7,9%) befanden sich im NYHA-Stadium IV.



*Abb. 2.1.2: Präoperativer klinischer Status der Patienten nach NYHA- Klassifizierung*

### **2.1.3. Ätiologie des Klappenfehlers, Prothesengrößen**

Vom gesamten Patientenkollektiv (n=767) sind 541 Patienten (70,5%) aufgrund eines Aortenklappenfehlers operiert worden. 274 dieser Patienten (35,7%) (185 männlich mit einem Durchschnittsalter von 62,8J., 89 weiblich, Durchschnittsalter: 66J.) wiesen eine Aortenklappenstenose (AS) auf. Eine Aortenklappeninsuffizienz (AI) lag bei 126 Patienten (16,4%) vor (95 männlich, Durchschnittsalter: 54,5J.; 31 weiblich, Durchschnittsalter: 58,8J.). Die übrigen 141 Patienten (18,4%) (105 männlich im Mittel 59 Jahre alt und 36 weiblich im Mittel 62,8 Jahre alt) wurden mit der Diagnose eines kombinierten Aortenklappenitiums zur Operation aufgenommen. In Aortenposition wurden Prothesen der Größen 19-29mm implantiert. Den größten Anteil stellte dabei die Prothese mit einem Durchmesser von 23mm mit 214 Implantationen dar.

Bei 149 Patienten (19,4%) war die Operationsindikation ein Mitralklappenitium. 30

dieser Patienten (3,9%) (9 männlich, Durchschnittsalter: 60J.; 21 weiblich, Durchschnittsalter 64,2J.) zeigten eine Mitralklappenstenose (MS), bei 80 Patienten (10,4%) (39 männlich, Durchschnittsalter: 57,8J.; 41 weiblich, Durchschnittsalter: 62J.) war eine Mitralinsuffizienz (MI) nachweisbar. Die restlichen 39 Patienten (5,1%) (9 männlich, durchschnittlich 59,2 Jahre alt, 30 weiblich, durchschnittlich 60,5 Jahre alt) wurden wegen eines kombinierten Mitralklappenitiums operiert. In Mitralsposition wurden Prothesen der Größen 21-31mm implantiert. Am häufigsten wurden Prothesen mit einem Durchmesser von 27mm (N=92) und 25mm (N=76) verwendet.

69 Patienten (10%) (34 männlich, Durchschnittsalter: 58,6J.; 35 weiblich, Durchschnittsalter 63,2J.) sind aufgrund eines Doppelklappenfehlers an beiden Klappen (sowohl Aorten- als auch Mitralklappe) operiert worden.

In allen Gruppen weist das weibliche Patientenkollektiv ein höheres Durchschnittsalter (ca. 4 Jahre älter) als Männer auf, das jüngste Patientengut (sowohl bei Männern als auch bei Frauen) stellen Patienten dar, die aufgrund einer AI operiert wurden. Bezüglich der Geschlechtsverteilung überwiegen männliche Patienten bei Aortenklappenitien, bei Mitralklappenitien überwiegt das weibliche Geschlecht, bei Doppelklappenitien ist der Anteil männlicher und weiblicher Patienten gleich groß.

In Abb. 2.1.3.a., 2.1.3.c. und 2.1.3.d. werden Daten bezüglich Ätiologie und Art des Klappenfehlers sowie die Alters- und Geschlechtsverteilung in Bezug auf die Aufnahmediagnose des gesamten Patientenkollektivs dargestellt. Die Anzahl der implantierten Prothesen in Proportion jeweilig auf Prothesendurchmesser und Position wird in Abb. 2.1.3.b. dargestellt.

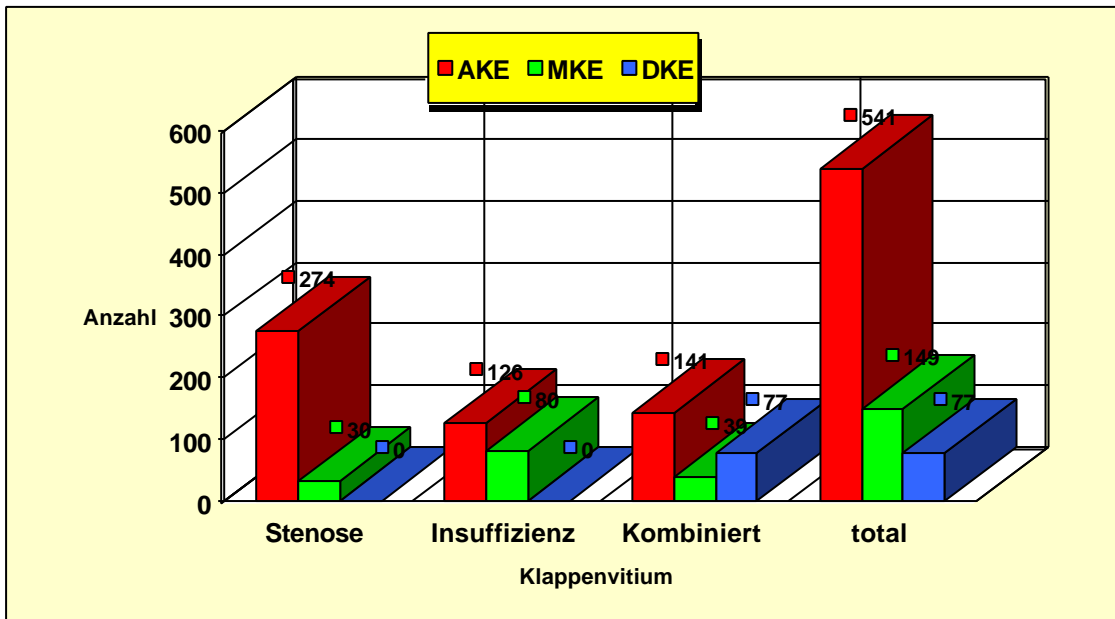


Abb. 2.1.3.a: Ätiologie und Art der Klappenfehler

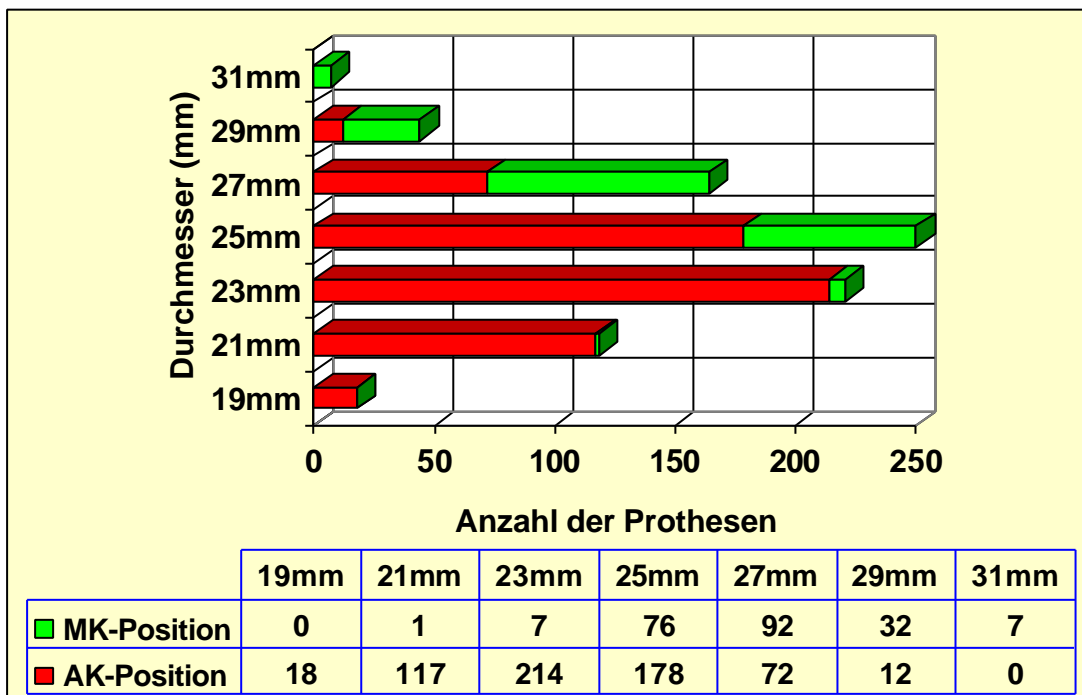
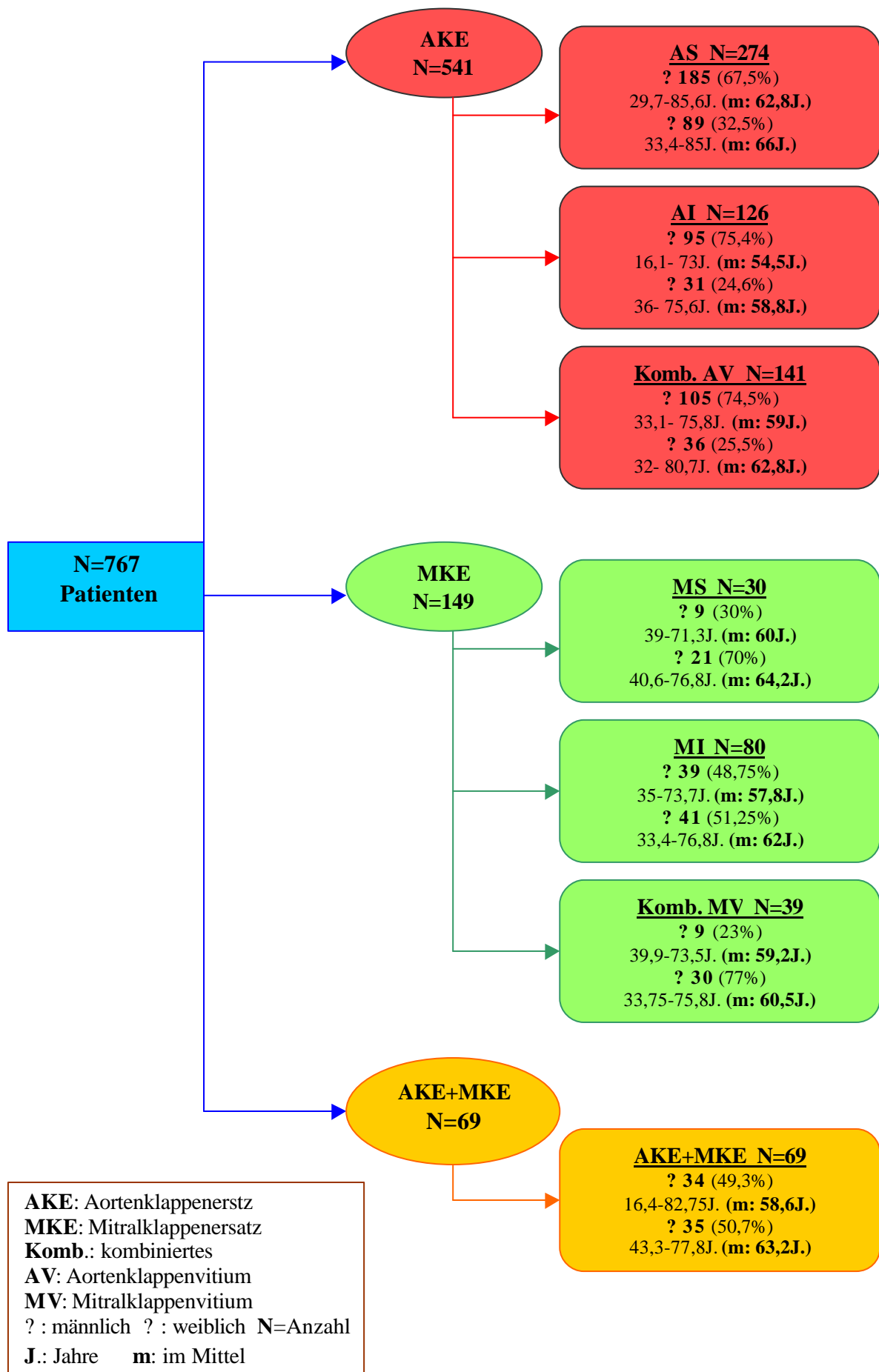


Abb. 2.1.3.b: Prothesenverteilung nach Durchmesser und Implantationsposition

Abb. 2.1.3.c: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten in Bezug auf die Aufnahme-diagnose.



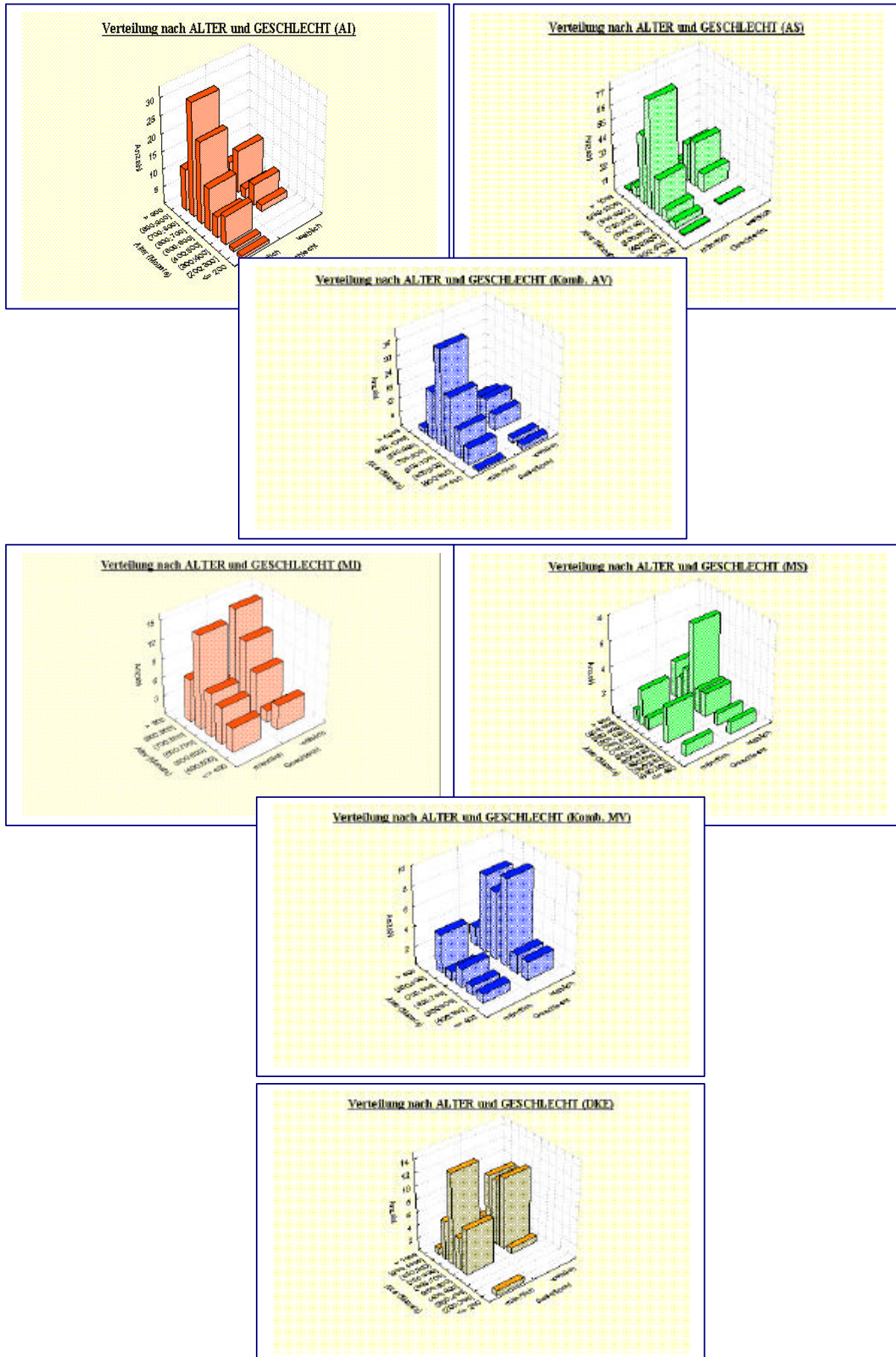


Abb. 2.1.3.d: Verteilung der Patienten nach Alter, Geschlecht und Klappenvitium

#### **2.1.4. EKG-Befunde**

Präoperativ zeigten 131 Patienten (23,7%) eine absolute Arrhythmie mit Vorhofflimmern, bei 397 Patienten (71,8%) war stabiler Sinusrhythmus vorhanden. Bei 16 Patienten (2,9%) war bereits präoperativ die Implantation eines Herzschrittmachers notwendig. Die restlichen 25 Patienten (4,5%) sind mit nicht näher definierten Rhythmusstörungen aufgenommen worden.

## 2.2. Operative Technik

### 2.2.1. Aortenklappenersatz/ Standardvorgehen

Nach medianer Sternotomie und anschließendem Längsschlitz des Perikards erfolgte die Inspektion von Herz und Aorta. Unter systemischer Heparinisierung erfolgte die Kanülierung der Aorta, oberer und unterer Hohlvene und Übergang auf die extrakorporale Zirkulation und Absenken der Körpertemperatur auf 34°C. Ein Ventrikel-Entlastungskatheter (Vent) wurde nach elektrisch induziertem Kammerflimmern in den linken Ventrikel eingelegt. Die Aorta wurde quergeklemmt und queraortotomiert. Es erfolgte die Instillation von 1000ml kardioplegischer HTK-Lösung nach Bretschneider (Apotheke Städtisches Krankenhaus München Bogenhausen) in das linke und rechte Koronarostium und danach die in-toto Resektion der nativen Aortenklappe, sowie ein ausgiebiges Debridement des Anulus. Der Klappenring wurde mit Hilfe eines Phantoms ausgemessen und die entsprechende Prothese wurde kommissurenweise mit U-Nähten im Klappenring fixiert und subkoronar supraanulär eingeknotet (Abb. 2.2.1). Nach Prüfung der Prothese auf regelrechtes Klappenspiel, Freiheit der Koronarostien und Fehlen vom paravalvulären Leck wurde die Aortotomie verschlossen, Ventrikel und Aorta entlüftet und der koronare Blutstrom freigegeben. Nach einer angemessenen Reperfusionphase erfolgte die schrittweise Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine und anschließende Entfernung der Kanülen, sowie die Adaptation und Verdrahtung des Sternums und Wundverschluß. Alle Patienten wurden anschließend auf die Intensivstation verlegt.



Abb. 2.2.1: Implantation einer Bicarbon Prothese in Aortenposition (supraanulär, subkoronar)

### **2.2.2. Mitralklappenersatz/ Standardvorgehen**

Nach medianer Sternotomie und Längsschlitten des Perikards erfolgte die Inspektion des Herzens. Nach systemischer Heparinisierung erfolgte die Kanülierung der Aorta, oberer und unterer Hohlvene, Übergang auf die extrakorporale Zirkulation und absenken der Körpertemperatur auf 34°C. Nach elektrisch induziertem Kammerflimmern wurde der linke Vorhof eröffnet. Die Aorta wurde quergeklemmt und es erfolgte die Eingabe von 1000ml kardioplegischer HTK-Lösung nach Bretschneider (Apotheke Städtisches Krankenhaus München Bogenhausen) in die Aortenwurzel. Nach vollständigem Eröffnen des linken Vorhofes wurde die Mitralklappe inspiziert. Wenn die Möglichkeit einer Rekonstruktion der nativen Klappe ausgeschlossen schien, wurde die native Klappe in toto reseziert. Bei entsprechender Morphologie konnte das hintere Segel der Klappe in toto erhalten werden. Der Klappenring wurde mit Hilfe eines Phantoms ausgemessen und die entsprechende Prothese wurde quadrantenweise mit U-Nähten im Klappenring fixiert. Nach Prüfung der Prothese auf Funktionstüchtigkeit wurde der Vorhof durch eine fortlaufende Naht verschlossen. Es erfolgte das Entlüften des linken Ventrikels über die Herzspitze sowie über die Aorta ascendens und danach die Freigabe des koronaren Blutstroms. Nach einer angemessenen Reperfusionphase wurde schrittweise von der Herz-Lungen-Maschine abgegangen und anschließend die Kanülen entfernt. Es erfolgte die Adaptation und Verdrahtung des Sternums und Wundverschluß. Alle Patienten wurden anschließend auf die Intensivstation verlegt.



