

Aus der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. H.-H. Sievers

Hämodynamische Charakteristika zweier biologischer
Aortenklappen und einer Kontrollgruppe in Ruhe,
bei Belastung und in der Erholungsphase im Vergleich

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Sektion Medizin-



vorgelegt von

Inga Lohmann
aus Kiel

Lübeck
2016

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Thorsten Hanke

2. Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. med. Hauke Paarmann

Tag der mündlichen Prüfung:

05.10.2017

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den

05.10.2017

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Aortenklappenersatz deutschlandweit	1
1.2. Anatomie / Physiologie	1
1.3. Pathophysiologie / Ätiologie.....	2
1.3.1. Aortenklappenstenose	2
1.3.2. Aortenklappeninsuffizienz.....	4
1.4. Diagnostik und Therapie	4
1.4.1. Aortenklappenstenose	4
1.4.2. Aortenklappeninsuffizienz.....	6
1.5. Entwicklung der Herz-/ Aortenklappenchirurgie.....	8
1.5.1. Geschichte der Herz-/ Aortenklappenchirurgie.....	8
1.5.2. Aktuelle Entwicklung in der Aortenklappenchirurgie	9
1.6. Aortenklappenersatz mittels gestenteter biologischer Herzklappen: Perimount Magna Ease und St. Jude Medical Trifecta.....	11
1.7. Fragestellung	13
2. Material und Methoden	15
2.1. Patientenkollektiv	15
2.2. Implantation der Aortenklappe	19
2.3. Echokardiographie und Ergometrie	21
2.3.1. Ablauf der Ergometrie	21
2.3.2. Echokardiographie	23
2.4. Berechnungen	26
2.5. Statistische Auswertung	30
3. Ergebnisse	31
3.1. Basisdaten	31
3.2. Blutdruck während der Belastungsstufen	36
3.3. Hämodynamik in Ruhe, während der Belastung und in der Erholungsphase: Mittlerer Druckgradient (δp_{mean})	37
3.4. Hämodynamik in Ruhe, während der Belastung und in der Erholungsphase: Widerstand über der Aortenklappe (VR).....	42

3.5. Hämodynamik in Ruhe, während der Belastung und in der Erholungsphase: Index der effektiven Klappenöffnungsfläche (EOAI).....	45
3.6. Hämodynamik in Ruhe, während der Belastung und in der Erholungsphase: Transvalvuläre Velocity Ratio (VTI_1/VTI_2).....	51
3.7. Hämodynamik in Ruhe, während der Belastung und in der Erholungsphase: Herz-Index (HI)	52
4. Diskussion	54
4.1. Funktion des biologischen Aortenklappenersatzes	56
4.2. Hämodynamik des biologischen Aortenklappenersatzes	60
4.3. Patienten-Prothesen-Mismatch (PPM)	64
4.4. Klappendegeneration.....	66
4.5. Klappenthrombosen.....	68
4.6. Limitationen	69
4.7. Schlussfolgerung	72
5. Zusammenfassung.....	73
6.Literaturverzeichnis	74
7.Anhang	87
7.1 Abbildungsverzeichnis	87
7.2 Tabellenverzeichnis	89
8.Danksagungen	91
9.Lebenslauf	92

Abkürzungsverzeichnis:

AÖF:	Aortenklappenöffnungsfläche
AoK:	Aortenklappe
AS:	Aortenklappenstenose
ASE:	American Society of Echocardiography
BMI:	Body Mass Index
BSA:	Body Surface Area
CT:	Computertomographie
CW-Doppler:	Continuous Wave Doppler
EF:	Ejection Fraction
EOA:	Effective Orifice Area
EOAI:	Effective Orifice Area Index
EKG:	Elektrokardiogramm
HF:	Herzfrequenz
HI:	Herz-Index
HZV:	Herzeitvolumen
ICR:	Intercostalraum
INR:	International Normalized Ratio
KHK:	Koronare Herzkrankheit
LVET:	Left Ventricular Ejection Time
LVOT:	Left Ventricular Outflow Tract
M-Mode:	Motion-Mode
NYHA:	New-York-Heart-Association
PPM:	Prosthesis-Patient-Mismatch

PW-Doppler:	Pulsed-Wave Doppler
RR:	Blutdruckmessung nach Riva-Rocci
SV:	Schlagvolumen
TAVI:	Transkatheter-Aortenimplantation
TEE:	TransEsophageal Echocardiography
VR:	Valvular Resistance
VTI:	Velocity Time Integral

1. Einleitung

1.1. Aortenklappenersatz deutschlandweit

Die Aortenklappenstenose stellt heutzutage in Europa und in Nordamerika den häufigsten Herzklappenfehler dar. Das häufigste Klappenvitium ist hierbei die Aortenklappenstenose, die je nach Quelle bei über 65-Jährigen mit einer Inzidenz von 2% bis 9% beschrieben wird¹.

So waren 2014 in der Gruppe der vollstationären Patienten 64.411 von der Hauptdiagnose einer nichtrheumatischen Aortenklappenkrankheit sowie weitere 170 von der Hauptdiagnose einer rheumatischen Aortenklappenerkrankung betroffen. Nichtrheumatische beziehungsweise rheumatische Erkrankungen der Mitralklappen wurden im Vergleich dazu bei 19.131 beziehungsweise 768 der Patienten als Hauptdiagnose kodiert. Erkrankungen der Trikuspidalklappen (n=926) und der Pulmonalklappen (n=423) waren dagegen seltener als Hauptdiagnose Indikation für eine vollstationäre Behandlung².

Als Therapie dieser Erkrankungen wurde im Laufe desselben Jahres laut der DRG-Statistik von 2014 bei 27.324 (2.731 bei 60 bis 65-Jährigen; 3.386 bei 65 bis 70-Jährigen; 6.240 bei 70- bis 75-Jährigen; 7.135 bei 75- bis 80-Jährigen; 2.794 bei 80- bis 85-Jährigen) der vollstationären Patienten in Krankenhäusern die operative Maßnahme eines Herzklappenersatzes durchgeführt. Hierbei stellten die 75- bis 80-Jährigen die größte Gruppe der Patienten dar.

Ein Wechsel der Herzklappenprothese wurde bei 1.938 Patienten als Maßnahme kodiert. Des Weiteren erhielten 16.162 der Erkrankten eine Valvuloplastik, welche vorwiegend bei jüngeren Patienten (< 60 Jahre) zum Einsatz kam. Darüber hinaus wurden 10.900 der Prozeduren als Gruppe anderer Operationen an den Herzklappen zusammengefasst³.

1.2. Anatomie / Physiologie

Die Aortenklappe sowie die Pulmonalklappe werden als Taschenklappen oder auch Valvae semilunares bezeichnet. Sie befinden sich zwischen dem Ventrikel und der jeweiligen Ausflussbahn und verhindern dort den Rückfluss des Blutes aus der

Aorta (Valva aortae) beziehungsweise dem Truncus pulmonalis (Valva trunci pulmonalis) in die Ventrikel.

Die Klappen sind aus jeweils drei halbmondförmigen Taschen aufgebaut. Die Valvae semilunares verfügen über einen freien Rand, der in das Lumen des Ostiums hineinragt. In der Mitte des freien Randes befindet sich der Nodulus valvulae semilunaris. An diesen schließt sich ein seitlicher Rand, die Lunula valvulae semilunaris, an. Im Zuge des Klappenschlusses treffen sich Nodulus und Lunula der jeweiligen Tasche im Zentrum des Ostiums. Weichen sie dagegen auseinander, kann der Blutstrom die Öffnung passieren. Sinkt der Druck in der Kammer unter den Druck in der entsprechenden Ausflussbahn ab, so legen sich die freien Ränder aufgrund der Füllung der Taschen wieder aneinander und verhindern dadurch den Reflux des Blutes.

Die Position der Aortenklappe befindet sich am Ursprung der Pars ascendens der Aorta. Sie ist aufgebaut aus der Valvula semilunaris dextra, der Valvula semilunaris sinistra sowie der Valvula semilunaris posterior. Direkt hinter dem Ansatz der Valvulae befinden sich die Abgangsorte der Koronararterien.⁴

1.3. Pathophysiologie / Ätiologie

Die Aortenklappen sind die am häufigsten von Erkrankungen betroffenen Herzklappen (siehe. 1.1.1.).

1.3.1. Aortenklappenstenose

Zu hämodynamischen Auswirkungen in Folge einer Aortenklappenstenose kommt es meist erst, wenn die Öffnungsfläche, die bei Erwachsenen normalerweise 3 bis 4 cm² betragen sollte, weniger als 1,5 cm² beträgt. Jedoch können sich auch höhergradige Stenosen (Öffnungsfläche < 1,0 cm²) klinisch unauffällig verhalten⁵. Symptomatisch verhalten sich die Patienten meist erst bei einer Aortenklappenöffnungsfläche von weniger als 1,0 cm² und einem mittleren systolischen Druckgradienten (δp) von > 40 bis 50 mmHg.

Klassifikation der Aortenklappenstenose anhand hämodynamischer Parameter			
Parameter	Schwere der Aortenklappenstenose		
	Leicht	Mittelschwer	Schwer
AÖF (cm ²)	> 1,5	1,5-1,0	< 1,0
AÖF-Index (cm ² /m ²)			< 0,6
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	< 25	25-40	> 40
Maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit (m/s)	< 3	3,0-4,0	> 4,0

Tab. 1: Klassifikation der Aortenklappenstenose⁶

Als Folge einer solchen Verengung ist der Blutfluss in die Aorta und somit in den großen Kreislauf verringert, wodurch es zu einer unzureichenden Sauerstoffversorgung des Gewebes kommen kann. Klinisch kann sich dies in Form einer Leistungsminderung sowie durch Schwindel oder Synkopen bei zerebraler Minderperfusion äußern. Neben dem reduzierten Herzminutenvolumen können auch eine periphere Vasodilatation, resultierend aus einer Fehlantwort linksventrikulärer Barorezeptoren, und Herzrhythmusstörungen, bedingt durch die pathologische Belastung des Herzens, ursächlich für die oben genannten Symptome sein⁷.

Für den linken Ventrikel hat die Stenosierung der Aortenklappe eine erhöhte Druckbelastung zur Folge, was auf Dauer zu dessen konzentrischer Hypertrophie führen kann. Diese wiederum erschwert aufgrund des dadurch entstehenden gesteigerten Sauerstoffbedarfes des Myokards in Kombination mit der erhöhten Wandspannung die ausreichende Perfusion des Ventrikels, was wiederum das Risiko für Angina pectoris Beschwerden schürt⁸. Bei oft lange aufrechterhaltener systolischer Pumpfunktion kommt es aufgrund der konzentrischen Hypertrophie jedoch primär zu einer diastolischen Dysfunktion, welche die oben genannte Leistungsminderung und Dyspnoe bewirkt.

Ursächlich für eine Stenose ist hierbei am häufigsten die kalzifizierende Aortenklappenstenose. Bikuspidale Klappen sind von diesem Prozess bereits in früherem Lebensalter (Operationsbedürftigkeit 50. bis 70. Lebensjahr) als die trikuspiden Klappen betroffen (Operationsbedürftigkeit 70. bis 90. Lebensjahr). Die rheumatisch bedingte Aortenklappenstenose ist in Ländern mit modernem Gesundheitssystem aufgrund der konsequenten antibiotischen Behandlung von

Streptokokkeninfektionen selten geworden (siehe 1.1.1.). Bei jüngeren Patienten handelt es sich meist um eine kongenitale Stenose⁹.

1.3.2. Aortenklappeninsuffizienz

Die Aortenklappeninsuffizienz, welche Folge einer Zerstörung der Klappe, deren Prolaps oder einer Dilatation der Aortenwurzel aufgrund deren Erkrankung sein kann, verursacht einen Rückstrom des Blutes in den linken Ventrikel. Aus diesem Pendelvolumen resultiert eine erhöhte Volumenbelastung des Ventrikels, die dessen Dilatation sowie eine durch erhöhte Arbeitsbelastung getriggerte exzentrische Hypertrophie des Myokards bewirkt.

Handelt es sich hierbei um ein akutes Geschehen, so kommt es aufgrund der fehlenden kardialen Adaptation zu einer Linksherzdekompensation und folglich zu einem Lungenödem.

Bei der chronischen Aortenklappeninsuffizienz kann es zunächst bei noch erhaltener Leistungsfähigkeit und langsamer Symptomentwicklung zu Palpitationen kommen. Im weiteren Verlauf führt die Erkrankung jedoch zu einer Leistungsminderung sowie zu Belastungsdyspnoe bei fortschreitender Linksherzinsuffizienz. Angina pectoris, Rhythmusstörungen und Synkopen finden sich hierbei allerdings seltener als bei der Aortenklappenstenose¹⁰.

Ursächlich für eine akute Aortenklappeninsuffizienz kann eine infektiöse Endokarditis sein¹¹. Seltener Gründe sind ein Trauma oder eine Aortendissektion Typ A. Eine chronische Aortenklappeninsuffizienz ist bei jungen Patienten oft durch eine bikuspid angelegte Aortenklappe erblich bedingt. Bei Patienten > 60 Jahren ist die Insuffizienz meist Folge einer atherosklerotisch bedingten Dilatation der Aortenwurzel und des Klappenringes. Auch Lues sowie das Marfan- und das Ehlers-Danlos-Syndrom können ursächlich sein¹².

1.4. Diagnostik und Therapie

1.4.1. Aortenklappenstenose

Auskultatorischer Leitbefund der Aortenklappenstenose ist ein spindelförmiges, raues Systolikum mit punctum maximum im 2. ICR (Intercostalraum) rechts

parasternal mit Fortleitung in die Karotiden sowie ein pulsus parvus et tardus (kleine Amplitude und späte Anstiegssteilheit) und ein hebender Herzspitzenstoß. Darüber hinaus stellt die Ableitung eines EKGs, das bei höhergradigen Stenosen der Aortenklappe Veränderungen aufweist, die als Zeichen einer Linksherzhypertrophie fungieren, ein wichtiges diagnostisches Instrument dar. Zu den Zeichen zählen ein überdrehter Linkstyp und ein Sokolow-Lyon-Index für Linksherzhypertrophie: S in $V1 + R$ in $V5$ oder $V6 > 3,5$ mV. Des Weiteren sind S-T Veränderungen häufig. Auch die Durchführung einer Echokardiographie beziehungsweise eines Dopplers ist ein diagnostisch zielführendes Verfahren. Im M-Mode können sich hier echodense, verdickte Aortenklappenstrukturen mit geringer Restbeweglichkeit sowie die meist konzentrische Hypertrophie zeigen. Mittels 2-D-Echokardiographie sind Verkalkungen der Aortenwurzel und primäre Klappenverkalkungen gut voneinander abgrenzbar¹³.

Sollte die Echokardiographie nur in mangelhafter Qualität möglich sein, was beispielsweise bei schlechter Darstellbarkeit durch die Gewebsschichten hindurch selbst mittels TEE (transesophageal echocardiography) der Fall sein kann oder wenn der Doppler Strahl nicht ausreichend parallel des Flusses ausgerichtet werden kann, besteht ferner die Indikation für eine invasive Diagnostik mittels Linksherzkatheter¹⁴. Darüber hinaus sind ein verbreiteter linker Ventrikel mit gerundeter Herzspitze sowie Verkalkungen in Projektion auf den Klappenbereich im Röntgen-Thorax möglich¹⁵.

Trotz höhergradiger Verengung können Patienten mit Aortenklappenstenose für lange Zeit asymptomatisch bleiben, wobei dies auch darauf beruhen kann, dass diese sich körperlich schonen, um Beschwerden zu vermeiden. Aus diesem Grund ist stets das Ausmaß der alltäglichen Belastung der Patienten anamnestisch zu erfragen.

Asymptomatische Patienten verfügen noch über eine gute Prognose (Risiko für den plötzlichen Herztod deutlich unter 1% pro Jahr). Bei symptomatischen Patienten kommt es dagegen zu einer rapiden Verschlechterung der Prognose (2-Jahresüberlebensrate $< 50\%$). In diesem Fall ist das therapeutische Eingreifen somit akut notwendig.