### 3. Methodik

#### 3.1. Fragebogen

Im Zeitraum zwischen Januar 1993 und Oktober 2000 wurden im städtischen Krankenhaus München Bogenhausen insgesamt 1092 Patienten mit mindestens einer Sorin Bicarbon Prothese versorgt. Nach Ausschluß dieser Patienten, die einen Kombinationseingriff (prothetischer Klappenersatz plus aortocoronarer Bypass) bekamen, betrug das Studienkollektiv 767 Patienten. Die Patientendaten wurden im Durchschnitt 49 Monate postoperativ erfasst. 131 Patienten konnten aus verschiedenen Gründen (Adressenänderung, Patient wohnhaft im Ausland, persönliche Gründe) nicht erreicht werden. Die übrigen 636 Patienten konnten entweder direkt oder indirekt durch Anschreiben des betreuenden Hausarztes kontaktiert werden. Alle Patienten wurden bezüglich ihrer Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit sowie das Auftreten von Blutungen und neurologischen Ereignissen befragt. Diese wurden in einen Fragebogen dokumentiert. Der Fragebogen beinhaltete detaillierte Angaben der Patienten wie folgt:

<b>Follow-up Fragebogen</b>							
<b>Wie belastbar sind Sie?</b>				<b>Ja</b>	<b>Nein</b>		
Es treten Beschwerden (z.B. Kurzatmigkeit, Schwindel) auf:				ö	ö		
Bei stärkerer Belastung				ö	ö		
Bei leichter Belastung				ö	ö		
In der Ruhe				ö	ö		
<b>Wie wird der Blutverdünnungswert (Quick/INR) bestimmt?</b>							
a. Vom Hausarzt				ö			
b. Von mir selbst				ö			
<b>Wie hoch war der Blutverdünnungswert (Quick/INR) in letzter Zeit? (laut Ausweis)</b>							
<b>Quick- Wert</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>oder</b>	<b>INR- Wert</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	
a. kleiner 10%	ö	ö		größer 5,0	ö	ö	
b. 10- 15%	ö	ö		4,5- 5,0	ö	ö	
c. 15- 20%	ö			4,0- 4,5	ö		
d. 20- 25%	ö	ö		2,5- 3,5	ö	ö	
e. größer 25%	ö	ö		kleiner 2,5	ö	ö	
<b>Leiden Sie an Herzrhythmusstörungen?</b>				<b>Ja</b>	<b>Nein</b>		
a. Herzklopfen				ö	ö		
b. Herzrasen				ö	ö		
c. langsamer Rhythmus				ö	ö		
d. Schrittmacherträger				ö	ö		
<b>Sind Sie seit der 1ten Operation nochmals an der Herzklappe operiert?</b>				<b>Ja</b>	<b>Nein</b>		
Wenn ja, wann und wo ist die nachfolgende Operation durchgeführt?				ö	ö		
<b>Haben Sie seit der 1ten Operation eine Herzklappenentzündung durchgemacht?</b>				<b>Ja</b>	<b>Nein</b>		
Wenn ja, wann?							
<b>Sind seit der Operation Blutungskomplikationen aufgetreten?</b>				<b>Ja</b>	<b>Nein</b>		
Wenn ja, wann und welche Art von Blutung? (z.B. Magenblutung)				ö	ö		
<b>Haben Sie seit der Operation einen Schlaganfall/ Lähmungen erlitten?</b>				<b>Ja</b>	<b>Nein</b>		
Wenn ja, wann und wie ausgeprägt waren der Schlaganfall bzw. die Lähmungen?				ö	ö		

131 Patienten waren weder direkt noch indirekt (über den behandelten Hausarzt) auffindbar und entzogen sich somit jeglicher Erhebungen.

Eine nach der perioperativen Phase (30 Tage) aufgetretene Blutung, die eine ärztliche Intervention (stationäre Aufnahme mit Fremdbluttransfusion oder ambulante Behandlung) notwendig machte, wurde als schwere, sonstige Blutungen als leicht definiert. Zerebrovaskuläre Insulte mit bleibenden Residuen sowie chirurgisch bzw. interventionell zu behandelnde periphere Embolien wurden als schwerwiegende thrombembolische Ereignisse definiert. Nicht chirurgisch zu behandelnde Ischämien, Amaurosis fugax und transiente neurologische Defizite (TIA) wurden als geringgradige thrombembolische Komplikationen gewertet.

### **3.2. Statistik**

Das Kaplan- Meier- Verfahren wurde zur Berechnung der aktuarischen Überlebenskurven und postoperativen Ereignisfreiheit angewandt. Zum Vergleich mehrerer Grundgesamtheiten wurden der Chi- Quadrat und der Logrank- Test verwendet. Lineare Komplikationsraten, ausgedrückt als Prozent pro Patientenzahl wurden durch Dividieren der Ereigniszahl durch die gesamte Follow- up Zeit in Jahren mal 100 errechnet. Die prä- und postoperativen Daten wurden der statistischen Analyse mit Berechnung der Mittelwert und Standardabweichung unterzogen. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  festgelegt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Frühletalität (30 Tagesletalität)

Innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation verstarben insgesamt 32 Patienten. Die gesamte 30 Tagesletalität betrug somit 4,2%. Bei 19 der verstorbenen Patienten (3,5%) wurde ein Aortenklappenersatz durchgeführt, 4 Patienten (2,7%) erhielten einen Mitralklappenersatz, 6 Patienten (8,7%) einen Doppelklappenersatz (AKE und MKE) und 3 Patienten bekamen einen Mitralklappen- und Trikuspidalklappenersatz. 12 von den 19 Patienten (7 weiblich, 5 männlich, 55,25-85,3J. im Durchschnitt:72,4J.), die einen AKE erhielten, sind aufgrund einer Aortenklappenstenose (AS) operiert worden. 4 Patienten (3 männlich, ein weiblich, 40,2-65J. Durchschnitt:54,35J.) sind wegen einer Aortenklappeninsuffizienz (AI) und 3 Patienten (alle männlich, 49-74,6J. Durchschnitt:60,3J.) sind wegen eines kombinierten Aortenklappen- und Mitralklappen- (komb. AV) operiert worden.

Von den 4 Patienten, die einen MKE erhielten, ein Patient (weiblich) ist aufgrund einer Mitralklappenstenose (MS), 2 Patienten (ein männlich, ein weiblich) sind wegen einer Mitralklappeninsuffizienz (MI) und lediglich ein Patient (weiblich) ist aufgrund eines kombinierten Mitralklappen- und Trikuspidalklappen- (komb. MV) operiert worden. Der jüngste Patient war 54,1 Jahre alt, der älteste war 72 Jahre alt. Der Durchschnitt lag bei 66J.

2 von den 6 Patienten, die einen DKE erhielten, waren männlich und 4 weiblich. Die Altersverteilung betrug in dieser Gruppe 50-68J. mit einem Durchschnitt von 57,6 J. Insgesamt war die Hälfte (N=16) der verstorbenen Patienten jünger als 65 Jahre alt, 13 waren zwischen 65 und 80 Jahre alt und die restlichen 3 Patienten waren älter als 80 Jahre alt. Die genaue Alters- und Geschlechtsverteilung der verstorbenen Patienten und durchgeführten Eingriff werden in der Abbildungen 4.1.a-b. dargestellt. Die Todesursache war bei 20 Patienten akutes Linksherzversagen. Davon erhielten 10 Patienten einen AKE (5 aufgrund einer AS, 3 wegen einer AI und 2 aufgrund eines komb. AV), 2 Patienten einen MKE (eine MI und ein komb. MV), 3 Patienten einen MKE+TKE und 2 Patienten einen DKE. Bei 8 Patienten war die Todesursache Multiorganversagen infolge einer postoperativ entwickelten Pneumonie. 6 von diesen Patienten erhielten einen AKE (4 AS, 1 AI und 1 komb. AV) und 2 einen MKE (1 MI und 1 MS). 4 Patienten (3 nach AKE wegen einer AS und 1 Patient nach DKE) verstarben aufgrund Dezerebration infolge zerebraler Infarzierung. Bei 8 der

Todesfälle kardialer Ursache war zusätzlich eine koronare Herzkrankheit bekannt. In 7 dieser Fälle konnte ein Myokardinfarkt nachgewiesen werden. Bei keinem der Patienten mit zerebraler Infarzierung war präoperativ eine signifikante (>70%) Carotisstenose bekannt. Die Aorta ascendens bei Patienten mit perioperativem Insult war intraoperativ als mäßig bis schwer verkalkt beschrieben. Ein Patient (3,1%) von den verstorbenen Patienten befand sich präoperativ in NYHA- Stadium II und 31 Patienten (96,9%) befanden sich präoperativ im Stadium III oder IV. 6 der verstorbenen Patienten wurden in der Vergangenheit am Herzen operiert (3 prothetische AKE, 2 MK-Sprengungen und 1 AortoCoronarerBypass), 8 Patienten wiesen eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern auf, 3 Patienten hatten in der Vorgeschichte einen apoplektischen Insult oder eine TIA mit neurologischen Residuen. Bei 3 Patienten war eine mittelgradige pulmonale Hypertonie feststellbar und 2 Patienten wiesen eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz auf. In der Tabelle 4.1.a. werden die Begleiterkrankungen in Bezug auf die durchgeführte Operation dargestellt. Für das gesamte Patientenkollektiv errechnet sich eine Mortalitätsrate von 1,42% pro Patientenjahr. Bezogen auf die Untergruppen betrug die Mortalitätsrate für die AKE Patienten 1,2%, für die MKE Patienten 0,87% und für die DKE Patienten 2,75% pro Patientenjahr.

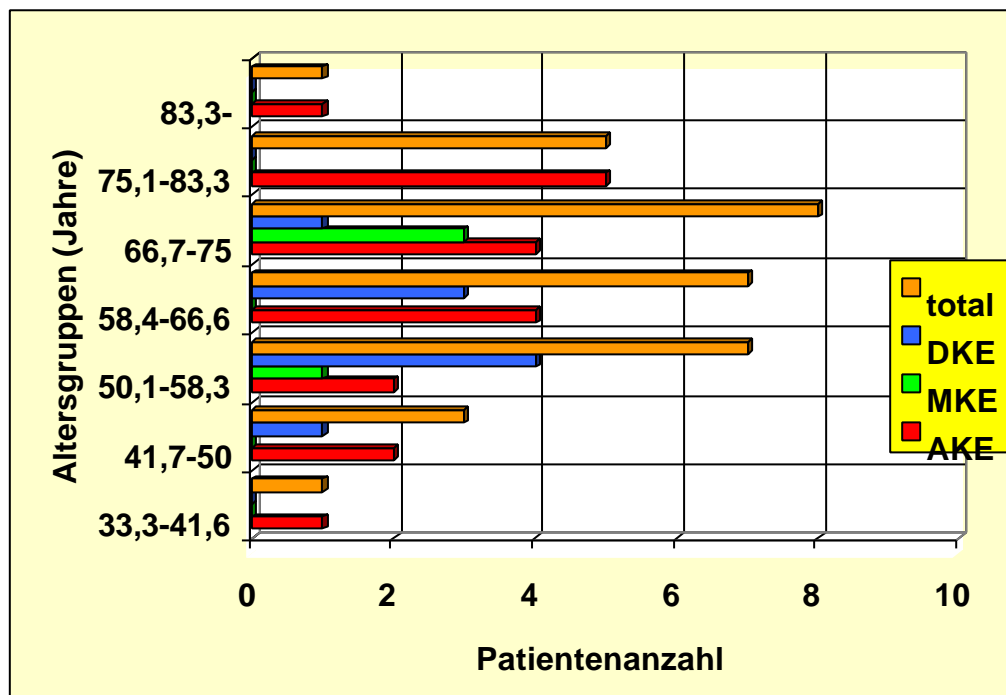
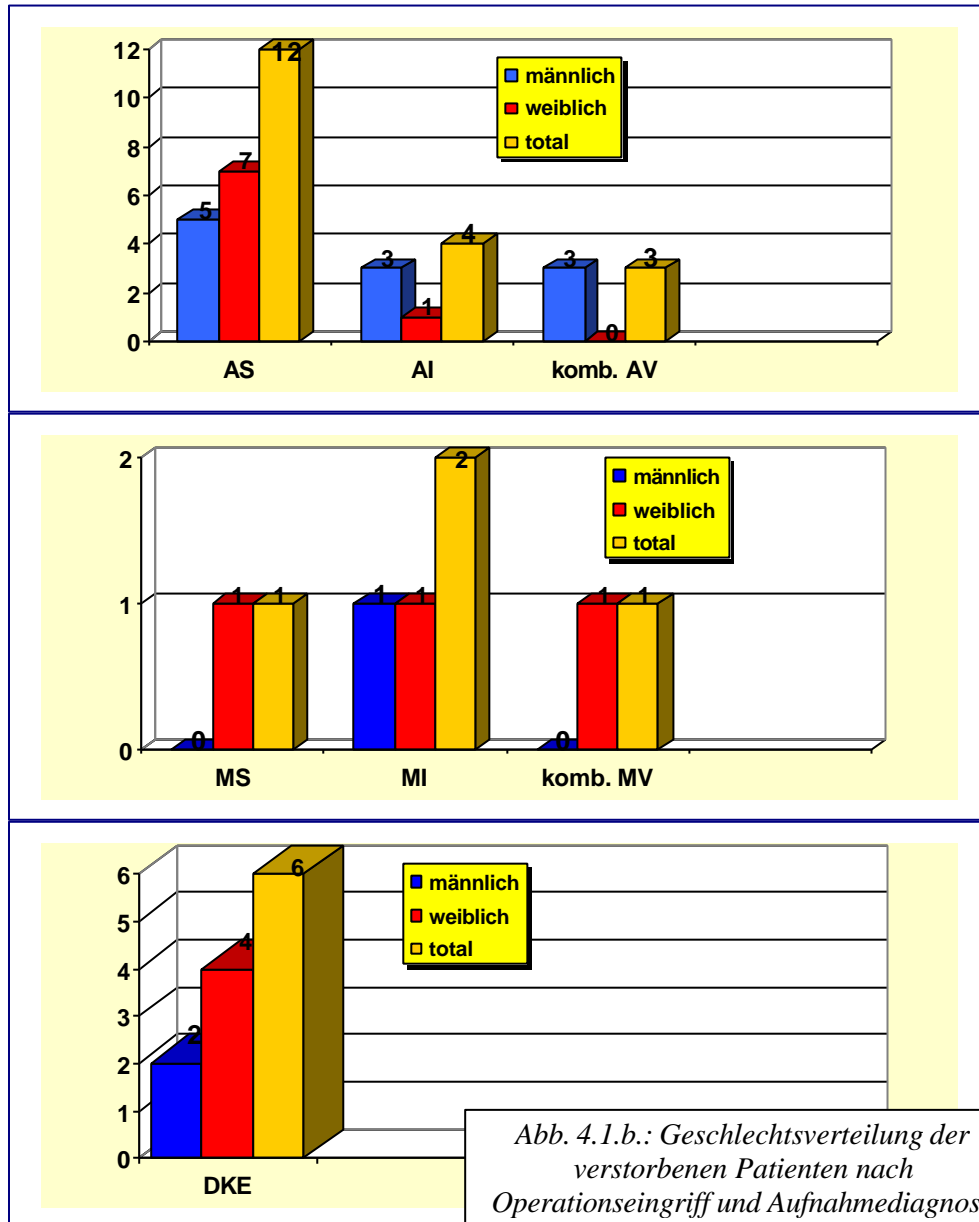


Abb. 4.1.a: Verteilung der perioperativ verstorbenen Patienten nach Alter und Operation



Comorbidität	AKE	MKE	DKE	Total
Koronare Herzerkrankung	4	2	2	8
Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern	5	1	2	8
Mittelgradige Pulmonale Hypertonie	0	1	2	3
Voroperationen am Herzen	1	3	2	6
Dialysepflichtige Niereninsuffizienz	0	1	1	2
Z.n. Apoplex, TIA mit Residuen	3	0	0	3

Tab. 4.1.a.: Begleiterkrankungen der perioperativ verstorbenen Patienten

#### **4.2. Spätletalität**

Insgesamt verstarben im weiteren postoperativen Verlauf 43 Patienten (7,7%). Trotz ausführlicher Befragung der Angehörigen und der zuletzt behandelnden Hausärzten konnte die Todesursache nur bei 20 Patienten ermittelt werden. 8 Patienten erlagen Malignomen, 4 Patienten verstarben infolge zentral neurologischer Ereignisse, 2 Patienten verstarben infolge ausgedehnter Blutungen, 5 infolge einer Pneumonie. 1 Patient bei Z.n. Aortenklappenersatz entwickelte eine Prothesenendokarditis mit konsekutiver Aortenklappeninsuffizienz und verstarb an der daraufhin entwickelten Linksherzinsuffizienz. 4 Patienten waren jünger, 38 Patienten waren älter als 57 Jahre. Der jüngste Patient war 35 Jahre alt (Patient mit Prothesenendokarditis und konsekutiver Linksherzinsuffizienz bei Heroinabhängigkeit), der älteste war 78,5 Jahre alt.

33 Patienten erhielten einen Aortenklappenersatz, 3 Patienten einen Mitralklappenersatz und bei 5 Patienten wurde ein Doppelklappeneingriff (AKE und MKE) durchgeführt. Bei den anderen 2 Patienten wurde ein isolierter Trikuspidalklappen- bzw. ein kombinierter Trikuspidal- und Mitralklappenersatz durchgeführt.

Insgesamt errechnet sich für das gesamte Patientenkollektiv nach einem Beobachtungszeitraum von 103 Monaten eine Spätletalitätsrate von 1,9% pro Patientenjahr.

Die nachfolgenden Abbildungen (4.2.a-h) stellen die aktuarischen Überlebenskurven und Tabellen nach Eingriff dar.

Die kumulative Überlebensrate nach isoliertem Aortenklappenersatz mit der Sorin Bicarbon Prothese betrug nach 103 Monaten 80,7% (Tab., Abb. 4.2.a). Es errechnet sich eine Langzeit- Sterblichkeitsrate nach 103 Monaten von 2,1% pro Patientenjahr.

Zeitintervall (Monate)	Anzahl (n)	Überlebende (%)	Bed. Wahrsch. Todesf.	Bed. Wahrsch. Überl.	Kum. Überl.
0-5	1	0,9973369	0,000532623	0,999467	1,0
5-10	3	0,9917808	0,001639458	0,998	0,996
10-15	2	0,9943423	0,001119253	0,99881	0,99
15-20	3	0,9908953	0,001790974	0,998201	0,986
20-25	3	0,990196	0,001910958	0,998089	0,975
30-35	1	0,9962547	0,000721612	0,999278	0,965
35-40	2	0,9921569	0,001505481	0,998495	0,963
40-45	1	0,9957627	0,000806964	0,999193	0,955
45-50	5	0,9757869	0,004591681	0,995408	0,948
50-55	2	0,9885057	0,002126951	0,997873	0,922
55-60	1	0,9932432	0,001235931	0,998764	0,912
60-65	2	0,9846743	0,002784396	0,997216	0,911
65-70	2	0,9814815	0,003312916	0,996678	0,893
70-75	2	0,9759036	0,004230953	0,995769	0,881
75-80	1	0,984127	0,002719898	0,99728	0,861
85-90	2	0,9518072	0,00804646	0,991954	0,847
100-105	0	0,8888889			0,807

Tab. 4.2.a.: Überlebensrate nach isoliertem AKE mit Sorin Bicarbon Prothese.

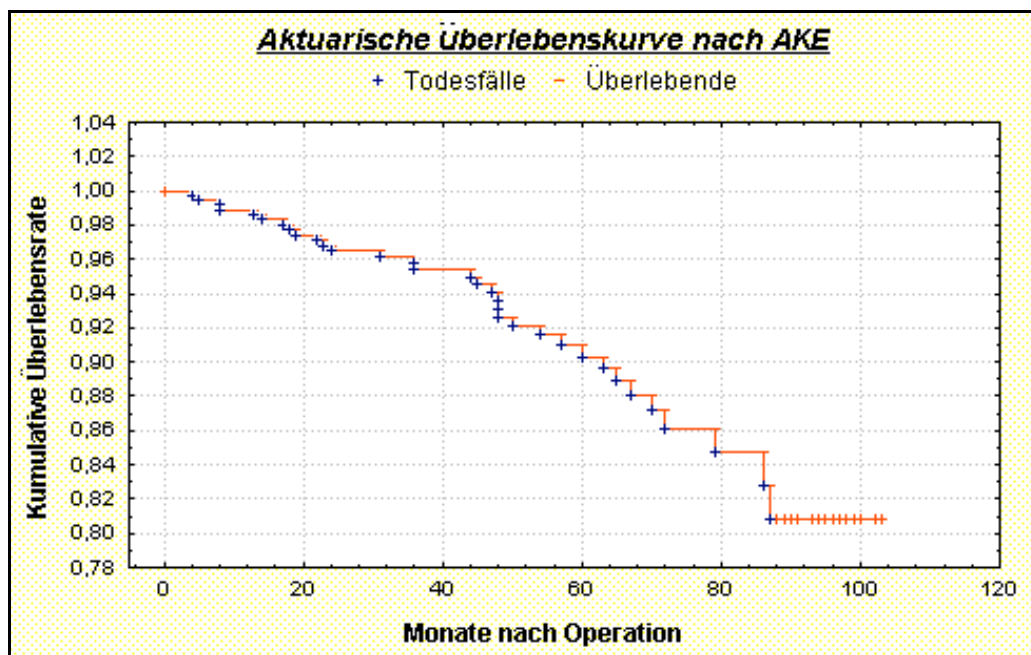


Abb. 4.2.a: Aktuarische Überlebenskurve nach isoliertem AKE mit Sorin Bicarbon Prothese

Von 33 verstorbenen Patienten, die einem Aortenklappenersatz zugeführt wurden, waren 6 aufgrund einer isolierten Aortenklappeninsuffizienz und 19 mit der Diagnose einer Aortenklappenstenose operiert worden. Der Chi- Quadrat Test für die AI Gruppe im Vergleich zur AS Gruppe in Bezug auf die Spätletalität ergibt einen  $\chi^2$ - Wert von 0,38,  $p= 0,5361$  und ist somit nicht signifikant. Im Logrank- Test errechnet sich  $p$  mit 0,54087 und ist ebenfalls nicht signifikant (Tab. 4.2.b). Die nachfolgende Abbildung (Abb. 4.2.b) zeigt den Vergleich zwischen den aktuarischen Überlebensraten von Patienten, die einen Aortenklappenersatz aufgrund einer Aortenklappeninsuffizienz, mit denen, die aufgrund einer Aortenklappenstenose operiert wurden. Nach 103 Monaten hatten die Patienten mit einer ursprünglichen Aortenklappenstenose eine kumulative Überlebensrate von 79,5%. Die Patienten mit einer ursprünglichen Aortenklappeninsuffizienz wiesen im selben Beobachtungszeitraum eine kumulative Überlebensrate von 88,2% auf.