In Ausnahmefällen (hohes Lebensalter, hohes OP-Risiko) besteht die Option einer mittels Katheterintervention durchgeführten Ballonvalvuloplastie. Dieser Eingriff, welcher nur zu einer kurzfristigen Besserung führt, birgt allerdings das Risiko vermehrter Komplikationen. Da darüber hinaus die Letalität in Folge des Eingriffs 2-5% beträgt, stellt er keine gleichwertige Alternative zu dem operativen AoK-Ersatz sondern eine palliative oder überbrückende Maßnahme dar¹⁶.

Die Operationsindikationen für einen chirurgischen Klappenersatz bestehen bei symptomatischen Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose (Evidenzgrad IB^{17, 18}), bei asymptomatischen Patienten mit schwerer Stenose und reduzierter EF (Ejection Fraction) < 50% (Evidenzgrad IC), bei Patienten, die im Belastungstest symptomatisch werden (Evidenzgrad IC) sowie bei asymptomatischen Patienten mit mittel- bis höhergradig verkalkter Klappe und schneller hämodynamischer Progression (Evidenzgrad IIaC).

Bei älteren Patienten mit höherem Operationsrisiko nach Euroscore¹⁹, ergibt sich die Indikation zur TAVI (Transkatheter-Aortenimplantation) (s.1.5.).

1.4.2. Aortenklappeninsuffizienz

Ein klinischer Hinweis auf eine Aortenklappeninsuffizienz ist eine hohe Pulsamplitude mit pulsus celer et altus (schnelle Anstiegssteilheit und hohe Amplitude), die palpatorisch oder in einigen Fällen auch inspektorisch anhand der Pulsation der Karotiden, eines sichtbaren Kapillarpulses nach leichtem Druck auf die Fingernägel und anderer Zeichen diagnostiziert werden kann. Auskultatorisch findet sich ein diastolisches Decrescendogeräusch mit punctum maximum über der Aorta oder dem 3. ICR links-parasternal (Erb-Punkt). Auch kann man ein spindelförmiges Systolikum als Folge der relativen Aortenklappenstenose vernehmen²⁰.

Als weiteres diagnostisches Instrument zeigt das EKG Linksherzhypertrophiezeichen wie auch bei der Aortenklappenstenose (siehe oben). Zudem sind hohe T-Wellen sowie kleine Q-Zacken als Hinweis auf die Volumenhypertrophie aufzufinden. Im Röntgen-Thorax kann sich ein großer linksauslandender linker Ventrikel mit Dilatation der Aorta ascendens zeigen²¹.

Mittels der Echokardiographie lässt sich durch den Einsatz des Farbdopplers meist ein Rückfluss durch die Klappe erkennen. Des Weiteren ist es möglich, durch das 2-D-Echo beispielsweise eine Endokarditis oder eine bikuspidale Klappe als Ursache für die Insuffizienz zu identifizieren. Darüber hinaus lässt sich mittels CW-Doppler der diastolische Druckgradient zwischen Aorta und Ventrikel darstellen. Im Falle einer unzureichend möglichen Abschätzung des echokardiographischen Insuffizienzgrades ist, wie bei der Aortenklappenstenose, auch hier die invasive Diagnostik in Form eines Linksherzkatheters möglich²².

Asymptomatische Patienten haben bei einem leichten oder mittelschweren Grad der Insuffizienz eine 10-Jahres-Überlebensrate von 94 +/-4 %. Symptomatische Patienten, beispielsweise mit Angina pectoris Beschwerden, weisen dagegen eine durchschnittliche Lebenserwartung von ca. 4 Jahren und Patienten mit Herzinsuffizienz eine von ca. 2 Jahren auf²³. Letztere Ausprägung der Insuffizienz kann bei längerem Bestehen einer Aortenklappeninsuffizienz durch irreversible Myokardschäden entstehen. Da die Möglichkeit dieser Entwicklung bereits in einem symptomlosen Krankheitsintervall besteht, ist das Stellen der Diagnose in einem ausreichend frühen Stadium entscheidend. Der Operationszeitpunkt richtet sich neben der Entwicklung von Symptomen nach dem Erreichen grenzwertiger Ventrikelgröße und -funktion.

Asymptomatische Patienten mit hämodynamisch signifikanter Insuffizienz sollten schwere körperliche Belastungen meiden und sich alle 6 Monate einer Kontrolluntersuchung unterziehen. Je nach Art und Ausprägung der Insuffizienz kann auch eine medikamentöse Therapie sinnvoll sein²⁴. Bei symptomatischen Patienten stellt die chirurgische Therapie das Mittel der Wahl dar. Sollte ein klappenerhaltendes Verfahren, wie nach David oder Yacoub,²⁵ nicht möglich sein, wird ein Klappenersatz notwendig. Indikation hierfür besteht bei Belastungsdyspnoe mit einer Einstufung nach NYHA II bis III²⁶ (New-York-Heart-Association) oder Angina pectoris (Evidenzgrad IB). Bei asymptomatischen Patienten ist die OP-Indikation bei einer EF < 50% oder einer EF > 50% bei einem enddiastolischen Durchmesser von > 70 mm oder endsystolischen Durchmesser von > 50 mm zu stellen (Evidenzgrad IIaC)²⁷.

1.5. Entwicklung der Herz-/ Aortenklappenchirurgie

1.5.1. Geschichte der Herz-/ Aortenklappenchirurgie

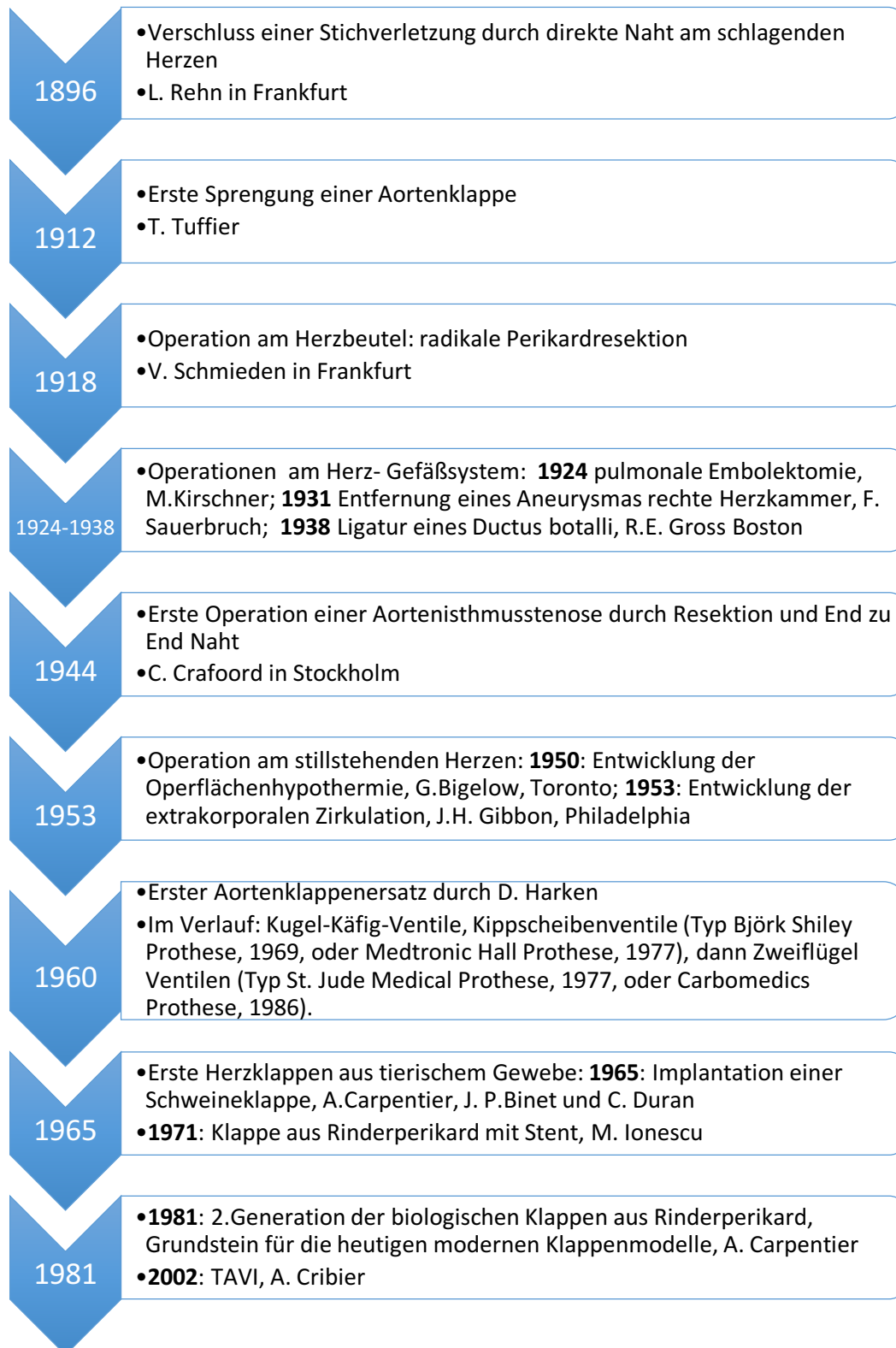


Abb. 1: Geschichte der Herz-/ und Aortenklappenchirurgie^{28, 29},

1.5.2. Aktuelle Entwicklung in der Aortenklappenchirurgie

Die Implantation **mechanischer Prothesen** erfolgt aufgrund ihrer längeren, oft lebenslangen Haltbarkeit und der daraus resultierenden niedrigen Zahl an Reoperationen in erster Linie bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre), für die eine lebenslange Antikoagulation mit Phenprocoumon (Ziel INR 2,5 – 4,5³⁰) in Frage kommt (kein riskanter Lebensstil, kein Kinderwunsch). Allerdings ist hierbei stets die gesteigerte extrakardiale Morbidität in Form von Blutungen und Thromboembolien aufgrund suboptimaler Einstellung der Phenprocoumontherapie zu bedenken, welche darüber hinaus auch zu Pathologien oder zu der Verschlechterung des Zustandes anderer Herzklappen führen kann. Eine optimale individualisierte Antikoagulation³¹ ist somit ebenso wie echokardiografische Nachkontrollen zwingend erforderlich³².

Eine weitere Behandlungsoption besteht in der **Klappenrekonstruktion**. Die dafür genutzten Techniken, welche sich oft noch in der Entwicklung befinden, erfordern eine hohe chirurgische Expertise. Des Weiteren stellen eine hohe Qualität sowie das ausreichende Vorhandensein von Klappenmaterial Schlüsselemente dar³³. Trotz des Risikos einer Reoperation eignen sich Klappenrekonstruktionen insbesondere für jüngere Patienten³⁴.

Ferner hat bei der insgesamt steigenden Anzahl an isolierten Aortenklappeneingriffen seit 2008 insbesondere das Verfahren der **TAVI** (Transkatheter-Aortenimplantation) einen Aufschwung erfahren³⁵.

Die Indikation für diesen Eingriff ergibt sich bei älteren Patienten mit höherem Operationsrisiko nach Euroscore³⁶ und prognostischer postinterventioneller Lebenserwartung von > 12 Monaten³⁷. Im Zuge dieses minimalinvasiven Eingriffs wird eine gefaltete Bioprothese mit Stentgerüst, ohne den Einsatz der Herzlungenmaschine, nach Ballonvalvuloplastie³⁸ der verkalkten AoK über die Arteria femoralis oder transapikal implantiert. Die TAVI weist im Vergleich zu dem chirurgischen Verfahren eine geringere Mortalität bei höherer Komplikationsrate auf. Eine häufige Komplikation stellt eine oft nur geringgradige, paravalvuläre Insuffizienz dar³⁹. Die Einführung der TAVI eröffnet neue Behandlungsoptionen, bedarf allerdings einer wissenschaftlichen Verlaufsbegleitung in Form von

Kontrollstudien, um die Behandlungsergebnisse im Vergleich mit dem chirurgischen Aortenklappenersatz, der dem Goldstandard entspricht, qualitativ einordnen zu können⁴⁰.

Der Aortenklappenersatz durch **Bioprothesen** erfordert zwar nicht den Einsatz von Phenprocoumon, birgt allerdings aufgrund der kürzeren Haltbarkeit im Vergleich zu mechanischen Prothesen ein höheres Reoperationsrisiko.

Unter den Bioprothesen findet man die Variante der **Sutureless-** (nahtlosen) Klappen, welche neben ihrer guten Hämodynamik und der Kürze der erforderlichen HLM-Zeit sehr gute Ergebnisse bezüglich des postoperativen Überlebens von Hochrisikopatienten zeigen und somit eine Alternative zur TAVI darstellen. Langzeitergebnisse zu diesem Verfahren stehen allerdings noch aus⁴¹.

Die Implantation der **Stentless-** Prothesen führt postoperativ nicht nur zu einer guten Hämodynamik, sondern auch zu überzeugenden Ergebnissen bezüglich der Überlebensrate der Patienten. Allerdings bestehen Hinweise auf eine mögliche frühzeitige Klappendegeneration⁴². Darüber hinaus ergibt sich hinsichtlich einer möglichen Reoperation aufgrund des dann erforderlichen komplexen Aortenwurzelsatzes eine Herausforderung für den Operateur sowie ein erhöhtes Risiko für den Patienten⁴³.

Die **Ross-Operation** ist vor allem für junge Patienten, Sportler und Frauen mit Kinderwunsch geeignet, bei denen eine lebenslange Antikoagulation vermieden werden sollte oder kontraindiziert ist⁴⁴. Des Weiteren spricht die signifikant niedrigere Rate an Reoperationen im Vergleich zu anderen bioprothetischen Alternativen im Verlauf der ersten 10 und 15 postoperativen Jahre für den Einsatz dieser Methode bei Patienten < 60 Jahre⁴⁵. Erneute Operationen werden vornehmlich aufgrund einer frühen Degeneration der Klappen in dem Kollektiv der jungen Patienten, für die vermutlich ein gesteigerter Kalziumstoffwechsel verantwortlich ist, erforderlich⁴⁶. Bei diesem Verfahren wird der Ersatz der AoK durch den pulmonalen Autograft durchgeführt an dessen Position dann die Implantation eines Homografts erfolgt.

1.6. Aortenklappenersatz mittels gestenteter biologischer Herzklappen: Perimount Magna Ease und St. Jude Medical Trifecta

Bevorzugte Prothese für Patienten, die älter als 65 Jahre alt sind und bei denen eine dauerhafte Phenprocoumontherapie vermieden werden soll, ist die gestentete Bioprothese. Hierbei handelt es sich entweder um mit Glutaraldehyd konservierte, auf einen Stent gezogene Schweineaortenklappen oder um Prothesen aus Rinderperikard⁴⁷.

In der ersten Generation der Bioprothesen bestand oft das Problem einer Verringerung der EOA (Effective Orifice Area), was ein PPM (Prosthesis-Patient Mismatch) zur Folge hatte.

Die neue Generation der gestenteten biologischen Aortenklappen, zu der auch die Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease sowie die St. Jude Medical Trifecta gehören, weist dagegen laut zahlreicher Studien so gut wie kein PPM^{48,49} bei wahrscheinlich guter Langzeitfunktion⁵⁰ auf. Konkrete Langzeitergebnisse stehen allerdings hinsichtlich der St. Jude Medical Trifecta Prothese noch aus⁵¹.

Beide Rinderperikard-Bioprothesen wurden für eine supraannuläre Implantation in Verknüpfung mit einem Design, welches dem Zwecke einer möglichst physiologischen Hämodynamik dient (siehe. Abb. 1 und 2), konstruiert.