Spätletalität (>30d)	lebt	verstorben	Total
AI	73	6	79
AS	171	19	190
total	244	25	269

$$c^2 = 0,38, p = 0,5361$$

Logrank-Test  $p = 0,54087$  n. s.

Tab. 4.2.b.: Vergleich der Spätletalität zwischen AI und AS.

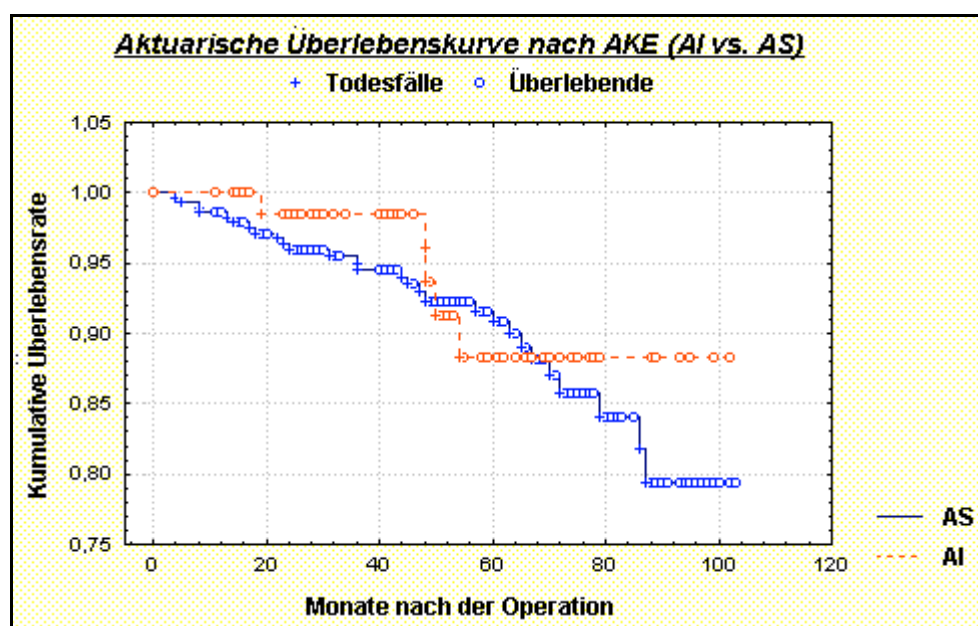
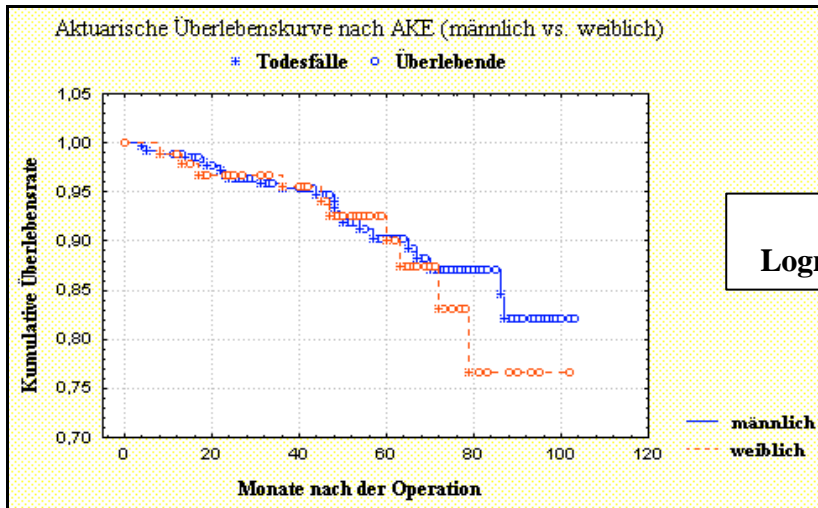


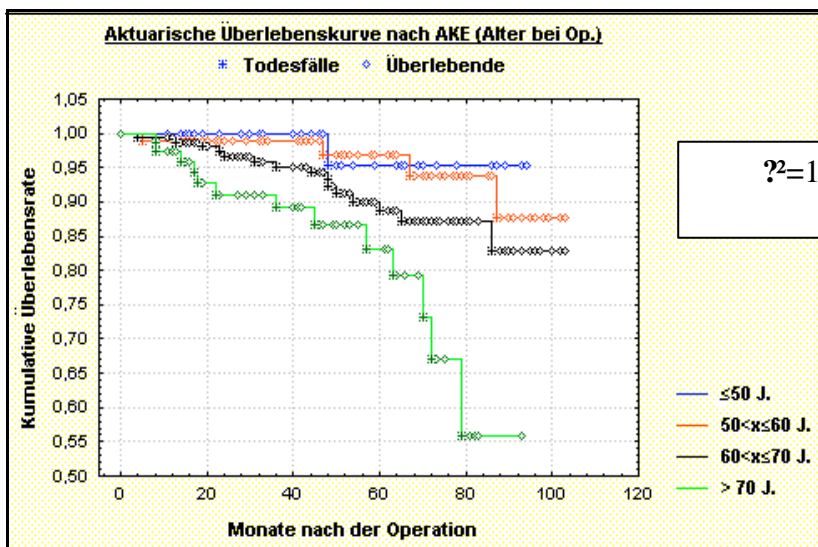
Abb. 4.2.b: Vergleich der aktuarischen Überlebensraten nach AKE anhand des Klappenvitiums.



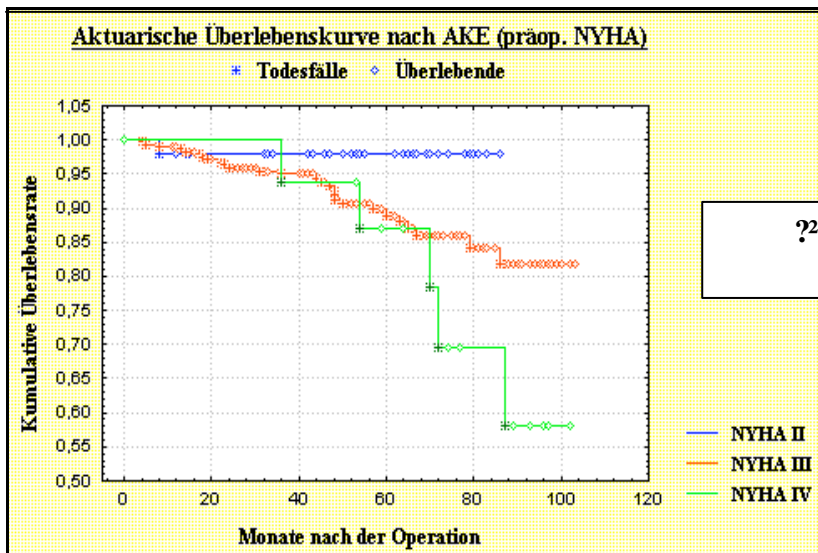
Die Inzidenz an Spättodesfälle der Patienten nach AKE in Bezug auf Geschlecht, Alter bei der Operation und den präoperativen klinischen Zustand (nach NYHA Klassifikation) der Patienten, wurde verglichen. 103 Monate nach der Operation wiesen weibliche Patienten mit 76% eine niedrigere kumulative Überlebensrate auf im Vergleich zu männlichen Patienten, die eine kumulative Überlebensrate von 82,1% nach derselben Beobachtungszeit zeigten. Der Chi- Quadrat Test ergab einen Wert von 0,26 mit  $p=0,6108$ , der Logrank- Test ergab  $p=0,655$  und war statistisch nicht signifikant. In Bezug auf das Alter zum Zeitpunkt der Operation wurden die Patienten in vier Gruppen unterteilt: In Gruppe 1 befanden sich alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation jünger oder 50 J. alt waren, in Gruppe 2 diejenige, die zwischen 50 und 60 J. alt waren, in Gruppe 3 all diejenigen, die zwischen 60 und 70 J. alt waren und in Gruppe 4 alle Patienten, die älter als 70 J. waren. Ein Vergleich der 4 Gruppen ergab: Gruppe 1 hatte nach 103 Monaten eine kumulative Überlebensrate von 95,3%, Gruppe 2 hatte eine kumulative Überlebensrate von 87,5%, Gruppe 3 eine von 82,5% und Gruppe 4 wies 103 Monate nach der Operation eine kumulative Überlebensrate von nur 55,9% auf. Die statistische Analyse ergab im Chi-Quadrat einen Wert von 11,21 mit  $p=0,01064$  bei 3 Freiheitsgrade (df). Ein Vergleich zur Langzeitletalität in Bezug auf den präoperativen klinischen Zustand (nach NYHA- Klassifikation) der Patienten führte zu folgenden Ergebnisse: Patienten, die sich, zum Zeitpunkt der Operation, im Stadium NYHA II befanden, wiesen 103 Monate nach der Operation eine kumulative Überlebensrate von 97,7% auf. Patienten im Stadium NYHA III hatten eine kumulative Überlebensrate von 81,8% und Patienten im Stadium NYHA IV zeigten nach dem selben Beobachtungszeitraum (103 Monate) eine kumulative Überlebensrate von 57%. Die statistische Analyse ergab im Chi- Quadrat Test einen Wert von 2,341 mit  $p=0,3101$  bei 2 Freiheitsgrade (df). Die o.g. Ergebnisse werden graphisch in Abb. 4.2.c. dargestellt.



$\chi^2=0,26$ ,  $p=0,6108$   
Logrank- Test  $p=0,655$  n.s.



$\chi^2=11,21$ ,  $p=0,01064$   
df:3



$\chi^2=2,34$ ,  $p=0,31019$   
df=2

Abb. 4.2.c: Vergleich der Spätletalität bei Patienten nach isoliertem AKE in Bezug auf das Geschlecht, das Alter bei der Operation und das präoperative NYHA-Stadium.

Nach isoliertem Mitralklappenersatz mit Sorin Bicarbon Prothese betrug die kumulative Überlebensrate nach 103 Monaten Beobachtungszeit 95,1% (Tab., Abb. 4.2.d). Die Sterblichkeitsrate nach der selben Beobachtungszeit für diese Patienten errechnet sich auf 0,65% pro Patientenjahr.

Zeitintervall (Monate)	Anzahl (n)	Todesfälle (%)	Überlebende (%)	Bed. Wahrsch. Überl.	Kum. Überlebensrate
15-20	1	0,0125	0,9875	0,998678	0,990442
25-30	1	0,014925	0,985075	0,998441	0,978062
55-60	1	0,020619	0,979381	0,997916	0,946287
100-105	0				0,95093

Tab 4.2.c: Überlebensrate nach isoliertem MKE mit Sorin Bicarbon Prothese

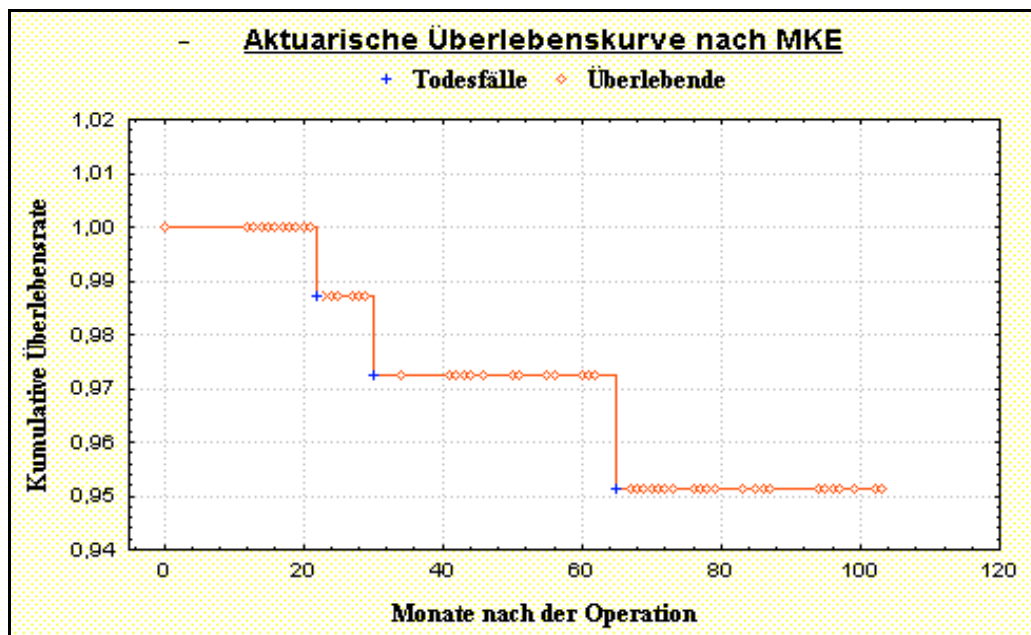


Abb. 4.2.d: Aktuarische Überlebenskurve nach isoliertem MKE mit Sorin Bicarbon Prothese

2 von 3 verstorbenen Patienten, die einem Mitralklappenersatz zugeführt wurden, waren aufgrund einer isolierten Mitralklappeninsuffizienz und ein Patient mit der Diagnose einer Mitralklappenstenose operiert worden. Der Chi- Quadrat Test für die MI Gruppe im Vergleich zur MS Gruppe in Bezug auf die Spätletalität ergibt einen  $\chi^2$ -Wert von 0,07,  $p= 0,7956$  und ist somit nicht signifikant. Im Logrank- Test errechnet sich  $p$  mit 0,6116 und ist ebenfalls nicht signifikant (Tab. 4.2.d). Die nachfolgende Abbildung (Abb. 4.2.d) zeigt den Vergleich zwischen den aktuarischen Überlebensraten von Patienten, die aufgrund einer Mitralklappeninsuffizienz, mit denjenigen, die aufgrund einer Mitralklappenstenose operiert wurden. Nach 103 Monaten hatten die Patienten mit einer ursprünglichen Mitralklappenstenose eine kumulative Überlebensrate von 92%. Die Patienten mit einer ursprünglichen Mitralklappeninsuffizienz wiesen im selben Beobachtungszeitraum eine kumulative Überlebensrate von 94% auf.

Spätletalität (>30d)	lebt	verstorben	Total
MI	58	2	60
MS	21	1	22
total	79	3	82

$$\chi^2 = 0,07, p = 0,7956$$

Logrank-Test  $p = 0,6116$  n. s.

Tab. 4.2.d.: Vergleich der Spätletalität zwischen MI und MS

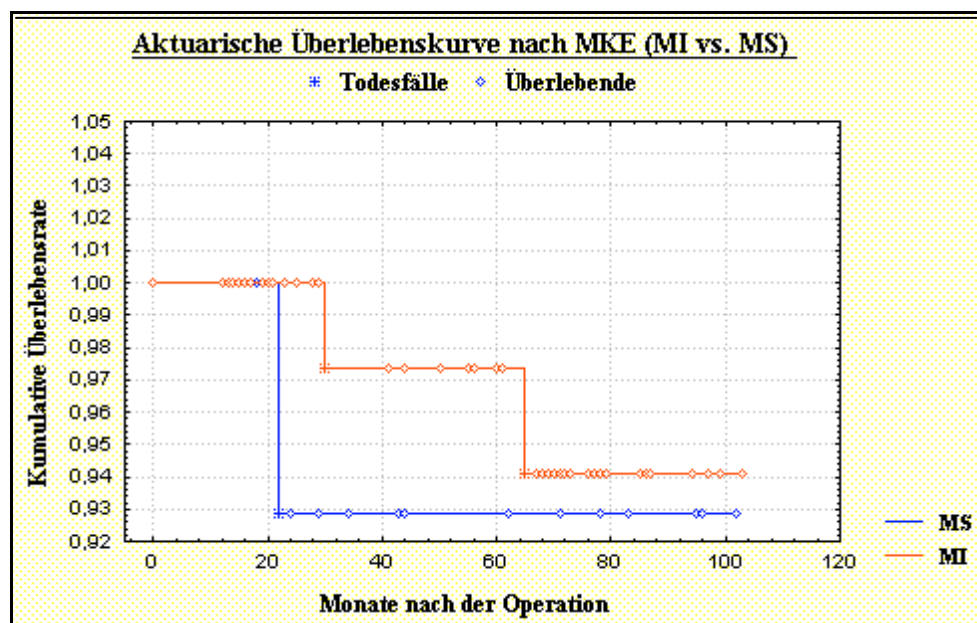


Abb. 4.2.e.: Vergleich der aktuarischen Überlebensraten nach MKE anhand des Klappenvitiums

Im Weiteren wurde die Spätletalität der Patienten nach MKE, in Bezug auf Geschlecht, Alter bei der Operation und den präoperativen klinischen Zustand (nach NYHA Klassifikation), verglichen. 103 Monate nach der Operation wiesen weibliche Patienten mit 94,7% eine niedrigere kumulative Überlebensrate im Vergleich zu den männlichen Patienten auf, die eine kumulative Überlebensrate von 95,8% nach der selben Beobachtungszeit zeigten. Der Chi- Quadrat Test ergab einen Wert von 0,02 mit  $p=0,8928$ , der Logrank- Test ergab  $p=0,918$  und war statistisch nicht signifikant. In Bezug auf das Alter zum Zeitpunkt der Operation wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt: die erste Gruppe beinhaltete alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation jünger oder bis 70 J. alt waren und die zweite Gruppe beinhaltete alle Patienten, die älter als 70 J. waren. Gruppe 1 zeigte nach 103 Monaten eine kumulative Überlebensrate von 97,5% und Gruppe 2 wies nach dem gleichen Beobachtungszeitraum eine kumulative Überlebensrate von 76% auf. Die statistische Analyse ergab im Chi-Quadrat Test einen Wert von 3,63 mit  $p=0,0566$  und im Logrank- Test  $p=0,038$ . Ein Vergleich der Langzeitletalität in Bezug auf den präoperativen klinischen Zustand (nach NYHA- Klassifikation) der Patienten ergab: Patienten, die sich, zum Zeitpunkt der Operation, im Stadium NYHA III befanden, wiesen 103 Monate nach der Operation eine kumulative Überlebensrate von 98% auf, und Patienten im Stadium NYHA IV zeigten nach dem selben Beobachtungszeitraum (103 Monate) eine kumulative Überlebensrate von 77,2%. Die statistische Analyse ergab im Chi- Quadrat Test einen Wert von 7,13 mit  $p=0,0076$  und im Logrank- Test  $p=0,00948$ . Die o.g. Ergebnisse werden graphisch in Abb. 4.2.f. dargestellt.