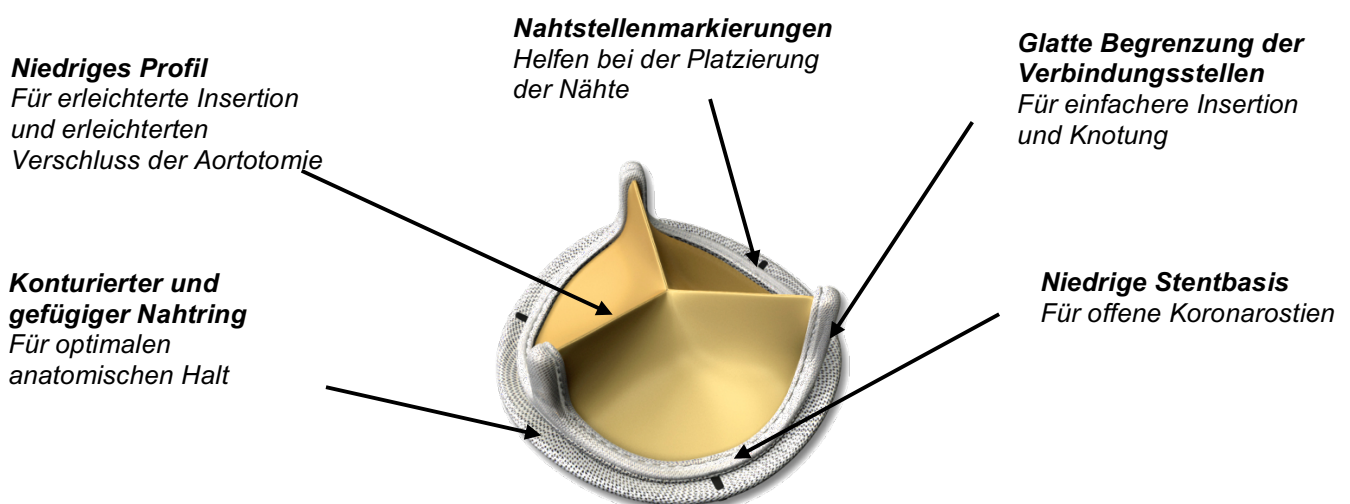


Abb. 2: Aortenklappenersatz: Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease Pericardial Aortic Bioprosthesis^{52, 53}

Klappen Diameter: SJM Trifecta und Perimount Magna Ease					
Klappentyp	Klappen- größe	Stent internal Diameter (ID) [mm]	Stent Outer Diameter (OD) [mm]	External Sewing Ring Diameter (ED) [mm]	Profile Height [mm]
Perimount Magna Ease	19	18	19	24	13
Perimount Magna Ease	21	20	21	26	14
SJM Trifecta	21	18	21	26	16
Perimount Magna Ease	23	22	23	28	15
Perimount Magna Ease	25	24	25	30	16

Tab. 2: Klappen Diameter: SJM Trifecta und Perimount Magna Ease im Vergleich

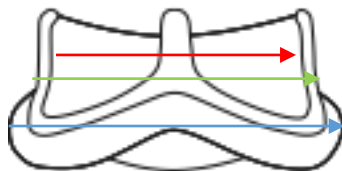


Abb. 3: Modell der Durchmesser: **Stent Internal Diameter (ID)**; **Stent Outer Diameter (OD)** ≙ **Klappengröße**; **External Sewing Ring Diameter (ED)**

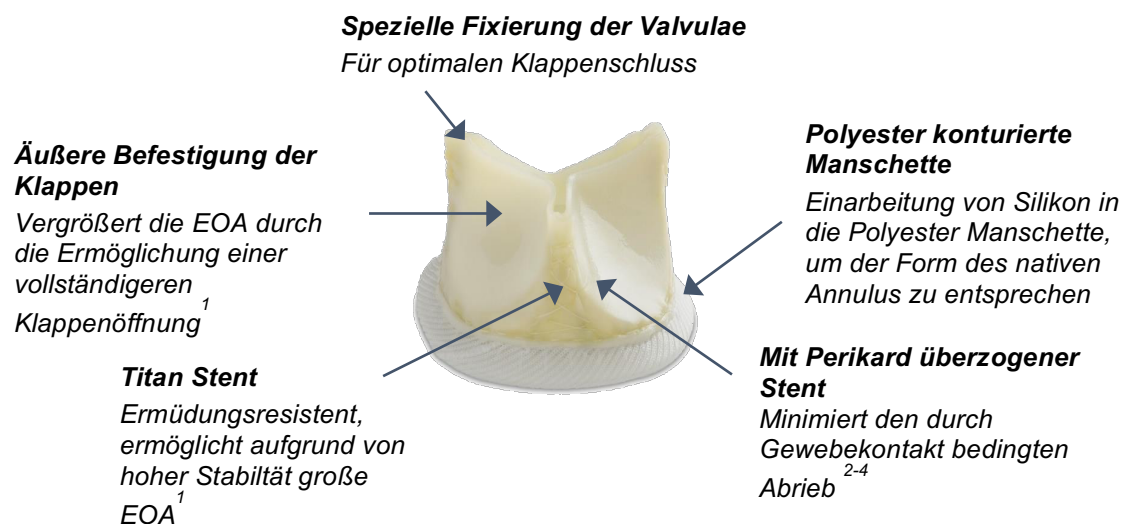


Abb. 4: Aortenklappenersatz: St. Jude Medical Trifecta⁵⁴;

Department of Cardiac and Thoracic Vascular Surgery, University of Luebeck, Germany

1.7. Fragestellung

Von den insgesamt 11.881 isolierten Aortenklappenprozeduren im Jahr 2014 entfielen 117 auf rekonstruktive Eingriffe. 29 der Patienten erhielten einen Homograft und 10.375 wurden mittels des Klappenersatzes durch einen Xenograft therapiert, wovon 1.360 der Patienten eine mechanische und die restlichen 9.015 einen biologischen Aortenklappenersatz erhielten⁵⁵.

Aus der großen Zahl der betroffenen Patienten ergibt sich eine hohe Relevanz für den Einsatz der neuen Generation biologischer Herzklappen. Ein besonderes Interesse gilt hierbei neben der Haltbarkeit der Prothesen den hämodynamischen Eigenschaften der einzelnen Klappentypen, da sich diese auf die physische Belastbarkeit der behandelten Patienten auswirkt und dadurch direkt mit deren Lebensqualität verknüpft ist.

Moderne biologische Herzklappen, die als Ersatz einer insuffizienten oder stenosierten Aortenklappe dienen, wurden in der Vergangenheit zumeist unter Ruhebedingungen⁵⁶ oder zum Teil unter medikamentöser Stressbelastung mittels Dobutamin echokardiographisch beurteilt⁵⁷. Letzteres ermöglicht beispielsweise bei einer Low-Gradient Aortenklappenstenose mit niedrigem transvalvulärem Gradienten die Differentialdiagnose der niedrigen EF. Ist diese Folge einer schweren AS, nimmt im Zuge der Dobutamin Stressbelastung der Druckgradient zu, die effektive Öffnungsfläche bleibt jedoch $< 1\text{cm}^2$. Bei einer durch linksventrikuläre Pumpschwäche bedingten AS nehmen dagegen der Gradient und die Öffnungsfläche zu⁵⁸.

Bei dieser Methodik wird jedoch das hämodynamische Verhalten der verschiedenen Klappentypen unter realen alltäglichen Belastungsbedingungen außer Acht gelassen. Aus diesem Grund ist eine echokardiographische Testung unter körperlicher Belastung im Zuge der Ergometrie zur Evaluation des hämodynamischen Verhaltens nach biologischem Aortenklappenersatz zur realistischen Beurteilung der Belastbarkeit der Patienten im Alltag konsequent und unerlässlich⁵⁹. Dies gilt insbesondere, da vermeintlich asymptotische Patienten zum Zwecke der Vermeidung körperlicher Beschwerden ihre täglichen Aktivitäten oft stark einschränken.

Hinsichtlich der Stressbelastung mittels Ergometrie wurden in den letzten Jahren einige Studien durchgeführt^{60, 61, 62} wobei auch die daraus gewonnenen Daten einer Vervollständigung bedürfen⁶³.

Darüber hinaus wurde die anschließende Erholungsphase, aus der ebenfalls wertvolle Informationen bezüglich der Hämodynamik resultieren, meist außer Acht gelassen, was Anlass zu einer gezielter Beurteilung dieser ebenfalls für die Patienten relevanten körperlichen Situation in Form einer klinischen Studie gibt.

Die im Januar 2013 im European Journal of Cardio-Thoracic Surgery veröffentlichte, und wie die folgende Studie, ebenfalls von der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universität zu Lübeck durchgeführte Studie⁶⁴ beschäftigte sich bereits unter Nutzung der exakt selben Methoden mit der Beobachtung des hämodynamischen Verhaltens unterschiedlicher Bioklappen. Da im Zuge dieser Studie jedoch pulmonale Autografts, Stentless Prothesen und die St. Jude Medical Trifecta als perikardiale Bioklappe der dritten Generation mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen worden sind, waren gravierende Altersunterschiede zwischen den Patientenkollektiven, welche ebenfalls Einflüsse auf die Leistungsfähigkeit bewirken, nicht zu vermeiden.

Um diese Einschränkung bezüglich der Beurteilbarkeit der Trifecta Prothese als Aortenklappenersatz auszuschließen, wurde nun zum Zwecke der Vergleichbarkeit in der folgenden Studie die Hämodynamik einer gesunden Kontrollgruppe mit der zweier moderner, boviner Perikard-Bioklappen an Aortenklappenposition in Ruhe, unter Belastung sowie während der Erholungsphase verglichen. Hierbei war es erforderlich, dass die Prothesen in demselben Patientenkollektiv zur Anwendung kommen, wie im Folgenden die Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease und die St. Jude Medical Trifecta.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

In dem Zeitraum von Dezember 2010 bis Februar 2015 unterzogen sich die 30 Patienten der unten im Detail beschriebenen Studie in der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universität zu Lübeck dem operativen Eingriff des biologischen Aortenklappenersatzes, wobei von den 12 männlichen und den 18 weiblichen Patienten 9 das Modell der St. Jude Medical Trifecta und 21 das Modell der Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease implantiert worden ist.

Die OP-Indikationen stellten hierbei die klinische Befindlichkeit der Patienten, unter anderem beurteilt nach der NYHA Klassifizierung (siehe. 1.4.2.) sowie die weitere instrumentelle Diagnostik zur Beurteilung der hämodynamischen Auswirkungen und der Ätiologie des jeweiligen Klappenvitiums dar (siehe. 1.4.).

Der Großteil der Patienten wies hierbei ein NYHA Stadium II bis III auf, wofür sich meist eine Stenose gefolgt von einer kombinierten Aortenklappenerkrankung ursächlich zeigte (siehe. Tab. 3).

Zwischen Januar 2015 und Oktober 2015 nahmen die Patienten zwecks der Ermittlung hämodynamischer Charakteristika der beiden biologischen Aortenklappen in Ruhe, bei Belastung sowie in der Erholungsphase im Vergleich unter körperlicher Belastung auf dem Ergometer an der echokardiographischen Untersuchung teil. Der zeitliche Abstand zwischen der operativen Intervention und der beschriebenen Untersuchung betrug hierbei im Kollektiv der Magna Ease Patienten im Mittel 30 Monate (+/- 39). In der Vergleichsgruppe der Probanden, die eine Trifecta Klappe erhalten hatten waren inzwischen im Mittel 33 Monate (+/- 20) vergangen (die zeitliche Angabe von 11 +/- 42 Monaten siehe Tab. 4 ergibt sich hierbei aus der Mitberücksichtigung der 32 Trifecta Probanden der in 1.7. beschriebenen Vorgängerstudie. Weitere Details hierzu siehe unten).

Als Auswahlkriterien für die Inklusion in die beiden Vergleichsgruppen dienten hierbei der Klappentyp sowie die Größe der Klappe, die zwecks der optimalen Vergleichbarkeit nach Möglichkeit 21 entsprechen sollte. Da die Erreichbarkeit der

Uniklinik wegen der Ermöglichung der selbstständigen Anreise sowie die körperliche Fitness der Probanden zwecks der Durchführung der Untersuchung, welche zwingend die Mitarbeit des Patienten und dessen körperliche Fähigkeit zur Nutzung des Fahrrad-Ergometers erforderte, notwendig war konnte keine ausreichende Anzahl an Patienten mit der genannten Prothesengröße für die Studie gewonnen werden. Aus diesem Grund musste die Gruppe der Magna Ease Patienten um die Klappengrößen 23, 25 und 27 erweitert werden.

Unmittelbar vor der Untersuchung wurde ergänzend eine aktuelle Anamnese erhoben, um auf kardiale postoperative Ereignisse wie eine instabile Angina pectoris, eine Karditis oder eine sich in der Zwischenzeit entwickelte oder fortgeschrittene Herzinsuffizienz aufmerksam zu werden, welche bei Diagnose mittels Echokardiographie, Ableitung des EKGs und Messung des Blutdrucks in Ruhe neben einer schweren Ruhhypertonie, gefährdenden Arrhythmien und schwergradigen Klappenvitien eine Kontraindikation für die Fahrrad-Ergometrie im Liegen darstellen würden⁶⁵. In diesem Falle oder bei akuter körperlicher oder psychischer Beeinträchtigung wurde von der Durchführung der Belastung abgesehen.

Dies war bei 2 der ursprünglich zu der Untersuchung erschienenen Magna Ease und bei einem der Trifecta Patienten der Fall, bei denen ein bereits vor der Belastung erhöhter Druckgradient über der Aortenklappe als Hinweis auf eine pathologisch bedingte Beeinträchtigung dieser, beispielsweise durch Thrombosierung^{66, 67} (siehe 4.5.) einen Grund für den Ausschluss von der Belastung und daher von der Studie darstellte.

Um einen Überblick über die Verabreichung von Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern nach Klappenersatz durch biologische Aortenklappen und gegebenenfalls deren Auswirkungen auf die Hämodynamik der Prothesen im Verlauf zu erlangen, wurde ergänzend eine Medikamentenanamnese erhoben, welche ergab, dass die meisten Patienten dauerhaft mit einem Medikament dieser Gruppen behandelt wurden (siehe Tab. 3). Die Indikation hierfür ergab sich in diesen Fällen allerdings aus den Begleiterkrankungen der Probanden. Von den 3 ausgeschlossen Patienten nahmen zwei ASS 100 mg und einer kein vergleichbares Medikament ein, sodass sich in diesem Kollektiv keine

Rückschlüsse auf den Nutzen der Antikoagulation bei Zustand nach biologischem Klappenersatz ziehen lassen.

Thrombozytenaggregationshemmung/ Antikoagulation		
	SJM Trifecta	Perimount Magna Ease
ASS 100 mg	6	12
ASS 300 mg	0	1
Phenprocoumon	0	5
Clopidogrel 75 mg	0	1
Xarelto 20 mg	1	0
Keine	2	2

Tab. 3: Einnahme von Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern der aktuell untersuchten SJM Trifecta und der Perimount Magna Ease Patienten

Zur Vervollständigung der Daten sind darüber hinaus die 32 mit einer St. Jude Medical Trifecta Bioprothese versorgten Patienten der in Abschnitt 1.7. genannten Studie⁶⁸, die unter exakt denselben operativen Bedingungen behandelt und unter Nutzung der selben Methoden ebenfalls in der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universität zu Lübeck nachuntersucht wurden, in die Studie einbezogen worden. Die 19 männlichen und 13 weiblichen Probanden eines durchschnittlichen Alters von 71 (+/- 7) Jahren hatten sich zwischen Juli 2007 und Oktober 2008 dem operativen Eingriff des Aortenklappenersatzes unterzogen. Die echokardiographische Untersuchung unter körperlicher Stressbelastung fand daraufhin im Mittel 5 Monate (+/- 2) später statt.

Darüber hinaus wurden, um den Vergleich mit hämodynamischen Daten nativer Klappen zu ermöglichen, 25 Patienten aus der gesunden Kontrollgruppe der oben genannten Studie in der Auswertung berücksichtigt. Diese Gruppe, bestehend aus 14 männlichen und 11 weiblichen herzgesunden Probanden, wies ein Durchschnittsalter von 39 (+/- 9) Jahren auf.