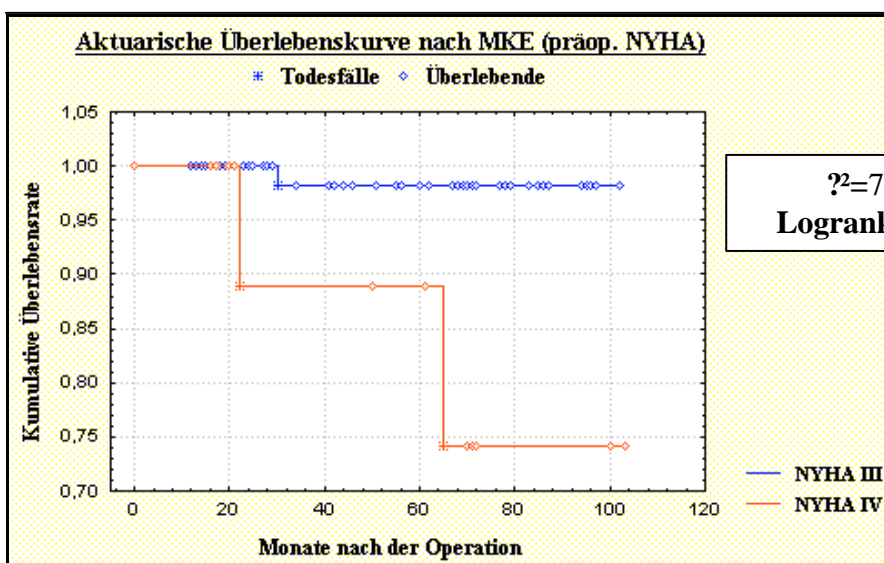
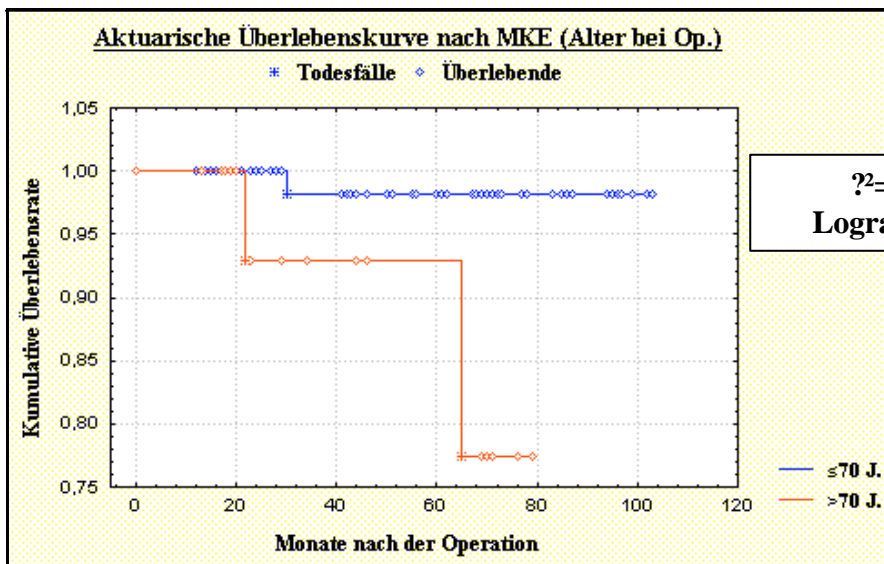
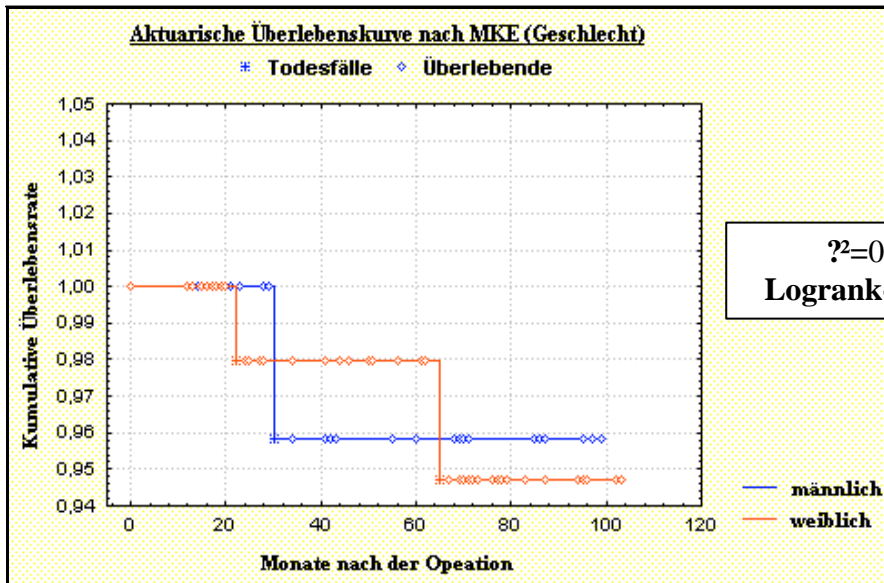


Abb. 4.2.f: Vergleich der Spätletalität bei Patienten nach isoliertem MKE in Bezug auf das Geschlecht, das Alter bei der Operation und das präoperative NYHA-Stadium

Bei Patienten, welche einen Doppelklappenersatz (in Aorten- und Mitralposition) erhielten, betrug die kumulative Überlebensrate nach 103 Monaten 76,4% (Tab., Abb. 4.2.g). Es errechnet sich für diese Patientengruppe eine Sterblichkeitsrate nach 103 Monaten von 2,3% pro Patientenjahr. Im Vergleich zu den anderen Gruppen weisen die Patienten nach Doppelklappenersatz (AKE und MKE) die höchste Sterblichkeitsrate und die niedrigste kumulative Überlebensrate auf.

Zeitintervall (Monate)	Anzahl	Todesfälle (%)	Überlebende (%)	Bed. Wahr. Überl.	Kum. Überlebensrate
0-5	1	0,02222222	0,97777778	0,995556	1
5-10	1	0,02380952	0,9761904	0,995344	0,979
30-35	1	0,02985075	0,9701493	0,994597	0,957
60-65	1	0,05405406	0,9459459	0,991323	0,875
85-90	1	0,13333333	0,8666667	0,93607	0,764
100-105	0	0,33333333	0,6666667		0,764

Tab. 4.2.e: Überlebensrate nach kombiniertem Aorten- und Mitralklappenersatz

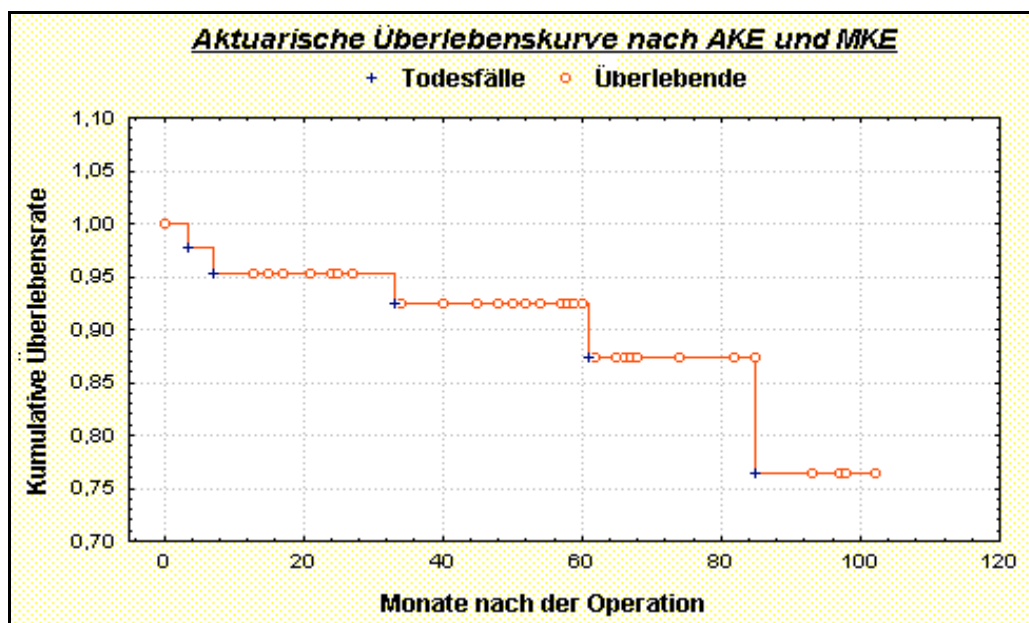


Abb. 4.2.g: Aktuarische Überlebenskurve nach kombiniertem Aorten- und Mitralklappenersatz

Der Vergleich der Spätletalität der Patienten nach DKE, in Bezug auf Geschlecht, das Alter der Patienten bei der Operation und den präoperativen klinischen Zustand (nach NYHA Klassifikation), zeigte, daß weibliche Patienten 103 Monate nach der Operation eine, mit 58,9%, niedrigere kumulative Überlebensrate im Vergleich zu den männlichen Patienten aufwiesen, die eine kumulative Überlebensrate von 81% nach der selben Beobachtungszeit zeigten. Der Chi- Quadrat Test ergab einen Wert von 0,57 mit  $p=0,4488$ , der Logrank- Test ergab  $p=0,20963$  und war statistisch nicht signifikant. In Bezug auf das Alter zum Zeitpunkt der Operation wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt: die erste Gruppe beinhaltete alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation jünger oder bis 70 J. alt waren und die zweite Gruppe beinhaltete alle Patienten, die älter als 70 J. waren. Der Letalitätsvergleich der 2 Gruppen ergab: Gruppe 1 hatte nach 103 Monaten eine kumulative Überlebensrate von 75,3% (1 verstorbener Patient von insgesamt 8 über 70J. alt) und Gruppe 2 hatte nach dem selben Beobachtungszeitraum eine kumulative Überlebensrate von 87,4%. Die statistische Analyse ergab im Chi-Quadrat Test einen Wert von 0,01 mit  $p=0,932$  und im Logrank- Test  $p=0,75312$ . Der Vergleich der Langzeitletalität in Bezug auf den präoperativen klinischen Zustand (nach NYHA- Klassifikation) der Patienten hatte folgende Ergebnisse: Patienten, die sich, zum Zeitpunkt der Operation, im Stadium NYHA III befanden, wiesen 103 Monate nach der Operation eine kumulative Überlebensrate von 88% auf und Patienten im Stadium NYHA IV zeigten nach dem selben Beobachtungszeitraum (103 Monate) eine kumulative Überlebensrate von 53,8%. Die statistische Analyse ergab im Chi- Quadrat Test einen Wert von 4,0 mit  $p=0,0456$  und im Logrank- Test  $p=0,07912$ . Die o.g. Ergebnisse werden graphisch in Abb. 4.2.h. dargestellt.



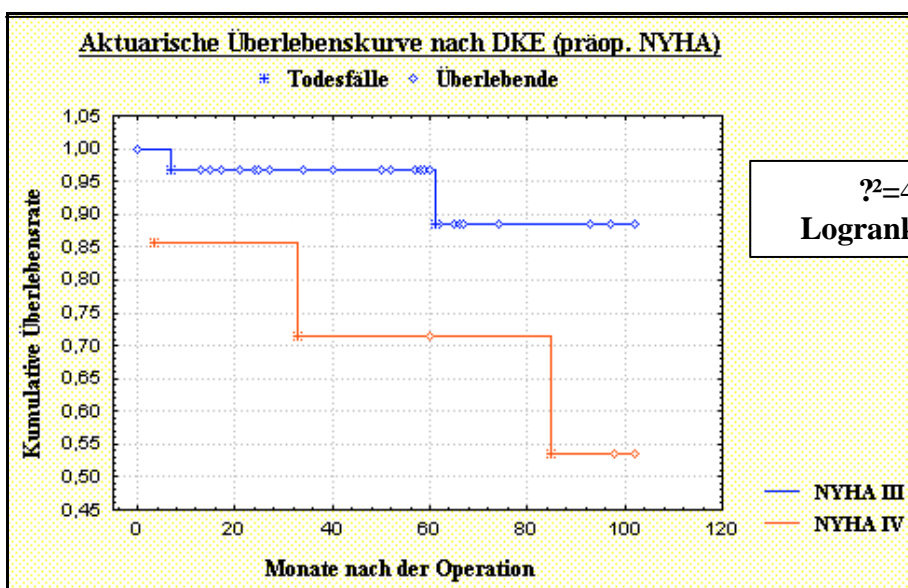
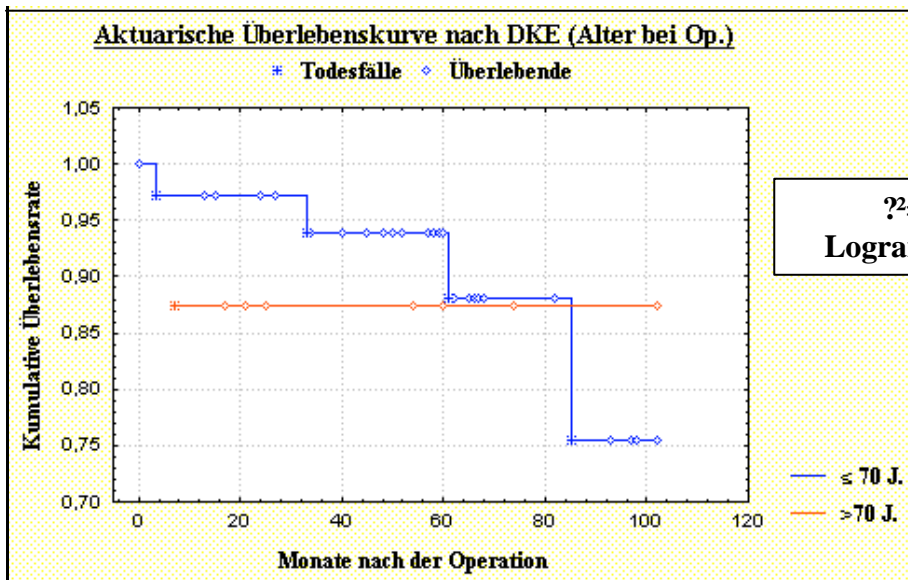
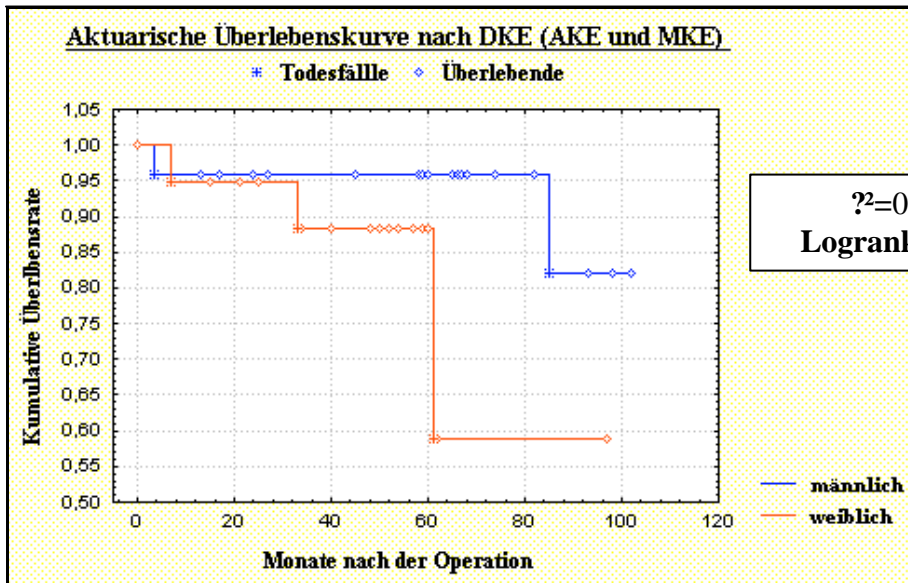


Abb. 4.2.h.: Vergleich der Spätletalität bei Patienten nach DKE in Bezug auf das Geschlecht, das Alter bei der Operation und das präoperative NYHA-Stadium

### 4.3. Klinischer Status der Patienten

Die Datenerfassung und Analyse zum klinischen Status erfolgte bei insgesamt 479 lebenden Patienten. Bei 199 Patienten entsprach das subjektive Befinden dem NYHA-Stadium I und bei 180 Patienten dem NYHA-Stadium II. 84 Patienten befanden sich postoperativ im NYHA-Stadium III. Lediglich 16 Patienten gaben zum Zeitpunkt der Befragung subjektives Befinden an, das dem NYHA-Stadium IV entsprach. Im Vergleich zum präoperativen Status der Patienten, in dem sich 87,4% der Patienten im NYHA-Stadium III und IV befanden war postoperativ eine deutliche Besserung des klinischen Status der Patienten zu beobachten, da 79% der Patienten sich im NYHA-Stadium I und II befanden. Die nachfolgende Abbildung (Abb. 4.3.a) zeigen die postoperative Verteilung der Patienten nach NYHA-Klassifizierung.

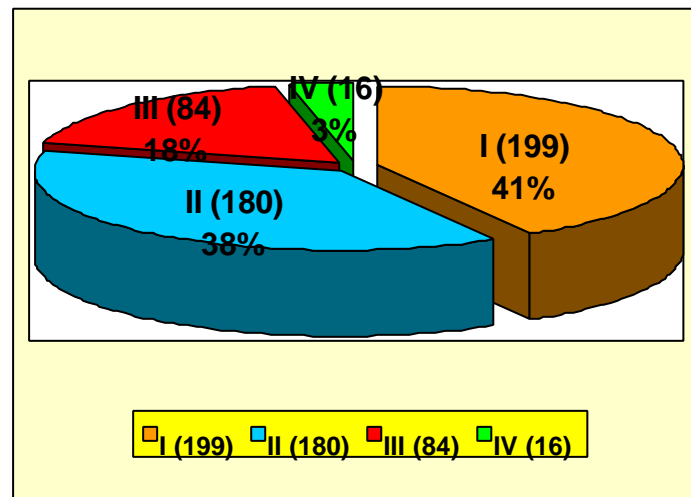


Abb. 4.3.a: Postoperative Verteilung der Patienten nach NYHA- Klassifizierung

In der Abbildung 4.3.b wird der Vergleich zwischen prä- und postoperativem klinischen Status der Patienten dargestellt. Von 479 lebenden Patienten befanden sich 359 Patienten (64,9%) (grün) in einem besseren NYHA Stadium als präoperativ. 112 Patienten (20,2%) (dunkelblau) gaben keine Besserung des postoperativen, im Vergleich zum präoperativen Zustand an. Lediglich 8 (1,44%) Patienten haben von der Operation, was das subjektive Befinden anbetrifft, nicht profitiert, da sie sich postoperativ in einem schlechteren Zustand befanden.

### Präoperativer Status

### Postoperativer Status

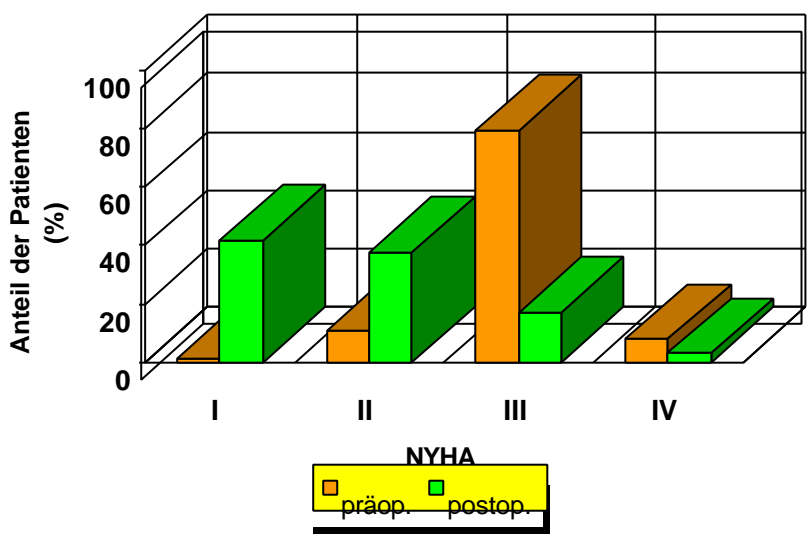
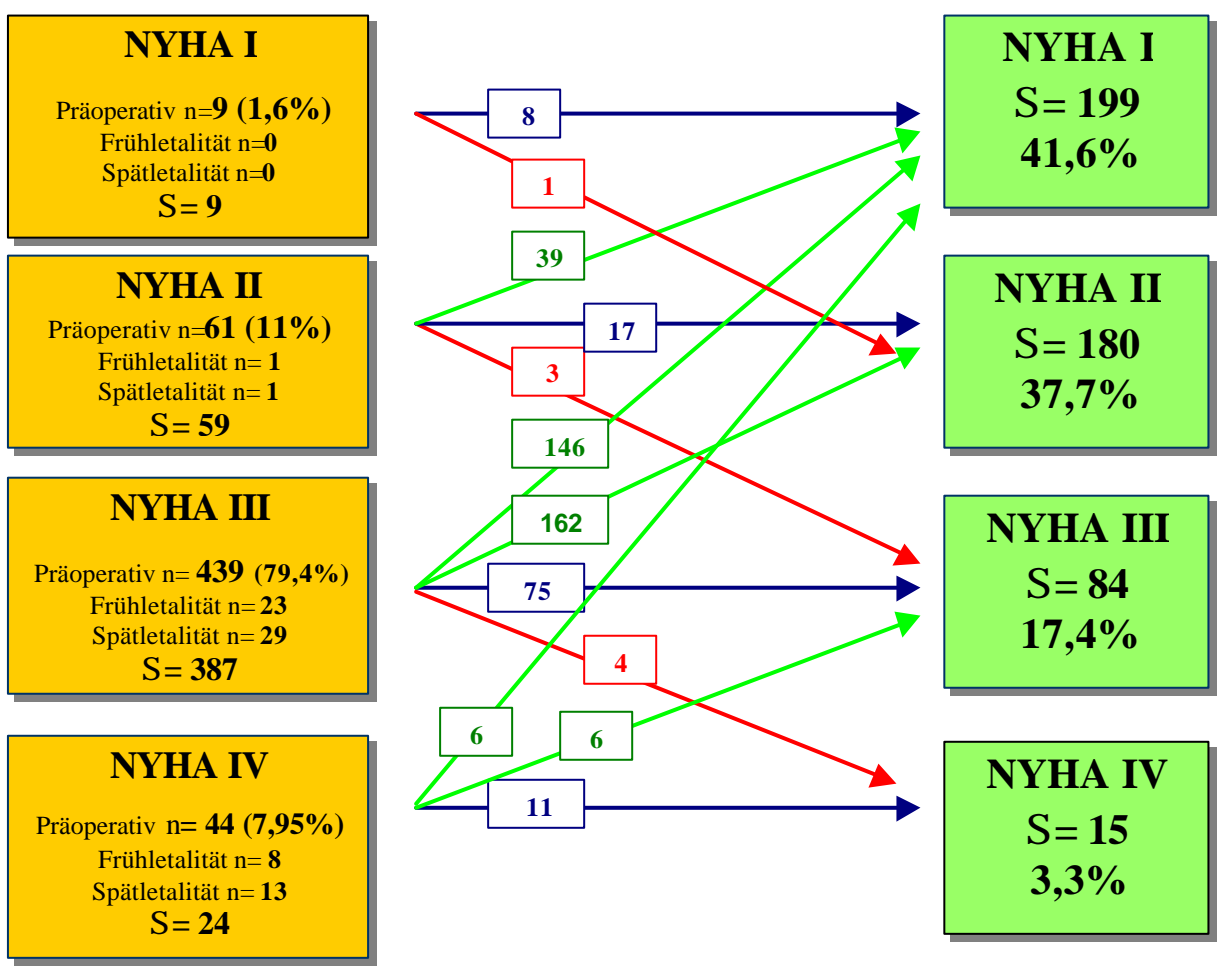


Abb. 4.3.b: Vergleich des prä- und postoperativen klinischen Status der Patienten nach AKE und oder MKE mit Sorin Bicarbon Prothese. **Dunkelblau** sind Patienten dargestellt die sich postoperativ in unveränderten klinischen Zustand befanden. **Grün** stellt die Patienten dar, deren klinisches befinden eine Besserung aufwies und **rot** zeigt Patientenanzahl mit einem postoperativ schlechteren klinischen Zustand.