Im Verlauf wurden somit insgesamt 41 mit dem Klappentyp Trifecta therapierte Patienten eines mittleren Alters bei Operation von 71 (+/- 10) Jahren sowie eine Gruppe von 21 Magna Ease Patienten eines mittleren Alters von 64 (+/- 27) Jahren und 25 gesunde Individuen (siehe Tab. 4) ohne Anzeichen einer Herzklappen- oder

einer anderen kardialen Erkrankung nach ihrer schriftlichen Einwilligung zu der Teilnahme an der Untersuchung zu wissenschaftlichen Zwecken und der Einwilligung zu der Nutzung der sich daraus ergebenden Daten exakt nach dem selben Ergometrie-Echokardiographie Protokoll untersucht (siehe 2.3.2.).

Präoperative Gruppencharakteristika			
	SJM Trifecta	Perimount Magna Ease	Kontrollgruppe
Anzahl der Patienten	41	21	25
Alter bei Operation (Jahre) bzw. Kontrollgruppe bei Untersuchung	71 +/- 10	65 +/- 27	39,0 +/- 9
Zeit zwischen Operation und Echokardiographie unter Belastung (Monate)	11 +/- 42	30 +/- 39	
Geschlecht			
männlich	21	10	14
weiblich	20	11	11
Body surface area (m²)	1,85 +/- 0,21	1,90 +/- 0,31	1,88 +/- 0,18
Body mass index (kg/m²)	26,72 +/- 8,28	26,63 +/- 8,97	24,1 +/- 2,8
New York Heart Association classification			
Stadium I	1	0	0
Stadium II	15	5	0
Stadium III	22	12	0
Stadium IV	3	4	0
Typ der Aortenklappen-erkrankung			
Insuffizienz	7	4	0
Stenose	22	4	0
Kombiniert	12	13	0
Druckgradient über der Aortenklappe			
δp_{\max} (mmHg)	62,79 +/- 40,21	64,07 +/- 36,27	5,41 +/- 1,71
δp_{mean} (mmHg)	40,54 +/- 29,46	42,96 +/- 28,15	3,03 +/- 0,91
Linksventrikuläre ejection fraction (%)	60,82 +/- 18,18	60,61 +/- 35,61	70,60 +/- 5,78
Komorbiditäten			
KHK	24	13	0
Arterielle Hypertonie	34	18	0
Diabetes mellitus	9	5	0

Tab. 4: Präoperative Charakteristika der SJM Trifecta-, der Perimount Magna Ease und der Kontrollgruppe im Vergleich

2.2 Implantation der Aortenklappe

Zunächst wurden die Patienten gelagert, die Haut im Operationsgebiet desinfiziert und das sterile Abdecken fachgerecht durchgeführt. Im Anschluss erfolgte die mediane Sternotomie.

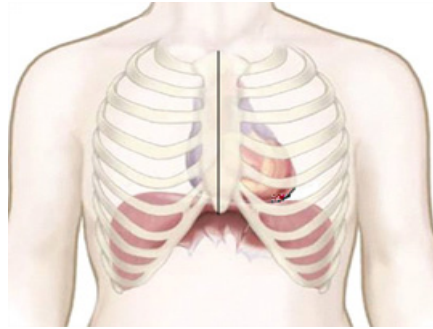


Abb. 5: mediane Längssternotomie⁶⁹

Zur Aufrechterhaltung der perioperativen Hämodynamik bei Kardioplegie zum Zwecke der Ruhigstellung des Herzens wurde die Herzlungenmaschine dem rechten Vorhof und der Aorta angeschlossen (Abklemmzeiten der Vergleichsgruppen siehe Tab. 5). Hierfür wurde nach dem elektrisch induzierten Kammerflimmern die Abklemmung der Aorta durchgeführt woraufhin deren S-förmige Inzision oberhalb der Koronarostien erfolgte.

Die Operationen erfolgten in hypothermem (34 °C) Zustand unter Kardioplegie zum Zwecke der Myokardprotektion nach dem Buckberg–Schema⁷⁰ sowie unter voller Heparinisierung. Bei zum Teil stark verkalkten trikuspiden Aortenklappen erfolgten deren Exzision sowie gegebenenfalls die Entkalkung des Anheftungsringes. Im Anschluss an die Spülung wurde die passende Prothesengröße mittels des originalen Klappen-Sizers ausgemessen, um die korrekte Prothesengröße wählen zu können (Klappengrößen der Vergleichsgruppen siehe Tab. 5).

Ferner erfolgte das Vorlegen der 2/0 filzarmierten Klappennähte in der Stichrichtung Ventrikel-Aorta. Nach dem Einknoten der Klappen und der Prüfung deren korrekten Sitzes sowie des Freiliegens der Koronarostien wurde die Aortotomie mit 4/0 Prolene Blalock Nähten und überwendlich wieder verschlossen. Die Sicherung erfolgte mit Hilfe von Filznähten. Im Anschluss an das sorgfältige Entlüftungsmanöver erfolgten die Freigabe der Aortenklemme in Kopftieflage und

ein nochmaliges Entlüftungsmanöver. Nach der Einlage epikardialer Schrittmacherelektroden und einer perikardialen sowie einer mediastinalen Drainage erfolgten die Adaptation des Sternums mittels Stahldrähten und der Verschluss der Weichteile in üblicher Vorgehensweise.

Perioperative Patientencharakteristika		
	SJM Trifecta	Perimount Magna Ease
Klappengröße (mm)		
	19	3
	21	17
	23	15
	25	6
	27	0
Mittelwert	22,1	22,5
Perfusion time (min)	137 +/- 66	142 +/- 142
Cross-clamp time (min)	109 +/- 57	118 +/- 136
Begleitende Prozeduren		
Keine	17	10
Koronararterieller Bypass / Arteria Mammaria interna	15	4
Aorta Ascendensersatz	0	4
Myektomie nach Morrow	1	2
Eingriffe an der Aortenwurzel	1	3
Mitralklappenrekonstruktion	6	0
Andere	12	4

Tab. 5: Perioperative Patientencharakteristika der SJM Trifecta- und der Perimount Magna Ease Gruppe im Vergleich

Darüber hinaus erfolgte bei 4 der Magna Ease Patienten im Zuge derselben Operation mittels Einsatzes der Arteria Mammaria die Versorgung mit einem koronararteriellen Bypass. Des Weiteren erhielten 4 der Patienten dieser Gruppe einen Ersatz der Aorta Ascendens, 3 einen Eingriff an der Aortenwurzel sowie 2 eine Myektomie nach Morrow. Bei 10 der Patienten wurde lediglich der Aortenklappenersatz durchgeführt.

In dem Kollektiv der Trifecta Probanden wurde ergänzend zu dem Aortenklappenersatz bei 15 Patienten eine koronararterielle Bypassoperation mittels der Arteria Mammaria vorgenommen. 6 Patienten unterzogen sich zuzüglich des prothetischen Ersatzes einer Mitralklappenrekonstruktion sowie ein Patient

einer Myektomie mit Erweiterungsplastik der Aortenwurzel. Die übrigen 17 Patienten erhielten dagegen ausschließlich die Aortenklappenintervention. In dem gesamten Patientenkollektiv wurden bei 20 Personen mehrere zusätzliche Prozeduren vorgenommen (siehe. Tab. 5).

2.3. Echokardiographie und Ergometrie

2.3.1. Ablauf der Ergometrie

Die Echokardiographien wurden mit Hilfe des Vivid 7 Dimension Geräts von GE Healthcare und eines GE Healthcare Sektor-Schallkopfes durchgeführt.

Während der Untersuchungen wurde dauerhaft ein EKG mittels eines CardioSmart St Geräts von Marquette Hellige Medical Systems abgeleitet. Zunächst erfolgte hierbei die Beurteilung der hämodynamischen Verhältnisse sowie des Zustands und der Funktion der Klappen mit Fokus auf den biologischen Aortenklappenersatz in Ruhe.

Die körperliche Belastung der Patienten mit Hilfe der Ergometrie erfolgte unter Einsatz des Ergo-fit Ergometers 6780 Pirmasens (Deutschland).