In den folgenden Abbildungen (4.3.c-e) wird der Vergleich des präop- und postoperativen klinischen Zustandes der Patienten mit Bezug auf die jeweils durchgeführte Operation und die Aufnahmediagnose dargestellt. In allen Gruppen war eine deutliche Besserung postoperativ im Vergleich zum präoperativen klinischen Befinden zu beobachten. 83% der Patienten nach AKE und 72,3% der Patienten nach MKE befanden sich postoperativ in einem klinischen Zustand, der dem NYHA-Stadium I und II entsprach. Bei den Patienten nach DKE befanden sich postoperativ 71% im NYHA- Stadium I und II und 7,8% im NYHA- Stadium III so dass, die Gruppe der Patienten nach DKE die am wenigsten ausgeprägte Befundbesserung aufwies.

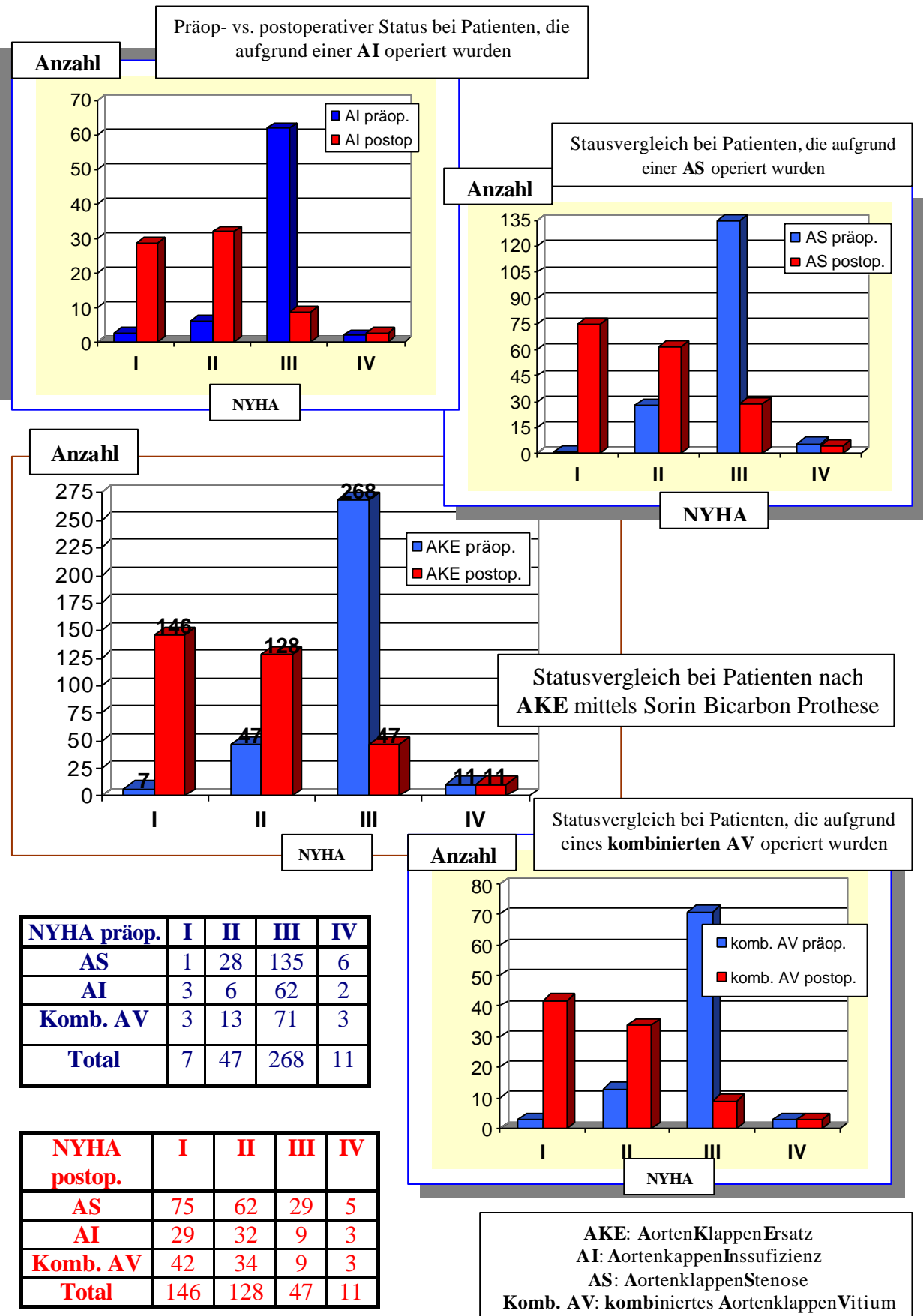
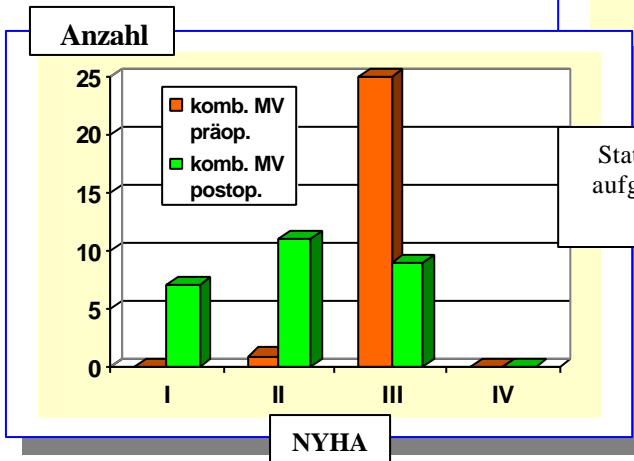
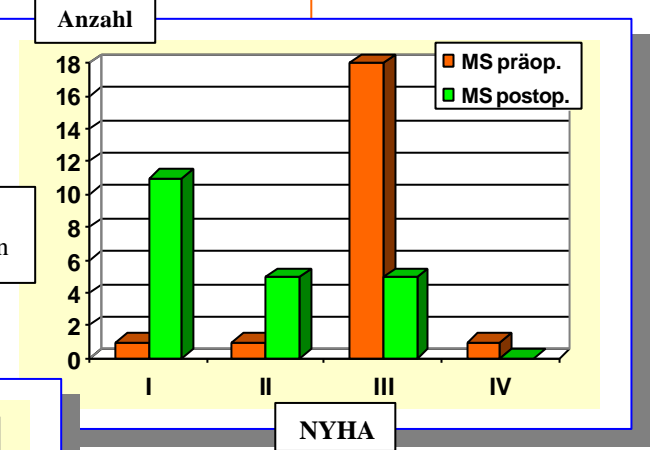
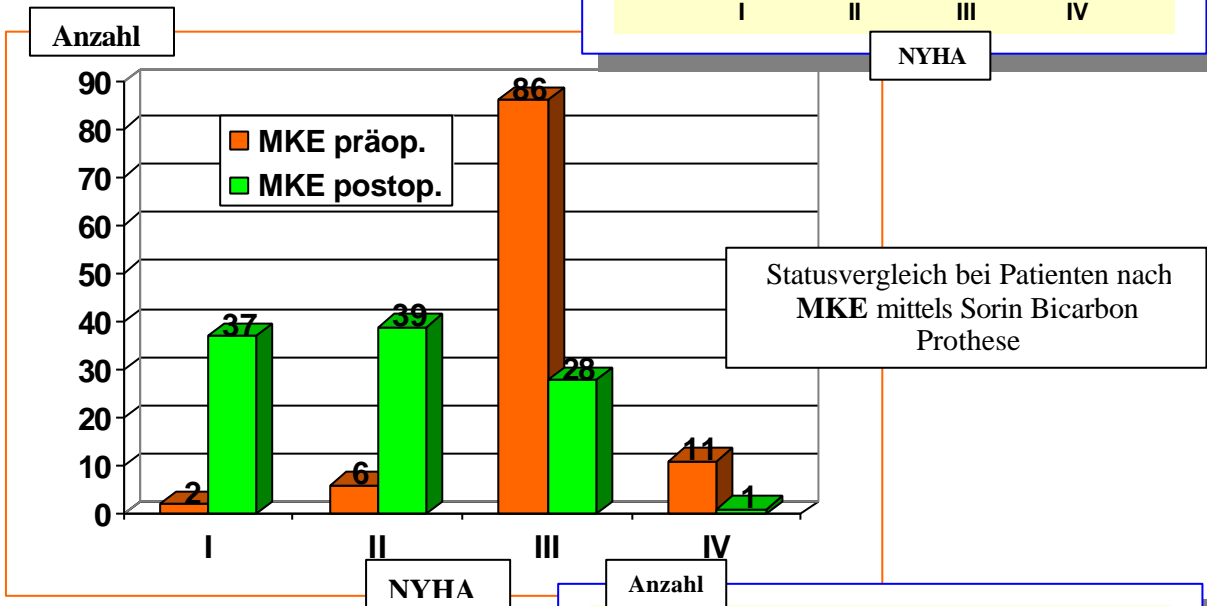
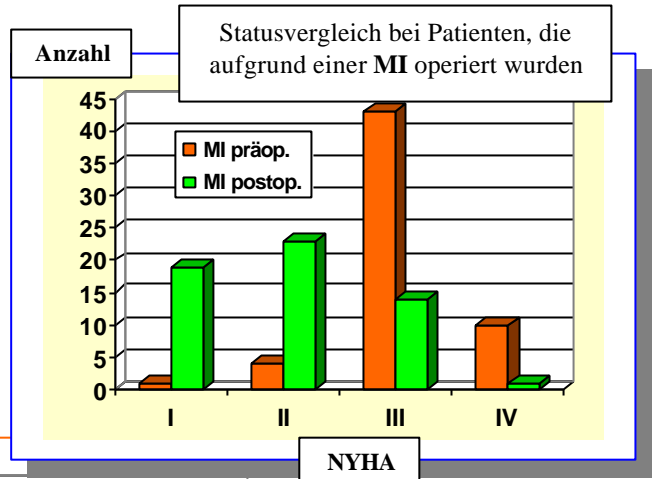


Abb. 4.3.c.: Vergleich vom prä- und postoperativen klinischen Zustand (nach NYHA-Klassifikation) der Patienten nach AKE.

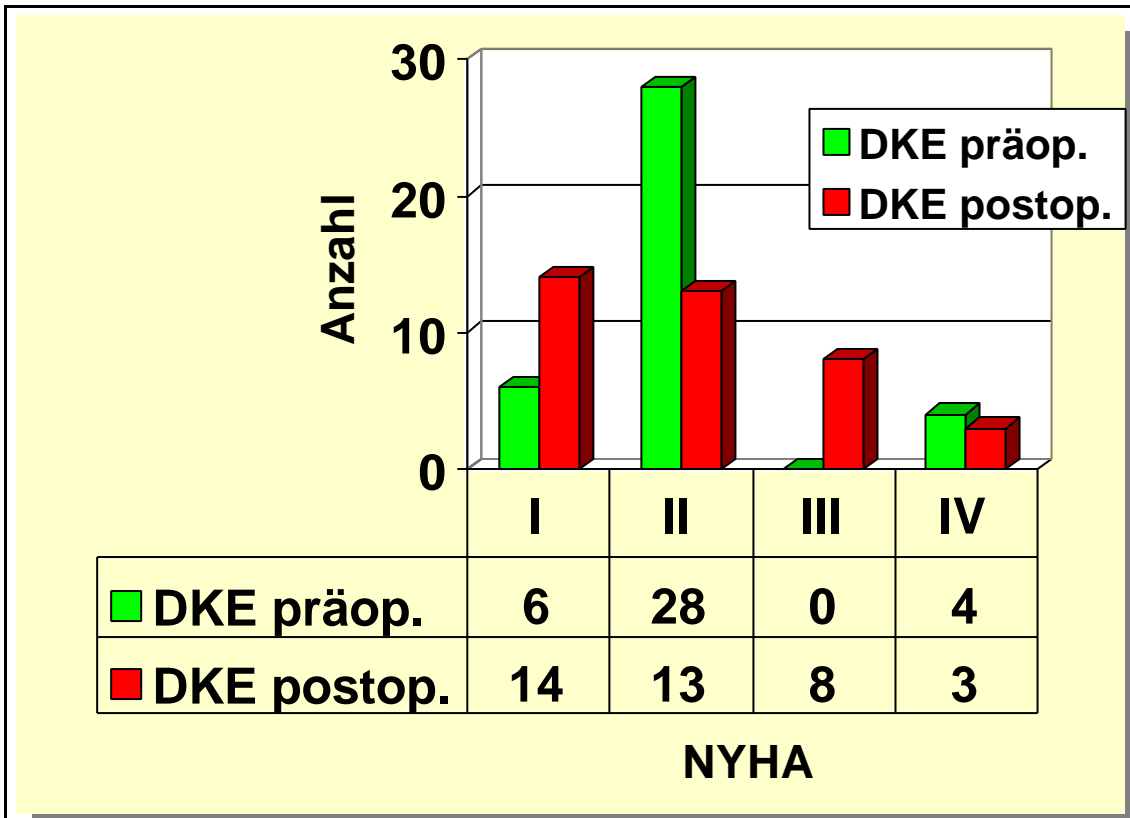
NYHA präop	I	II	III	IV
MI	1	4	43	10
MS	1	1	18	1
Komb. MV	0	1	25	0
Total	2	6	86	11

NYHA postop	I	II	III	IV
MI	19	23	14	1
MS	11	5	5	0
Komb. MV	7	11	9	0
Total	37	39	28	1



MKE: MitralKlappenErsatz  
 MI: MitralKlappenInsuffizienz  
 MS: MitralKlappenStenose  
 Komb. MV: kombiniertes MitralKlappenVitium

Abb. 4.3.d.: Vergleich vom prä- und postoperativen klinischen Zustand (nach NYHA Klassifikation) bei Patienten nach MKE.



**DKE: DoppelKlappenErsatz**

*Abb. 4.3.e.: Vergleich vom prä- und postoperativen klinischen Zustand (nach NYHA Klassifikation) der Patienten nach DKE.*

#### **4.4. Antikoagulationsbedingte Blutung**

24 Patienten berichteten im Rahmen der Befragung über klinisch relevante Blutungen, 19 dieser Patienten nach Aortenklappenersatz, bei 5 Patienten wurde ein Mitralklappenersatz durchgeführt. Von den 24 Blutungen ereigneten sich 10 im gastrointestinalen Bereich, 6 subdermal, 3 nasal, 2 im Mittelohr und eine Patientin erlitt nach einem Sturz eine Milzruptur mit ausgedehnter Nachblutung und konsekutiver Splenektomie. 2 Patienten entwickelten ausgedehnte Gehirnblutungen, die zum Tod beider Patienten führten. Bei allen 24 Patienten war eine ärztliche Intervention notwendig. Insgesamt 9 der 24 oben genannten Hämorrhagien ereigneten sich bei einem Quick- bzw. INR-Wert, der unterhalb des therapeutischen Bereiches lag. Die nachfolgenden Abbildungen (Tab., Abb.4.4.a) geben die aktuarische Wahrscheinlichkeit der antikoagulationsbedingten Blutungen und das Risiko ihres Auftretens wieder. Die Ereignisfreiheit lag nach 12 Monate bei 98,8% und nach 103 Monaten bei 93,8%. Es errechnet sich für das gesamte Patientenkollektiv nach 103 Monaten eine Blutungskomplikationsrate von 1,06% pro Patientenjahr. Mit Bezug auf die Art des Eingriffes errechnet sich eine Blutungsrate nach dem selben Beobachtungszeitraum für die AKE Patienten von 1,2% und für die MKE Patienten von 1,1% pro Patientenjahr.

<b>Zeitintervall (Monate)</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Nicht Blutende (%)</b>	<b>Bed. Wahrsch. Ereignisfreiheit</b>	<b>Kum. Freiheitsrate</b>
0-5	0	0,9989583	0,999792	1
5-10	3	0,99375	0,998751	0,9978
10-15	4	0,9913979	0,998792	0,9933
15-20	5	0,9882629	0,99769	0,9851
20-25	3	0,9922481	0,998492	0,9732
25-30	4	0,9889043	0,997858	0,967
30-35	3	0,9910045	0,998283	0,9547
40-45	1	0,9966499	0,999367	0,9473
60-65	1	0,9943978	0,998952	0,9386
100-105	0	0,9166667		0,9386

Tab. 4.4.a: Freiheitsrate von Blutungen nach AKE und oder MKE mit Sorin Bicarbon Prothese



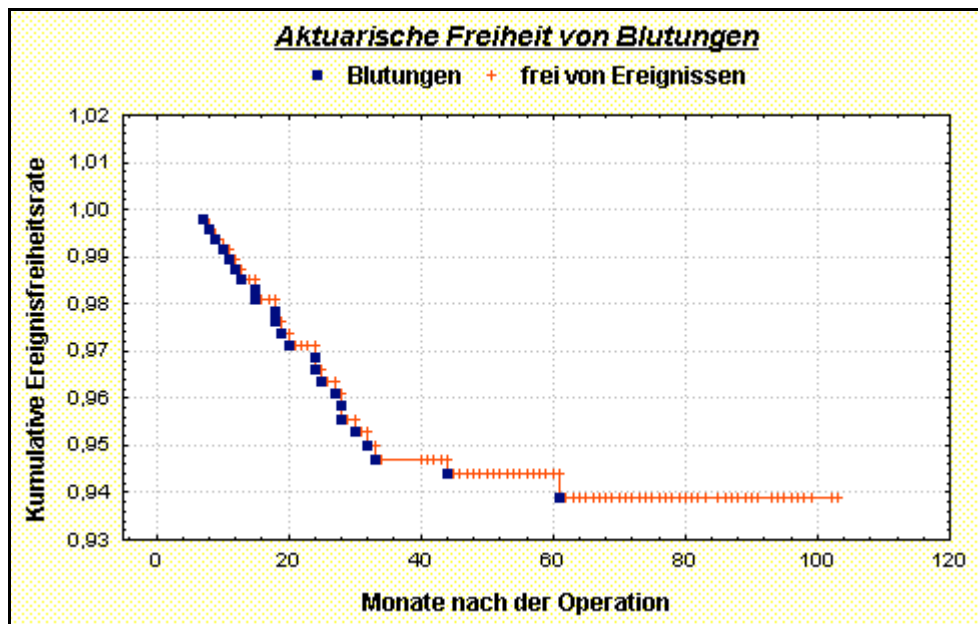


Abb. 4.4.a: Aktuarische Freiheit von antikoagulationsbedingten Blutungen nach AKE und, oder MKE mit Sorin Bicarbon Prothese.

Abbildung 4.4.b stellt den Vergleich der aktuarischen Freiheit von antikoagulationsbedingten Blutungen zwischen AKE und MKE dar. Die Ereignisfreiheit betrug nach 103 Monate bei Patienten mit AKE 93,7% und bei Patienten mit MKE 94,7%. Der Chi- Quadrat Test für die AKE Gruppe im Vergleich zur MKE Gruppe in bezug auf die antikoagulationsbedingten Blutungen ergibt einen  $\chi^2$ - Wert von 0,06,  $p= 0,8139$  und ist somit nicht signifikant. Im Logrank- Test errechnet sich  $p$  mit 0,95533 und ist ebenfalls nicht signifikant (Tab. 4.4.b).

Blutungs- nachweis	vorhanden	nicht vorhanden	total
<b>AKE</b>	19	367	386
<b>MKE</b>	5	109	114
<b>total</b>	24	476	500

$c^2= 0,06, p= 0,8139$   
**Logrank- Test  $p= 0,95533$  n.s.**

Tab. 4.4.b: Vergleich der Blutungskomplikation zwischen AKE und MKE

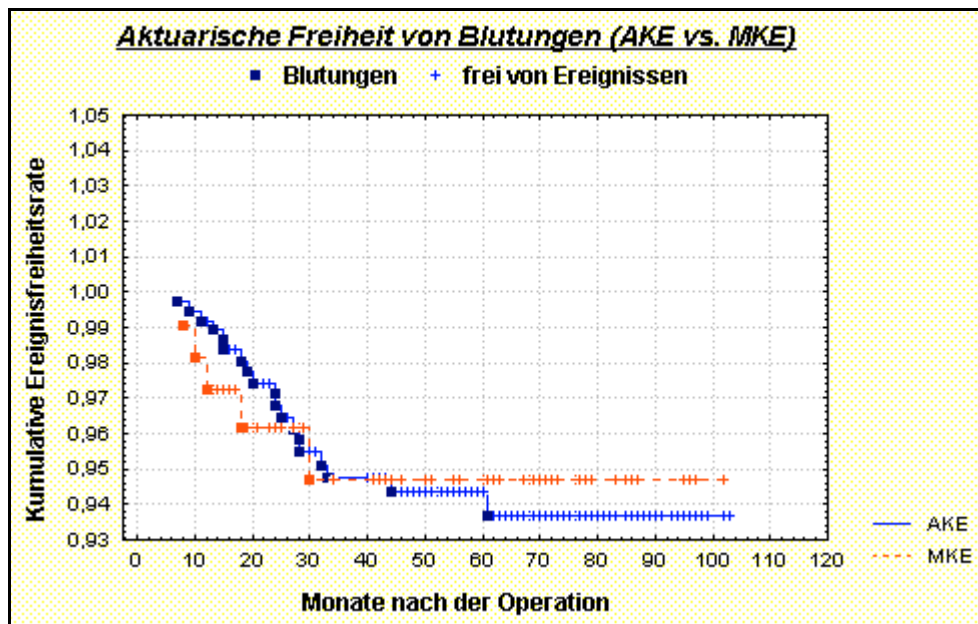


Abb. 4.4.b: Vergleich der aktuarischen Freiheit von Blutungen zwischen Patienten nach isoliertem AKE und MKE

#### 4.5. Thrombembolische Ereignisse

Insgesamt traten bei 31 Patienten (5,6%) im postoperativen Verlauf thrombembolische Ereignisse auf, bei 25 Patienten nach Aortenklappenersatz und bei 6 Patienten nach Mitralklappenersatz. Geringfügige Ereignisse waren definitionsgemäß bei 16 Patienten erudierbar, welche sich in 12 Fällen in transitorisch ischämischen Attacken (TIA) ohne bleibende Residuen und in 4 Fällen in einer Amaurosis fugax manifestierten. Bei 15 Patienten wurden schwerwiegende thrombembolische Ereignisse beobachtet. In 8 Fällen führten die zerebralen Embolien zu armbetonten Hemiparesen, bei 7 Patienten äußerten sich die zerebralen Embolien in Form einer bleibenden Sprachstörung. Von 31 Patienten wiesen 6 eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern auf, bei den restlichen 25 Patienten war stabiler Sinusrhythmus erudierbar. 12 der 31 Patienten waren zum Zeitpunkt des thrombembolischen Ereignisses nicht adäquat antikoaguliert ( $INR < 2,5$ ), bei 19 Patienten lag der INR-Wert zum Zeitpunkt des Ereignisses im therapeutischen Bereich. Für das gesamte Patientenkollektiv betrug die Thrombembolierate nach 103 Monaten 1,37% pro Patientenjahr. Die aktuarische Wahrscheinlichkeit der Thrombembolien und das Risiko ihres Auftretens sind in der Abb. 4.5.a dargestellt. Die perioperativen Todesfälle infolge von zerebralen Embolien wurden hier nicht berücksichtigt. Die Ereignisfreiheit betrug nach einem Jahr 98,9% und nach 103 Monaten 90,2%.

Für Patienten mit isoliertem AKE errechnet sich eine Thrombembolierate nach 103 Monaten von 1,58% pro Patientenjahr. Für den selben Zeitraum betrug die Thrombembolierate für die MKE Patienten 1,31% pro Patientenjahr.

Zeitintervall (Monate)	Anzahl (n)	Ereignisfreiheit (%)	bed. Wahrsch. Ereignisfreiheit	Kum. Freiheitsrate
0-5	0	0,9989518	0,99979	1
5-10	2	0,9957983	0,999161	0,9985
10-15	5	0,9892009	0,997852	0,9973
15-20	5	0,9881936	0,997676	0,9832
20-25	2	0,9947849	0,998986	0,9734
25-30	2	0,9943978	0,998251	0,9679
30-35	3	0,9909091	0,998251	0,9624
35-40	1	0,9968254	0,999395	0,9544
40-45	4	0,9864177	0,997419	0,9513
45-50	2	0,992233	0,998544	0,9384
55-60	3	0,9844156	0,997108	0,9311
65-70	1	0,9928572	0,998699	0,9164
70-75	1	0,9908676	0,998349	0,91
100-105	0	0,9230769		0,9029

Tab. 4.5.a: Freiheitsrate von thrombembolischen Ereignissen nach AKE und oder MKE mit Sorin Bicarbon Prothese

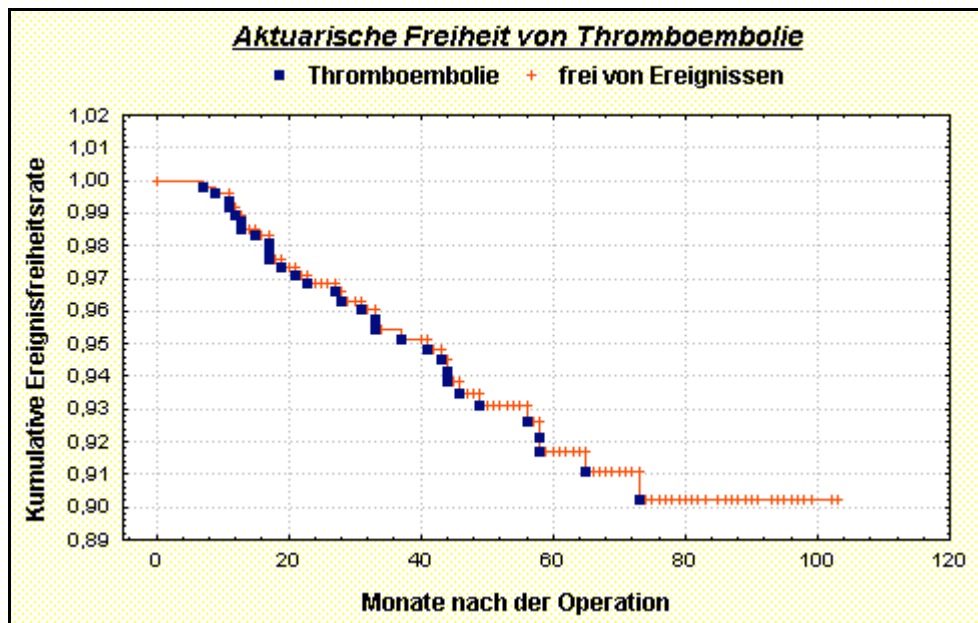


Abb. 4.5.a: Aktuarische Freiheit von thrombembolischen Ereignissen nach AKE und oder MKE mit Sorin Bicarbon Prothese

Der Vergleich der aktuarischen Freiheit von thrombembolischen Ereignissen zwischen AKE und MKE wird in der Abbildung 4.5.b. dargestellt. Die Ereignisfreiheitsrate nach 103 Monaten betrug bei Patienten nach AKE 89,7% und bei Patienten nach MKE 91,5%. Der Chi- Quadrat Test für die AKE Gruppe im Vergleich zur MKE Gruppe in Bezug auf postoperative thrombembolische Ereignisse ergibt einen  $\chi^2$ - Wert von 0,22,  $p= 0,6369$  und ist somit nicht signifikant. Im Logrank- Test errechnet sich  $p$  mit 0,70019 und ist ebenfalls nicht signifikant (Tab. 4.5.b).

Thrombembolie-nachweis	vorhanden	nicht vorhanden	total
<b>AKE</b>	25	361	386
<b>MKE</b>	6	108	114
<b>total</b>	31	469	500

$c^2= 0,22, p= 0,6369$   
**Logrank- Test  $p= 0,70019$  n.s.**

Tab. 4.5.b: Vergleich der thrombembolischen Komplikationen zwischen AKE und MKE

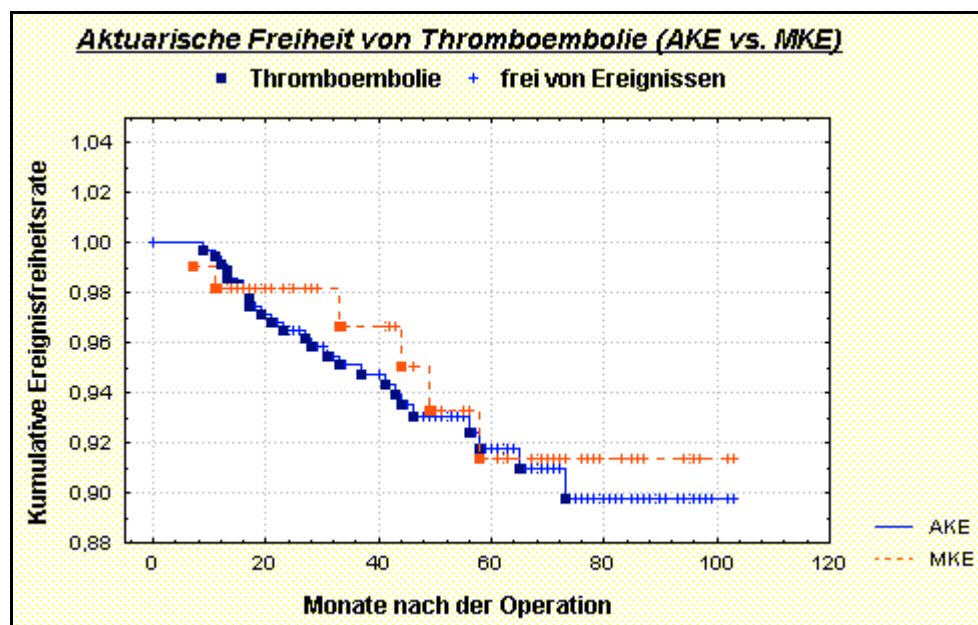


Abb. 4.5.b: Vergleich der aktuarischen Freiheit von thrombembolischen Ereignissen nach isoliertem AKE und MKE mit Sorin Bicarbon Prothese

#### **4.6. Nicht- strukturelle Prothesendysfunktion**

Bei insgesamt 17 Patienten (3,56%) war postoperativ eine Reoperation aufgrund einer Prothesenfunktionsstörung notwendig. Davon erhielten 16 Patienten primär einen Aortenklappenersatz und bei einem Patienten wurde ein Mitralklappenersatz durchgeführt. 4 Patienten mit AKE erlitten postoperativ eine Prothesenendokarditis. Bei 2 Patienten wurde die infizierte Prothese ersetzt, 1 Patient konnte erfolgreich antibiotisch behandelt werden und ein Patient verstarb vor der Reoperation aufgrund des Linksherzversagens. Die Endokarditis- Freiheitsrate betrug nach einem Jahr 99,8% und nach 103 Monaten 99%. Bei den restlichen 15 reoperierten Patienten trat nach der ersten Prothesenimplantation entweder eine paravalvuläre Dehiszenz (n=14) oder eine Prothesenthrombose (n=1) aufgrund inadäquater Antikoagulation auf. Die Reoperationsfreiheitsrate betrug nach einem Jahr 98,9% und nach 103 Monaten 95,5%.

Alle Prothesenfunktionsstörungen waren nicht strukturell-bedingt, eine strukturell-bedingte Dysfunktion ist im gesamten untersuchten Patientenkollektiv nicht beobachtet worden. In Abb. 4.6. werden die aktuarische Freiheit von Reoperation und Endokarditis dargestellt.

Die Reoperationsrate nach 103 Monaten betrug für das gesamte Patientenkollektiv 0,75% pro Patientenjahr. Mit Bezug auf Art des Eingriffes errechnet sich nach 103 Monaten eine Reoperationsrate für AKE Patienten 1,01% und für MKE Patienten 0,22% pro Patientenjahr.

Die Endokarditisinzidenz für Patienten nach AKE betrug nach 103 Monaten 0,25% pro Patientenjahr. Im selben Zeitraum trat keine Prothesenendokarditis bei MKE-Patienten auf, so dass die Endokarditisrate für diese Patientengruppe gleich null war.

Zeitintervall (Monate)	Anzahl (n)	Ereignisfreiheit (%)	bed. Wahrsch. Ereignisfreiheit	kum. Freiheitsrate
0-5	1	0,997886	0,999577	1
5-10	3	0,993576	0,998717	0,9975
10-15	3	0,993363	0,9986838	0,9916
15-20	3	0,992745	0,998571	0,9852
20-25	3	0,992011	0,99843768	0,9784
25-30	1	0,997131	0,9994433	0,9701
35-40	1	0,996785	0,999379	0,9672
40-45	1	0,996558	0,9993373	0,945
65-70	1	0,993311	0,9982893	0,955
100-105	0	0,933333		0,955

Tab. 4.6.a: Freiheitsrate von Reoperation nach AKE und oder MKE mit Sorin Bicarbon Prothese

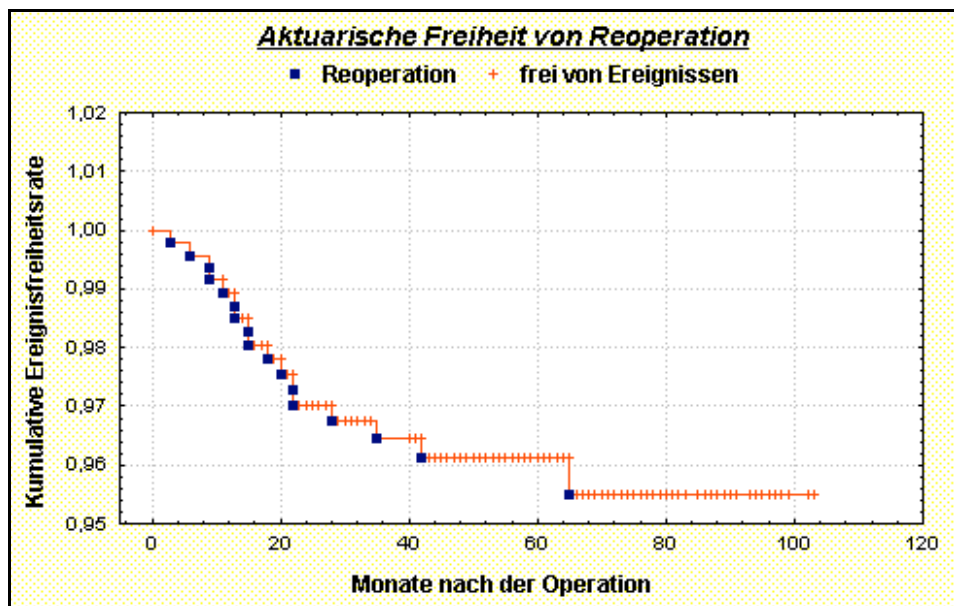


Abb. 4.6.a: Aktuarische Freiheit von Reoperation nach AKE und oder MKE mit Sorin Bicarbon Prothese

Zeitintervall (Monate)	Anzahl (n)	Ereignisfreiheit (%)	bed. Warsch. Ereignisfreiheit	kum. Freiheitsrate
0-5	0	0,998954	0,99979079	1
5-10	1	0,9979079	0,99958203	0,99801
15-20	2	0,995365	0,9990769	0,9978
35-40	1	0,9969697	0,99940173	0,9934
100-105	0	0,9333333		0,99

Tab. 4.6.b: Freiheitsrate von Endokarditis nach AKE mit Sorin Bicarbon Prothese

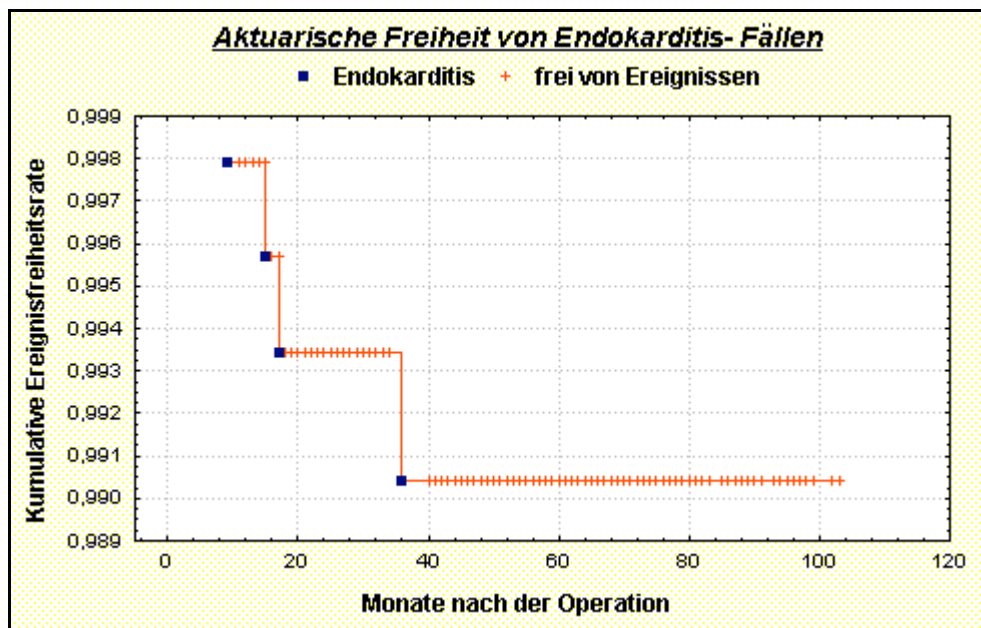


Abb. 4.6.b: Aktuarische Freiheit von Endokarditis nach AKE mit Sorin Bicarbon Prothese

## 5. Diskussion

Weltweit sind seit Einführung der Sorin Bicarbon Prothese im Jahr 1990 mehr als 130000 Implantationen dieser Prothese vorgenommen worden. Bis dato existieren über die klinischen Erfahrungen im mittel- und längerfristigen Verlauf mit dieser Prothese wenige Erhebungen und Publikationen. Die vorliegende Arbeit befasste sich mit den klinischen Aspekten nach Implantation wie Früh- und Spätmortalität, Auftreten von Blutungen, Thrombembolierate und Prothesendysfunktion. Untersucht wurde ein Kollektiv von 553 Patienten, somit handelt es sich um die weltweit größte „single-center“ Studie, die sich mit den postoperativen Ergebnissen nach Implantation der Sorin Bicarbon™ Prothese befasst. Die Datenerhebung erfolgte im Durchschnitt 49 Monate nach Implantation. Das gesamte follow up war mit 2250 Patientenjahren um mehr als das 2,5fache größer als das in den FDA-Richtlinien empfohlene Minimum von 800 Patientenjahren. Die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden im Folgenden diskutiert und mit denen anderer gängiger Prothesenmodelle verglichen. Für die St. Jude Medical Prothese ist nach Erstimplantation eine operative Mortalität von etwa 2% (*Horstkotte D. et al. 1993*)[34], eine perioperative Mortalität von 3,8 bis 8,3% berichtet worden (*Kontozis L. et al. 1998*)[39], (*Masters RG. et al. 2001*)[44]. Die 5 Jahres- Überlebensrate betrug für diese Proben 71% und 10 Jahres- Überlebensrate 51%. Die Mehrzahl der Todesfälle in dieser Untersuchung waren mit begleitender KHK, zunehmendem Alter und steigender NYHA- Klassifikation assoziiert.

Für die Edwards Tekna (Duromedics) Klappen berichteten *Moritz et al. 1993*[46] über eine perioperative Mortalität von 6,9 und eine 6 Jahre- Überlebensrate von 81% nach Implantation.

Für die CarboMedics Prothese ist abhängig vom Patientengut von einer perioperativen Mortalität zwischen 4,9 und 12% berichtet worden (*de Luca et al. 1993*)[15], (*Fiane AE et al. 1995*)[18]. Die 5 Jahres- Überlebensrate wird mit 81% (*Copeland et al. 1995*)[12] und die 10 Jahres- Überlebensrate mit 85,1% (*Onoda et al. 2002*)[50] angegeben.

In unserer Studie lag die 30 Tage Mortalität, gleichfalls abhängig von klinischem Zustand der Patienten, Alter und kardialen Begleiterkrankungen bei 4,2%. Die höchste



30- Tagesletalität mit 8,7% zeigten die Patienten nach DKE und die niedrigste mit 2,7% die Patienten nach MKE. Patienten nach AKE wiesen eine Frühletalitätsrate von 3,5% auf, wobei die Mehrzahl der Patienten (12 von 19) aufgrund einer AS operiert wurden. Diese Patienten stellten mit einem Durchschnittsalter von 72,4J. das älteste Patientenkollektiv dar. Die jüngste Patientengruppe mit einem Durchschnittsalter von 54,3J. stellten Patienten nach AKE, die aufgrund einer AI operiert wurden, dar. 31 von den 32 (96,9%) frühverstorbenen Patienten befanden sich präoperativ im NYHA-Stadium III und IV. Die Geschlechtsverteilung zeigte keinen signifikanten Unterschied. Die Langzeit-Überlebensraten nach einem Jahr und nach 8,5 Jahren lagen jeweils bei 99,3% und 80,7% für die AKE- Patienten, 98,9% und 96,4% für die MKE-Patienten, 97,8% und 76,4% für die AKE- und MKE-Patienten. In unserer Studie verglichen wir die Überlebensraten der AKE- und der MKE- Patienten in Korrelation zur Ätiologie des Klappenitiums. Patienten, die aufgrund einer Aortenklappeninsuffizienz operiert wurden, wiesen eine höhere 8,5 Jahre-Überlebensrate (88,2%) als Patienten, die mit der Diagnose einer Aortenklappenstenose aufgenommen wurden (79,5%). Patienten, die wegen einer Mitralklappeninsuffizienz operiert wurden zeigten eine 8,5 Jahre-Überlebensrate von 94%, wobei die Patienten, die aufgrund einer Mitralklappenstenose operiert wurden, eine Überlebensrate von 92% aufwiesen. Statistisch erreichte diese Unterscheidung keine Signifikanz. Die Langzeit- Mortalität (43 Todesfälle bei 553 Patienten) lag bei 1,9% pro Patientenjahr. Die relativ hohe perioperative Mortalität bzw. vergleichsweise niedrige Langzeit-Mortalität resultiert am ehesten aus dem Einschluß von Patienten mit hohem Operationsrisiko, wie fortgeschrittenem Alter und multiplen Begleiterkrankungen. Die Analyse der Langzeitletalität mit Bezug auf Geschlecht, das Alter der Patienten bei der Operation und den klinischen Zustand der Patienten bei Aufnahme zeigte folgende Ergebnisse: in allen Gruppen hatten die Patienten weiblichen Geschlechts 8,5 Jahre nach dem Eingriff eine niedrigere Überlebensrate im Vergleich zu den männlichen Patienten (AKE: 76% vs. 82,1%, MKE: 94,7% vs. 95,8%, DKE: 58,9% vs. 81%), ältere Patienten zeigten nach 8,5J. erwartungsgemäß niedrigere Überlebensraten (AKE-Patienten>70J. 55,9% vs. 82,5%; MKE-Patienten>70J. 76% vs. 97,5%). Wie auch von anderen Untersuchungen nachgewiesen (*Goldsmith et al. 1999*)[22], (*Casselmann et al. 1997*)[9] zeigten Patienten, die im

klinischen Zustand NYHA IV operiert wurden, im Vergleich zu NYHA III Patienten nach 8,5J. deutlich niedrigere Überlebensraten (AKE: 57% vs. 82%; MKE: 77% vs. 98%; DKE: 54% vs. 88%). Letztere Ergebnisse waren statistisch signifikant für die MKE- und DKE- Gruppe. Darüber hinaus war zu beobachten, dass DKE Patienten im Vergleich zu anderen Patienten sowohl die höchste perioperative Mortalität als auch die niedrigste Langzeit-Überlebensrate aufwiesen. Dieses Phänomen ist sicherlich erklärbar durch eine schwerere kardiale Belastung durch das Doppelklappenitium, bzw. den deutlich schlechteren präoperativen klinischen Zustand dieser Patienten. Die vorliegende Studie konnte hinsichtlich operativer und postoperativer Sterblichkeit, unter Einbeziehung des Risikoprofils der Patienten, unwesentlich abweichende Ergebnisse im Vergleich mit den Resultaten anderer noch auf dem Markt befindlicher Prothesen nachweisen.

Die Angaben in der Literatur bezüglich antikoagulationsbedingter, klinisch relevanter Blutungen variieren für die St. Jude Medical Prothese zwischen 0 und 6,74% pro Patientenjahr (*Duncan et al. 1986*)[16], (*Horstkotte et al. 1993*)[34], (*Ikonomidis et al. 2003*)[36]. Die Tekna und die CarboMedics Prothesen wiesen eine Blutungsrate zwischen 1,4% und 1,9% pro Patientenjahr auf (*Moritz et al. 1993*)[46], (*Baudet et al. 1995*)[3], (*Copeland et al. 1995*)[12].

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens klinisch relevanter Blutungen betrug in unserem Patientenkollektiv 1,06% pro Patientenjahr. Nach einem Jahr betrug die aktuarische Freiheit von Blutungskomplikationen 98,8%, nach 8,5 Jahren 93,8%. Signifikante Unterschiede zwischen AKE- und MKE- Patienten wurden nicht beobachtet. Todesfälle aufgrund einer Blutung wurden in zwei Fällen beobachtet. Auch hinsichtlich der Freiheit von Blutungskomplikationen scheint nach unseren Ergebnissen keine größere Abweichung zwischen der Sorin Prothese und der anderen Zweiflügelprothesen zu existieren.

Zur Vermeidung ernster Blutungskomplikationen gilt vorrangig die Forderung einer optimalen oralen Antikoagulation zu erfüllen. Nach Empfehlung der europäischen Arbeitsgruppe für valvuläre Herzerkrankungen soll der INR-Wert nach einem mechanischen Herzklappenersatz idealerweise zwischen 2,5 und 3,0 eingestellt sein (*Gohlke- Bärwolf et al. 1995*)[23].

Nach Implantation der St. Jude Medical Prothese ist von einer Thrombembolie

zwischen 0,6 und 2,1% pro Patientenjahr berichtet worden (*Duncan et al. 1986*)[16], (*Le Clerc et al. 1983*)[42]. Die Edwards Tekna und die Carbomedics Prothesen weisen beide eine Thrombembolierate von etwa 1,1% pro Patientenjahr auf (*Moritz et al. 1993*)[46] (*de Luca et al. 1993*)[15].

Die Ereignisfreiheit von thrombembolischen Ereignissen in unserer Untersuchungsreihe betrug nach einem Jahr 98,9% und nach 8,5 Jahren 90,2%. Es resultierte eine Thrombembolierate von 1,37% pro Patientenjahr. Die Ergebnisse in unserer Studie waren vergleichbar mit denen anderer Autoren (*Goldsmith et al. 1999*)[22], (*Casselmann et al. 1997*)[9]. Der Vergleich zwischen AKE- und MKE-Patienten ergab eine leicht höhere Freiheitsrate von thrombembolischen Ereignissen zugunsten der MKE-Patienten (nach 8,5 Jahren 91,5% vs. 89,7%). Ähnliches wurde auch von *Goldsmith et al. (1999)*[22] berichtet. Über die Ursachen kann nur spekuliert werden. Ungefähr 50% der Patienten nach mechanischem Aortenklappenersatz weisen postoperativ bei einer transcraniellen Doppleruntersuchung intracerebrale Mikroemboli auf (*Rams JJ et al. 1993*)[52], (*Dalinin et al. 2003*)[14]. Eine andere potentielle Quelle von Mikroemboli könnten lokalisierte Mikrothromben auf atheromatösen Plaques in der Aorta ascendens darstellen, die durch die veränderten Blutstromeigenschaften oberhalb der Aortenklappenprothese mobilisiert werden (*Stein et al. 1977*)[60]. In unserer Untersuchungsreihe waren 12 der 31 Patienten mit Thrombembolien zum Zeitpunkt des Ereignisses nicht ausreichend antikoaguliert (INR<2,5). Diese Streuung der Gerinnungsparameter muß als eine mögliche Ursache für das gehäufte Auftreten von thrombembolischen Komplikationen angesehen werden. Nicht selten wird die Antikoagulation ohne adäquate Ersatztherapie und ohne entsprechende Kontrolle der Gerinnungsparameter unterbrochen (z.B. bei Operationen, Zahneingriffen). Die Effizienz einer Antikoagulation ist in erster Linie von der Qualität und Frequenz der Gerinnungskontrollen abhängig (*Stein et al. 1992*)[61], (*Sullivan et al. 1971*)[62]. Die Gewährleistung einer optimalen oralen Antikoagulation gilt als Hauptproblem nach mechanischem Herzklappenersatz. Unzuverlässige Einnahme der oralen Antikoagulation mit großen Schwankungen der Gerinnungswerte als Ursache der thrombembolischen Ereignisse sind in wenigen Studien untersucht und nachgewiesen (*Friedli et al. 1971*)[21], (*Horstkotte et al. 1991*)[29], (*Nitter-Hauge et al. 1986*)[48]. Hier könnte eine Besserung der Problematik eintreten, wenn die

Selbstbestimmung der Blutgerinnung (Quick und insbesondere INR) flächendeckend praktiziert werden würde (*Bernardo et al. 1992*)[5].

Bezüglich einer Prothesenfunktionsstörung wird in vergleichbaren Referenzen berichtet: Die St. Jude Medical Prothese zeigt eine Endokarditisrate von 0,051% pro Patientenjahr im Vergleich zur CarboMedics Prothese, die eine Endokarditisrate von 0,008% pro Patientenjahr aufweist (*Stahlberg K et al. 1997*)[58]. In anderen Studien wird für die SJM- Prothese eine Reoperations- und Endokarditisfreiheitsrate nach 20 Jahren von 93% berichtet (*Anttila V et al. 2002*)[1]. Für die CarboMedics Prothese variieren die Reoperationsrate zwischen 0,39% und 0,6%, und die Endokarditisrate zwischen 0,1% und 0,29% pro Patientenjahr (*Fiane AE et al. 1998*) [19], (*Onoda et al. 2002*)[50].

In unserem Patientengut betrug die Freiheitsrate von Endokarditis nach einem Jahr 99,8% und nach 8,5 Jahren 99%. Es resultierte eine Endokarditisrate von 0,17% pro Patientenjahr. Alle Endokarditis- Ereignisse (n=4) traten bei Patienten nach AKE auf, von den MKE und Doppelklappenersatz- Patienten sind in unserem untersuchten Patientenkollektiv keine solchen Ereignisse berichtet worden. Insgesamt wurden 17 Patienten aufgrund von Prothesenfunktionsstörungen reoperiert. Daraus resultierte eine Freiheitsrate von Reoperation nach einem Jahr von 98,9% und nach 8,5 Jahren 95,5%. Somit betrug die Reoperationsrate für das gesamte Patientenkollektiv 0,75%, für die AKE- Patienten 1,01% und für die MKE- Patienten 0,22% pro Patientenjahr. Im Vergleich zu anderen Klappenprothesen waren in Bezug auf die Endokarditis- und Reoperationsereignisse keine große Unterschiede feststellbar. Eine strukturelle Funktionsstörung der Prothese ist im gesamten Patientengut nicht beobachtet worden. Von den 17 reoperierten Patienten wiesen 14 eine paravalvuläre Dehiszenz auf und bei einem Patienten wurde die Prothese aufgrund einer Klappenthrombose bei inadäquater Antikoagulation ersetzt. Dadurch wird deutlich wie bereits erwähnt, daß die Notwendigkeit einer adäquaten oralen Antikoagulation von großer Bedeutung ist. Klappenprothesenträger werden in eine Hochrisikogruppe bezüglich Endokarditis eingestuft, bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen mit jedwedem Bakteriämie- Risiko sollten sie sich stets einer antibiotischen Prophylaxe nach den Empfehlungen der Paul Ehrlich Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie unterziehen. Die konservative antibiotische Therapie der

Prothesenendokarditis erfordert ein breites Regime und eine lange Therapiedauer. Dennoch wird gelegentlich wie auch bei unserem Patientenkollektiv (3 von 4 Fällen) die chirurgische Intervention erforderlich (*Classen, 1993*)[10].

Die Sorin Bicarbon Prothese zeigt im perioperativen (30 Tage), wie auch im mittel- bis langfristigen Verlauf exzellente klinische Ergebnisse, die mit anderen gängigen Doppelflügelprothesen vergleichbar sind. Wie andere, in unserer Abteilung, durchgeführte Studien, vor allem echokardiographische Untersuchung zur Hämodynamik der Sorin Bicarbon Prothese, nachwiesen, zeigt die Prothese mit niedrigen transvalvulären Druckgradienten und relativ großen effektiven Öffnungsflächen exzellente hämodynamische Eigenschaften. Inzwischen befinden sich weiterentwickelte Modelle (z.B. Bicarbon™ Slimline, Bicarbon™ Fitline) auf dem Markt, die einerseits durch kleinere Nahtringe die Implantation bei besonders kleinem Aortenannulus erleichtern und andererseits durch größere effektive Öffnungsflächen bessere hämodynamische Ergebnisse mit noch geringeren Druckgradienten aufweisen.

## 6. Studieneinschränkungen

Die vorliegende Arbeit stellt die Ergebnisse nach mechanischem Aorten- und oder Mitralklappenersatz mit der Sorin Bicarbon Prothese dar. Da sie als „single center“ Studie durchgeführt wurde, sind die Ergebnisse möglicherweise schwer übertragbar auf die Ergebnisse anderer als „multi center“ durchgeführter Studien. Dennoch beinhaltet das Patientengut 553 Patienten und stellt damit das zur Zeit weltweit größte Kollektiv einer „single center“ Studie dar, die sich mit der Sorin Bicarbon Prothese befasst.

Insgesamt wurden in unserer Abteilung bei 767 Patienten die Aorten- und oder die Mitralklappe mit einer Sorin Bicarbon Prothese ersetzt. 131 Patienten waren aus verschiedenen Gründen weder direkt noch indirekt oder über den zuletzt behandelnden Hausarzt auffindbar und wurden somit von der follow up Studie ausgeschlossen. Von den verbliebenen 636 Patienten wurden die Daten von 553 Patienten gesammelt und ausgewertet. Die Rückantwort- bzw. die Beteiligungsquote unserer Studie betrug somit 87%. Der Anteil von 13% der nicht erfassbaren Daten ist sicherlich groß und könnte zur Beeinträchtigung der Ergebnisse führen.

Hinsichtlich der Langzeitletalität konnte die genaue Todesursache trotz ausführlicher Befragung der Hinterbliebenen und oder der zuletzt behandelnden Hausärzte nur bei 20 von den 42 Fällen ermittelt werden. Deswegen ist es nicht möglich eine Aussage über die prothesenassoziierte Langzeitletalität zu treffen.

Im Vergleich zur AKE Gruppe (n= 387) sind die MKE Gruppe (n=118) und speziell die AKE und MKE Gruppe (n=48) gering, so dass der Vergleich der Gruppenergebnisse untereinander zu keinem statistisch signifikanten Resultat führte.

Abschließend sei drauf hingewiesen, dass die Daten zum größten Teil durch Fragebogen - Befragung gewonnen wurden. Somit ist bei der individuellen Interpretation der Befragten eine gewisse Subjektivität nicht ausgeschlossen. Wir versuchten durch Formulierung von geschlossenen Fragen diese Abweichungen zu minimieren. Bei etwaigen Unklarheiten wurden die Patienten im persönlichen Klärungsgespräch kontaktiert.

## 7. Zusammenfassung

In der Abteilung für Herzchirurgie des städtischen Krankenhauses München Bogenhausen wurde von Januar 1993 bis Oktober 2000 bei 1092 Patienten entweder die Aorten- und oder die Mitralklappe mit einer Zweiflügelprothese vom Typ Sorin Bicarbon ersetzt. 325 Patienten, die zusätzlich einen aortocoronaren Bypass, bei gleichbestehender KHK, erhielten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Bei 767 Patienten wurde ein einfacher oder kombinierter prothetischer Klappenersatz durchgeführt. Nach Implantation mechanischer Herzklappenprothesen ist eine dauerhafte Antikoagulation unumgänglich. Ziel der vorliegenden Studie war die Evaluierung der Inzidenz klinischer Komplikationen, insbesondere der Blutungs- und Thromboembolierate nach Implantation, dieser mechanischen Herzklappenprothese im mittelfristigen Verlauf. Bei 553 Patienten wurden Daten hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bzw. NYHA-Klassifikation retrospektiv im Mittel 49 Monate postoperativ erfasst. Zusätzlich wurden die Patienten schriftlich bzw. telephonisch bezüglich ihres postoperativen Verlaufs und jedweder aufgetretener Komplikationen befragt. 131 Patienten mussten von der Auswertung ausgeschlossen werden, da sie weder direkt noch indirekt erreichbar waren. Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 354 (64%) männlichen und 199 (36%) weiblichen Patienten mit einem Durchschnittsalter von  $61,3 \pm 1,3$  J zum Zeitpunkt der Operation. Der jüngste Patient war 16,5 Jahre, der älteste Patient 86 Jahre alt. Insgesamt wurde in 387 Fällen ein Aortenklappenersatz (AKE) oder bei 118 Patienten ein Mitralklappenersatz (MKE) bzw. in 48 Fällen ein Doppelklappenersatz (DKE=AKE+MKE) durchgeführt. Präoperativ befanden sich 9 Patienten (1,6%) im NYHA- Stadium I, 61 Patienten (11%) im Stadium II, 439 Patienten (79,4%) im Stadium III und 44 Patienten (7,95%) im Stadium IV. Die kumulative follow up Zeit betrug 2250 Patientenjahre (für AKE: 1574 Pj, für MKE: 458 Pj und für DKE: 218 Pj). In der nachfolgenden Tabelle (Tab. 7.1) werden die Ergebnisse bezüglich der Inzidenz von Komplikationen zusammengefasst:

Komplikationen peri- und postoperativ	AKE		MKE		DKE		total	
	n	Rate	n	Rate	n	Rate	n	Rate
Frühletalität (30 d)	19	(1,2)	4	(0,87)	9	(4,13)	32	(1,42)
Spätletalität	33	(2,1)	3	(0,44)	5	(2,3)	41	(1,80)
Blutung	19	(1,2)	5	(1,1)	0	(0)	24	(1,06)
Thrombembolie	25	(1,58)	6	(1,31)	0	(0)	31	(1,37)
Prothesenendokarditis	4	(0,25)	0	(0)	0	(0)	4	(0,17)
Paravalv. Dehiszenz	14	(0,9)	0	(0)	0	(0)	14	(0,62)
Strukt. Dysfunktion	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Reoperation	16	(1,01)	1	(0,22)	0	(0)	17	(0,75)

Tab. 7.1. Ergebnisse zur Komplikationsrate nach AKE, MKE und DKE mit Sorin Bicarbon Prothese. n: Anzahl der Ereignisse, lineare Rate ausgedrückt in Prozent pro Patientenjahr.

Hinsichtlich der Ätiologie des Klappenfehlers (AI/AS, MI/MS) zeigten sich folgende Unterschiede in der Langzeitüberlebensraten: In beiden Gruppen wiesen Patienten, die aufgrund einer Insuffizienz operiert wurden eine höhere 8,5- Jahresüberlebensrate (AI: 88,2%, MI: 94%) im Vergleich zu Patienten mit führender Stenosekomponente (AS: 79,5%, MS: 92%). Postoperativ befanden sich über 79% der Patienten im NYHA-Stadium I oder II. Keiner der untersuchten Patienten zeigte eine strukturelle Prothesendysfunktion.

Die Sorin Bicarbon™ Prothese zeigte in der vorliegenden Studie bezüglich Überlebens- und postoperativer Komplikationsrate zufriedenstellende Ergebnisse, die vergleichbar mit anderen auf dem Markt befindlichen Zweiflügelprothesen waren. Weitere follow up's sind erforderlich für einen Vergleich, der insbesondere die Langzeitergebnisse validieren kann.



## 8. Anhang

### 8.1. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AI	Aortenkalppeninsuffizienz
AK	Aortenklappe
AKE	Aortenklappenersatz
AS	Aortenklappenstenose
AV	atrioventrikulär
bed.	bedingt
bzw.	beziehungsweise
d	day (Tag)
df	degrees of freedom (Freiheitsgrade)
DK	Doppelklappe
DKE	Doppelklappenersatz
dl	Deziliter
et al.	et altera, und weitere
Fa.	Firma
FDA	food and drug administration
g	Gramm
Geb.	Geburt
GI	gastrointestinal
HTK	Histidin Tryptophan Ketoglutarat
HP	Hemodynamic Plus
INR	international normalized ratio
J	Jahre
kum.	kumulativ
l	Liter
LDH	Lactat- Dehydrogenase
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MK	Mitralklappe
MKE	Mitralklappenersatz

mm	milimeter
MS	Mitralklappenstenose
n	Anzahl
n. s.	nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
o.g.	oben genannt
paravalv.	paravalvulär
peri	um- herum, umher, über- hinaus
Pj	Patientenjahr
post	nach (Intervention)
prä	vor (Intervention)
PyC	Pylorit- Carbon
$\Sigma$	Summe
SJM	Saint Jude Medical
Tab.	Tabelle
TIA	transitorisch ischämische Attacke
Todesf.	Todesfall
U	Units (Einheiten)
Überl.	Überleben
Vent.	Ventrikel Entlastungs-
Vit.	Vitium
Wahr.	Wahrscheinlichkeit
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

## **8.2. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

<b>Abb.</b>	<b>Beschriftung:</b>	<b>Seite.....</b>
Abb.1	C. Hufnagel	8
Abb. 1.b	Erste durch Hufnagel implantierte Aortenklappenprothese in der Aorta descendens eines Patienten mit AI	8
Abb.1.1.a.	D. Harken	8
Abb. 1.1.b	Erste Käfig-Ball Prothese in Aortenposition implantiert durch D. Harken	8
Abb. 1.1.c	Björk- Shiley Kippscheiben- Prothese erstmals implantiert 1969	8
Abb. 1.1.d.	Erste Zweiflügel- Prothese eingeführt erstmals 1977 von St. Jude Medical	8
Abb. 1.2.a	SJM Zweiflügelprothese Modell HP (Hemodynamic Plus)	9
Abb. 1.2.b	SJM Zweiflügelprothese Master-Modell	9
Abb. 1.2.c	Edwards Duromedics (Hemex valve)	10
Abb. 1.2.d	Edwards Duromedics Tekna	10
Abb. 1.2.e	Carbomedics Prothese	10
Abb. 1.2.f	Sorin Bicarbon Zweiflügelprothese mit Titanium-Aluminium- Vanadium Ring	11
Abb. 2.1.2	Präoperativer klinischer Status der Patienten nach NYHA- Klassifizierung	17
Abb. 2.1.3.a.	Ätiologie und Art der Klappenfehler	19
Abb. 2.1.3.b.	Prothesenverteilung nach Durchmesser und Implantationsposition	19

Abb. 2.1.3.c.	Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten in Bezug auf die Aufnahmediagnose	20
Abb. 2.1.3.d.	Verteilung der Patienten nach Alter, Geschlecht und Klappenitium	21
Abb. 2.2.1.	Implantation einer Bicarbon Prothese in Aortenposition. (supraannulär, subkoronar)	23
Abb. 4.1.a.	Verteilung der perioperativ verstorbenen Patienten nach Alter und Operation	28
Abb. 4.1.b.	Geschlechtsverteilung der verstorbenen Patienten nach Operationseingriff und Aufnahmediagnose	29
Abb. 4.2.a.	Aktuarische Überlebenskurve nach isoliertem AKE mit Sorin Bicarbon Prothese	31
Abb. 4.2.b	Vergleich der aktuarischen Überlebensraten nach AKE anhand des Klappenitiums	32
Abb. 4.2.c	Vergleich der Spätletalität bei Patienten nach isoliertem AKE in Bezug auf Geschlecht, das Alter bei der Operation und das präoperative NYHA-Stadium	34
Abb. 4.2.d	Aktuarische Überlebenskurve nach isoliertem MKE mit Sorin Bicarbon Prothese	35
Abb. 4.2.e.	Vergleich der aktuarischen Überlebensraten nach MKE anhand des Klappenitiums	36
Abb. 4.2.f.	Vergleich der Spätletalität bei Patienten nach isoliertem MKE in Bezug auf Geschlecht, das Alter bei der Operation und das präoperative NYHA-Stadium	38
Abb. 4.2.g.	Aktuarische Überlebenskurve nach kombiniertem Aorten- und Mitralklappenersatz.	39
Abb. 4.2.h.	Vergleich der Spätletalität bei Patienten nach isoliertem MKE in Bezug auf Geschlecht, das Alter bei der Operation und das präoperative NYHA-Stadium	41
Abb. 4.3.a	Postoperative Verteilung der Patienten nach NYHA-Klassifizierung	42

Abb. 4.3.b.	Vergleich des prä- und postoperativen klinischen Status der Patienten nach AKE und oder MKE mit Sorin Bicarbon Prothese. Dunkelblau sind Patienten dargestellt, die sich postoperativ in unveränderten klinischen Zustand befanden. Grün stellt die Patienten dar, deren klinisches Befinden eine Besserung aufwies und rot zeigt Patientenzahl mit einem postoperativ schlechteren klinischen Zustand.	43
Abb. 4.3.c.	Vergleich vom prä- und postoperativen klinischen Zustand (nach NYHA- Klassifikation) der Patienten nach AKE	45
Abb. 4.3.d.	Vergleich vom prä- und postoperativen klinischen Zustand (nach NYHA- Klassifikation) der Patienten nach MKE	46
Abb. 4.3.e.	Vergleich vom prä- und postoperativen klinischen Zustand (nach NYHA- Klassifikation) der Patienten nach DKE	47
Abb. 4.4.a.	Aktuarische Freiheit von antikoagulationsbedingten Blutungen nach AKE und, oder MKE mit Sorin Bicarbon Prothese	49
Abb. 4.4.b.	Vergleich der aktuarischen Freiheit von Blutungen zwischen Patienten nach isoliertem AKE und MKE	50
Abb. 4.5.a.	Aktuarische Freiheit von thrombembolischen Ereignissen nach AKE und oder MKE mit Sorin Bicarbon Prothese	51
Abb. 4.5.b.	Vergleich der aktuarischen Freiheit von thrombembolischen Ereignissen nach isoliertem AKE und MKE mit Sorin Bicarbon Prothese	52
Abb. 4.6.a.	Aktuarische Freiheit von Reoperation nach AKE und oder MKE mit Sorin Bicarbon Prothese	54
Abb. 4.6.b.	Aktuarische Freiheit von Endokarditis nach AKE mit Sorin Bicarbon Prothese	55

Tabelle	Beschriftung:	Seite .....
Tab. 4.1.a	Begleiterkrankungen der perioperativ verstorbenen Patienten	29
Tab. 4.2.a	Überlebensrate nach isoliertem AKE mit Sorin Bicarbon Prothese.	31
Tab. 4.2.b	Vergleich der Spätletalität zwischen AI und AS.	32
Tab. 4.2.c	Überlebensrate nach isoliertem MKE mit Sorin Bicarbon Prothese.	35
Tab. 4.2.d	Vergleich der Spätletalität zwischen MI und MS.	36
Tab. 4.2.e	Überlebensrate nach kombiniertem Aorten- und Mitralklappenersatz.	39
Tab. 4.4.a	Freiheitsrate von Blutungen nach AKE und oder MKE mit Sorin Bicarbon Prothese	48
Tab. 4.4.b	Vergleich der Blutungskomplikation zwischen AKE und MKE	49
Tab. 4.5.a	Freiheitsrate von thrombembolischen Ereignissen nach AKE und oder MKE mit Sorin Bicarbon Prothese	51
Tab. 4.5.b	Vergleich der thrombembolischen Komplikationen zwischen AKE und MKE	52
Tab. 4.6.a	Freiheitsrate von Reoperation nach AKE und oder MKE mit Sorin Bicarbon Prothese	54
Tab. 4.6.b	Freiheitsrate von Endokarditis nach AKE mit Sorin Bicarbon Prothese	55
Tab. 7.1.	Ergebnisse zur Komplikationsrate nach AKE, MKE und DKE mit Sorin Bicarbon Prothese. n:Anzahl der Ereignisse, lineare Rate ausgedrückt in Prozent pro Patientenjahr	64

### **8.3. Literaturverzeichnis**

1. Anttila V, Heikkinen J, Biancari F, Oikari K, Pokela R, Lepojarvi M, Salmela E, Juvonen T. A retrospective comparative study of aortic valve replacement with St. Jude Medical and Medtronic-Hall prostheses: a 20-year follow-up study. *Scand Cardiovasc J* 2002 Feb;36(1):53-9
2. Arru P, Rinaldi S, Stacchino C, Vallana F. Wear assessment in bileaflet heart valves. *J Heart Valve Dis* 1996;5:133-143
3. Baudet E, Roques X, Mc Bride J, Panes F, Grimaud JP. A 8 year follow up of the Edwards Duromedics bileaflet prosthesis. *J Cardiovasc Surg* 1995;36:437-442
4. Bein W, Nashef S. Tilting disc valves: historical perspective. In: Bondar E, Frater RWM (eds). *Replacement cardiac valves*. New York, N.Y., Pergamon press, Inc.,1991.201-228
5. Bernardo A. Quickwert- Selbstbestimmung durch den Patienten nach Herzklappenersatz. Eine rehabilitative Maßnahme. *Prävention und Rehabilitation* 1992;2:84-88
6. Björk VO. The development of artificial heart valves: Introduction and historical perspective. In: Morse D, Steiner RM, Fernandez J (eds): *Guide to prosthetic cardiac valves*. Springer Verlag 1992
7. Bondar E. Mechanical valves. In: Bondar E, Acar J (eds). *Textbook of aquired heart valve disease*. London, ICR Publishers 1995
8. Carrel T, Zingg U, Jenni R, Aeschbacher B, Turina MI. Early in vivo experience with the Hemodynamic Plus St. Jude Medical heart valves in patients with narrowed aortic annulus. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1418-1422
9. Casselman F, Herijgers P, Meyns B, Flameng W, Daenen W. The Bicarbon heart valve prosthesis; short term results *J Heart Valve Dis* 1997;6:410-415

10. Classen M., Diehl V, Kochsiek K. Innere Medizin. Urban & Schwarzenberg, München-Wien- Baltimore 1993
11. Cox JJ. Perspective of postoperative atrial fibrillation in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1993;56:405-409
12. Copeland JG III. An international experience with the Carbomedics prosthetic heart valve. *J Heart Valve Dis* 1995;4:637-638
13. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JJ. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993;56:539-549
14. Dalinin V, Lingaas PS, Hatteland K, Svennevig JL. Carotid Doppler microembolic signals in patients one year after heart valve surgery. *Perfusion*. 2003 Nov; 18(6):333-7
15. de Luca L, Vitale N, Giannolo B, Gafarella G, Piazza L, Cortufo M. Mid- term follow up after heart valve replacement with Carbomedics bileaflet prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1158-1165
16. Duncan JM, Cooly DA, Reul GJ. Durability and low thrombogenicity of the St. Jude Medical valve at 5 year follow up. *Ann Thorac Surg* 1986;42:500-505
17. Duran C, Kumar N, Gometza B, Al Halees Z. Indications and limitations of aortic valve reconstruction. *Ann Thorac Surg* 1991;52:447-454
18. Fiane AE, Saatvedt K, Svennevig JL, Geiran O, Nordstrand K, Froysaker T. The Carbomedics valve: Mid term follow up with analysis of risk faktors. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1053-1058
19. Fiane AE, Geiran OR, Svennevig JL. Up to eight years' follow-up of 997 patients receiving the CarboMedics prosthetic heart valve. *Ann Thorac Surg* 1998 Aug;66(2):443-8



20. Fontaine A, He S, Van Gilse J, Levine R, Yoganathan A. In vitro assessment of prosthetic valve function in mitral valve replacement with chordal preservation techniques. *J Heart Valve Dis.* 1996;5:186-198
21. Friedli B, Aerichide N, Gordin P, Campeau L. Thrombembolic complications of heart valve prostheses. *Am Heart J* 1971;81:702-708
22. Goldsmith I, Lip Y.H. G, Patel L. Ramesh. Evaluation of the Sorin Bicarbon bileaflet Valve in 488 Patients (519 Prostheses). *Am J Cardiol.* 1999;83:1069- 1074
23. Gohlke- Bärwolf C, Acar J, Oakley C. Guidelines for prevention of thrombembolic events of valvular heart disease *Eur Heart J* 1995;16:1320-1330
24. Gohlke- Bärwolf C, Roskamm H. Ergebnisse des Herzklappenersatzes. *Versicherungsmedizin* 1992;44:163-168
25. Gray RJ, Chaux A, Matloff JM, De Robertis M, Raymond , Stewart M, Yoganathan A. Bileaflet, tilting, disc and porcine aortic valve substitutes: In vivo hemodynamic characteristics. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:321-327
26. Harken D, Soroff HS, Taylor WJ. Partial and complete prosthesis in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960;40:744
27. Hoback J, Wang Y, Nicoleff D, Emery RW, Jorgensen CR, Anderson RW, Lindsay WG. St. Jude aortic valve prosthesis. *Am J Cardiol* 1980;45:486
28. Horstkotte D, Aul C, Spiel L, Körfer R, Budde TH, Schulte HD, Bircks W, Loogen F. Influence of valve type and valve function on chronic intravascular hemolysis following mitral and aortic valve replacement using alloprostheses. *Z Kardiol* 1983;72:119-131
29. Horstkotte D, Bondar E. Bileaflet valves. In: Bondar E, Farter RWM (eds). *Replacement cardiac valves.* New York, N.Y., Pergamon Press, Inc.,1991:201-228

30. Horstkotte D, Haerten K, Leuner Chr, Pöttgen W, Kindler U, Loogen F. Chronic intravascular hemolysis following mitral valve replacement with Björk-Shiley, Lillehei- Kaster and Starr- Edwards prostheses. *Z Kardiol* 1978;67:629
31. Horstkotte D, Loogen F, unter Mitarbeit von W. Bircks. Erworbene Herzklappenfehler. Urban & Schwarzenberg, München- Wien- Baltimore,1987;314-315
32. Horstkotte D, Pieper C, Schulte HD: Thrombosierung prothetischer Herzklappen: Diagnostik und Management. *Z Kardiol* 1998;87(Suppl.)4:20-32
33. Horstkotte D, Pippert H, Körfer R. Hämolytische Anämie als Folge einer hämodynamisch unbedeutenden paravalvulären Dehiszenz nach St. Jude Medical Aortenklappenersatz. *Z Kardiol* 1986;75:502-504
34. Horstkotte D, Schulte H, Bircks W, Strauer B. Unexpected findings concerning thrombotic complications and anticoagulation after complete 10 year follow up of patients with St. Jude Medical prostheses. *J Heart Valve Dis* 1993;2:291-301
35. Hufnagel CA. Aortic plastic valvular prosthesis. *Bull Georgetown University Med Cent* 1951;4:128
36. Ikonomidis JS, Kratz JM, Crumbley AJ 3<sup>rd</sup>, Stroud MR, Bradley SM, Sade RM, Crawford FA Jr. Twenty-year experience with the St Jude Medical mechanical valve prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Dec;126(6):2022-31
37. Kalmar P, Irrgang E. Cardiac surgery in Germany during 1997. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997;46(5):307-310
38. Khayat MC, Piard J, Zerr C, Khayat A. Hemolysis following cardiac valve replacement. An update in heart valve replacement. Ed. Horstkotte D. and Loogen F. Steinkopff Verlag. Darmstadt 1986:97-104

39. Kontozis L, Skudicky D, Hopley MJ. Long term follow up of St. Jude Medical prosthesis in a young rheumatic population using low- level warfarin anticoagulation: an analysis of the temporal distribution of causes of death. *Am J Cardiol* 1998; 81 (6):736-9
40. Ladefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant- related bleeding: clinical epidemiology, prediction and prevention. *Am J Med* 1993;95:315-328
41. Laplace G, Lafitte S, Labeque JN, Perron JM, Baudet E, Deville C, Roques X, Roudaut R. Clinical significance of early thrombosis after prosthetic mitral valve replacement: a postoperative monocentric study of 680 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Apr 7;43(7):1283-90
42. Le Clerc J-L, Wellens, Francis, Deuvaert, Frank E, Primo, Georges. Long term results with the St. Jude Medical valve. In: DeBakey M (ed). *Advances in cardiac valves: clinical perspectives.* New York, N.Y., York 1983:33-40
43. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, et al.: Hemorrhage complications of anticoagulant treatment. *Chest* 119(2001),108S-121S
44. Masters RG, Helou J, Pipe AL, Keon WJ. Comparative clinical outcomes with St. Jude Medical, Medtronic Hall and CarboMedics mechanical heart valves. *J Heart Valve* 2001; 10(3):403-9
45. Moritz A, Klepetko W, Khünl- Brandy G, Schreiner W, Pabinger I, Bailer H, Lang I, Wolner E. Four year follow up of the Duromedics Edwards bileaflet valve prostheses. *J Cardiovasc Surg* 1990;31:274-282
46. Moritz A, Klepetko W, Rodler S, et al. Six year follow-up after heart valve replacement with the Edwards Duromedics bileaflet valve prosthesis. *Eur J Cardiothorac Surg*1993;7:84-90

47. Myhre E, Rasmussen K, Andersen A. Serum lactic dehydrogenase activity in patients with prosthetic heart valves: a parameter of intravascular hemolysis. *Am Heart J* 1970;80:463-468
48. Nicoloff DM, Emery RW, Arom KV. Clinical and hemodynamic results with the St. Jude Medical cardiac valve prosthesis- a three year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;81:615-620
49. Nitter- Hauge S, Dale J. High complication and failure rates of anticoagulant therapy are unavoidable. *Z Kardiol* 1986;75,Suppl.2:293
50. Onoda K, Suzuki T, Kanemitsu N, Yuasa U, Takao M, Shimono T, Tanaka K, Shimpo H, Yada I. Long-term results of valve replacement with the CarboMedics prosthetic heart valve. *Artif Organs*. 2002 May;26(5):479-82
51. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, Alderman EL, Bashore TM, Block PC, Brinker JA, Diver D, Ferguson J, Holmes DR, Lambrew CT, McKay CR, Palacios IF, Powers ER, Rahimtoola SH, Weiner BH, Davis KB. Three year outcome after balloon aortic valvuloplasty. *Circulation* 1994;89:642-650
52. Rams JJ, Davis DA, Lolley DM, Berger MP, Spencer M. Detection of microemboli in patients with artificial heart valves using transcranial Doppler: preliminary observations. *J Heart Valve Dis* 1993;2:37-41
53. Reul H, Van Son JA, Steinseifer U, Schmitz B, Schmidt A, Schmitz C, Rau G. In vitro comparison of bileaflet aortic heart valve prostheses. St. Jude Medical, CarboMedics, modified Edwards- Duromedics and Sorin Bicarbon valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:412-420
54. Rizzoli G, Russo R, Valente S. Dehiscence of aortic valve prosthesis: analysis of ten year experience. *Internat J Cardiol* 1984;6:207-218

55. Ruel M, Kulik A, Rubens FD, Bedard P, Masters RG, Pipe AL, Mesana TG. Late incidence and determinants of reoperation in patients with prosthetic heart valves. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 Mar;25(3):364-70
56. Schlosser V, Graedrich G, Dentz J, Ilgen J, Nguyen LDT. Extrakardiale Organschäden als Komplikation nach Eingriffen am offenen Herzen. *Z Herz-, Thorax-, Gefäßchir* 1993;/:1-7
57. Skoularigis J, Essop MR, Skudicky D, Middlemost SJ, Sareli P. Frequency and severity of intravascular hemolysis after left sided cardiac valve replacement with Medtronic Hall and St. Jude Medical prostheses, and influence of prosthetic type, position, size and number. *Am J Cardiol* 1993;71:587-591
58. Stahlberg K, Mattila I, Heikkila L, Sipponen J, Verkkala K, Mattila S. St. Jude Medical versus CarboMedics: follow-up after prosthetic valve replacement. *J Cardiovasc Surg* 1997 Dec;38(6):577-80
59. Starr A, Edwards M. Mitral replacement clinical experience with a ball valve prosthesis. *Ann Surg* 1961;154:726-740
60. Stein PD, Sabbah HN, Pitha JV. Continuing disease process of calcific aortic stenosis: role of microthrombi and turbulent flow. *Am J Cardiol* 1977;30:159-163
61. Stein PD, Alpert JS, Dopeland J. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 1992;102,Suppl.:445-455
62. Sullivan JM, Harken DE, Gorlin R: Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac valve replacement. *N Engl J Med* 1971; 284:1391-1394
63. Towns BD, Bashein G, Hornbein TF, et al. Neurobehavioral outcomes in cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:774-782

## **9. Danksagung**

Bei Herrn Professor Dr. med. Bernhard Michael Kemkes möchte ich mich für die Überlassung des Themas und die Arbeitsmöglichkeit in seiner Abteilung bedanken.

Hiermit möchte ich Frau Dr. med. B. Gansera für die stets faire und aufrichtige Betreuung und Korrekturarbeit danken. Sie hat mich einerseits immer wieder zum selbständigen Arbeiten ermutigt und mir in Vielem freie Hand gelassen, andererseits war sie aber auch jederzeit für mich erreichbar und hat mir sowohl in Bezug auf diese Dissertation als auch persönlich wertvolle Ratschläge gegeben.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und nicht zuletzt meiner Frau, die mir stets beim Anfertigen dieser Arbeit beiseite stand.

## 10. Tabellarischer Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name, Vorname	Spiliopoulos, Kyriakos
Geburtsdatum/-ort	12 Oktober 1970, München
Staatsangehörigkeit	deutsch- griechisch
Familienstand	verheiratet mit Konstantina Kimpouri, 1 Kind
Eltern	Dipl. Ing. Joannis- Kriton Spiliopoulos Alexandra Psaraki

### Schulbildung

1976- 1982	Grundschule in Paleon Faliron, Athen
1982- 1988	2es Gymnasium in Paleon Faliron, Athen

### Hochschulausbildung

1988- 1989	1 Fachsemester, Pharmazeutische Fakultät „Kapodistrion“ Universität Athen
1989- 1996	Studium der Humanmedizin Ludwig- Maximilians- Universität München
28. August 1991	Ärztliche Vorprüfung
26. August 1993	1. Teil des Staatsexamens
29. März 1995	2. Teil des Staatsexamens
18. April 1996	3. Teil des Staatsexamens

### Praktische Tätigkeiten

August 1995- September 1995	PJ- Tertial in folgenden Abteilungen: Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery Department of Surgical Oncology MD Anderson Cancer Center, University of Texas, Houston
Oktober 1995- November 1995	PJ- Tertial in folgenden Abteilungen: Department of Pediatric Surgery, Children's Hospital Department of Surgery, Brigham and Women's Hospital Harvard Medical School, Boston
Juni 1996- Juni 1997	Abteilung für Experimentelle Kardiologie, Deutsches Herzzentrum München

### Beruflicher Werdegang

September 1997- Februar 1999	Arzt im Praktikum, Abteilung für Kardiovaskularchirurgie Städtisches Krankenhaus München Bogenhausen, Akademisches Lehrkrankenhaus der TU- München
März 1999	Approbation
Seit 01. März 1999	Assistenzarzt, Abteilung für Kardiovaskularchirurgie, Städtisches Krankenhaus München Bogenhausen, Akademisches Lehrkrankenhaus der TU- München