Dabei befanden sich die Patienten wie auch während der Untersuchung in Ruhe in Rückenlage mit leicht erhöhter Kopfposition. Um frühzeitigen muskulären Ermüdungserscheinungen vorzubeugen wurden die Patienten im Zuge der Vorbereitungen unter Berücksichtigung ihrer Beinlänge in einem individuell angepassten Abstand zu den Pedalen gelagert. Zum Zwecke der Gewährleistung eines optimalen Halts in den Pedalen trugen die Patienten hierbei feste Schuhe. Parallel zu der Belastung wurde der arterielle Blutdruck mittels Blutdruckmessung nach Riva-Rocci⁷¹ (Gerät: F. Bosch Konstante) einmalig vor der Belastung und zweiminütlich am Ende jeder Belastungsstufe gemessen. Darüber hinaus wurde vor der Belastung und im Verlauf kontinuierlich der Puls ermittelt und am Ende jeder Belastungsstufe dokumentiert.



Abb. 6: Echokardiographie-Gerät, Fahrrad-Ergometer und EKG-Gerät. Aufbau vor der Untersuchung der Probanden

Die ergometrische Belastung erfolgte standardisiert bei jedem Probanden anfänglich mit 25 Watt worauf eine zweiminütliche Steigerung in 25 Watt Schritten erfolgte, die nach individueller körperlicher Belastbarkeit der Patienten des operativ behandelten Kollektivs bis 50 (16 Probanden), 75 (21 Probanden), 100 (25 Probanden) Watt fortgesetzt werden konnte. Bei den Probanden der gesunden Kontrollgruppe konnte die Belastung stets bis einschließlich 100 Watt durchgeführt werden.

Kriterien für den Abbruch der Belastung waren hierbei die Steigerung des systolischen Blutdrucks über 220 mmHg, neu auftretende Arrhythmien oder andere EKG Auffälligkeiten. Des Weiteren gehörten die Gesundheit des Patienten möglicherweise gefährdende Tachykardien (definiert als 200/min abzüglich des Lebensalters) und durch den Patienten angegebene oder klinisch auffällige körperliche Beschwerden wie Dyspnoe oder Angina pectoris zu den Abbruchkriterien. Bei dem Großteil der Patienten zeigte sich jedoch die muskuläre Erschöpfung in Form einer Ermüdung der Beinmuskulatur als Grund für die Beendigung der Ergometrie.

Während der zweiten Minute, beginnend nach verstrichenen 90 Sekunden der jeweiligen Belastungsstufe erfolgten gleichzeitig die echokardiographische Messung der Flussgeschwindigkeit mittels PW-Doppler im linksventrikulären Ausflusstrakt sowie die Messung des Flusses über der Aortenklappe mittels CW-Doppler.

Im Anschluss an die Belastung wurden die Probanden während einer zehnminütigen Erholungsphase untersucht. Hierbei wurde am Ende jeder der zehn Minuten der Erholung der Blutdruck, wie zuvor beschrieben gemessen und die kontinuierliche Erfassung des Pulses dokumentiert. Die EKG-Ableitung erfolgte parallel nach wie vor fortwährend. Des Weiteren fanden wie zuvor jedoch nun in jeder Minute der Erholungsphase die echokardiographische Messung der Flussgeschwindigkeit mittels PW-Doppler im linksventrikulären Ausflusstrakt sowie die Messung des Flusses über der Aortenklappe mittels CW-Doppler statt.

Nach dem Abschluss aller ergometrischen Belastungen, deren anschließenden Erholungsphasen und der parallelen Untersuchungen erfolgte die Auswertung der digital gespeicherten Daten sowie der vermessenen Flusskurven durch denselben Arzt, der zuvor alle Echokardiographien durchgeführt hatte. So konnte ein systematischer Fehler entstehend durch die unterschiedliche Arbeitsweise verschiedener Untersucher vermieden werden.

2.3.2. Echokardiographie

Die Grundlage der Echokardiographie stellt die 2-D Technik dar. Ergänzend zu dieser lassen sich zahlreiche weitere Verfahren wie der Einsatz der unterschiedlichen Dopplerverfahren und der M-Mode einsetzen. So ergibt die Darstellung des 4-Kammerblicks in der rechts-parasternalen Längsachse am Anfang der Untersuchung bereits einen Überblick über die Funktion beziehungsweise die Belastung der Ventrikel, welche unter anderem durch eine erkrankte native Herzklappe oder durch eine zu geringe Öffnungsfläche eines prothetischem Ersatzes hervorgerufen wird und sich in Form einer Hypertrophie zeigen kann⁷².

Die allgemeinen Grundsätze für die Darstellung der Ventrikelfunktion nach prothetischem Aortenklappenersatz ähneln hierbei denen der Bewertung nativer Klappen. Da die Prothesen in der Regel allerdings eine geringere effektive Öffnungsfläche als die unauffälligen nativen Aortenklappen aufweisen, zeigen erstere meist höhere Flussgeschwindigkeiten und Druckgradienten, was auch im Zuge der vorliegenden Studie nachgewiesen werden konnte. Das Ausmaß der Abweichungen wird hierbei unter anderem von der Größe und der Art der Prothese beeinflusst⁷³.

Im Zuge der Echokardiographie wurden während der Untersuchungen das rechte sowie das linke Atrium, der rechte sowie der linke Ventrikel und alle Herzklappen optisch und metrisch beurteilt. Darüber hinaus erfolgte die Darstellung der Aorta ascendens einschließlich der Aortenwurzel und der Vena cava. Hierfür erfolgte die Einstellung des 4-Kammer-Blicks rechts-parasternal sowie subkostal.

Das Augenmerk wurde hierbei aufgrund der Fragestellung der Beurteilung der Hämodynamik des biologischen Aortenklappenersatzes insbesondere auf die Darstellung der Aortenklappe sowie der Aortenwurzel beziehungsweise des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) gerichtet. Dieser wurde zu Beginn der Untersuchung bei jedem Probanden in der parasternalen Achse gemessen (siehe Tab. 9). Die Messungen erfolgten in den Standardschnittebenen nach den Vorgaben der ASE (American Society of Echocardiography) in der parasternalen langen und kurzen Achse sowie im apikalen 2-, 3-, 4- und 5-Kammerblick. Zudem wurden der endsystolische und enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels im 4-Kammerblick bestimmt. Der Anfang der Systole sowie der Diastole wurde anhand des parallel an der Brustwand abgeleiteten EKGs und des minimalen ventrikulären Volumens, kennzeichnend für den Zeitpunkt der Systole ermittelt.

M-Mode (Motion-Mode)

Mit Hilfe des M-Modus ist die eindimensionale Darstellung der Herzaktion über die Zeit möglich. Voraussetzung hierfür ist die simultane Ableitung eines EKGs um jede Phase der Herzaktion einem genauen Zeitintervall zuordnen zu können. Nach dem Setzen einer Messlinie im 2-D Bild, erfolgt entlang dieser die M-Mode Aufzeichnung, die Hinweise auf die systolische Ventrikelfunktion liefert. Des Weiteren lassen sich

die Funktion der Herzklappen sowie die Herzfrequenz aufzeichnen.

So wurde in der Ruhe-, der Belastungs- und auch während der 10 minütigen Erholungsphase die M-Mode-Echokardiographie für die Darstellung der Klappenschluss- und Öffnungsbewegungen der Aortenklappe mit Beurteilung des Taschenabstandes bei maximaler Öffnung sowie bei deren Verschluss genutzt⁷⁴.

Die Kurz- und Längsachsenabschnitte stellten dabei mögliche Ausgangspunkte für den Schall dar⁷⁵.

Doppler- Echokardiographie

Die Doppler-Echokardiographie dient der Messung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes. Hierbei unterscheidet man zwischen dem CW- (Continuous Wave) und dem PW- (Pulsed-Wave) Doppler. Ersterer ermöglicht hierbei im Gegensatz zu letzterem die Ermittlung der Geschwindigkeit des Blutstromes auf der Länge des ganzen Schallstrahles, was der quantitativen Beurteilung von Klappeninsuffizienzen und Stenosen dient.

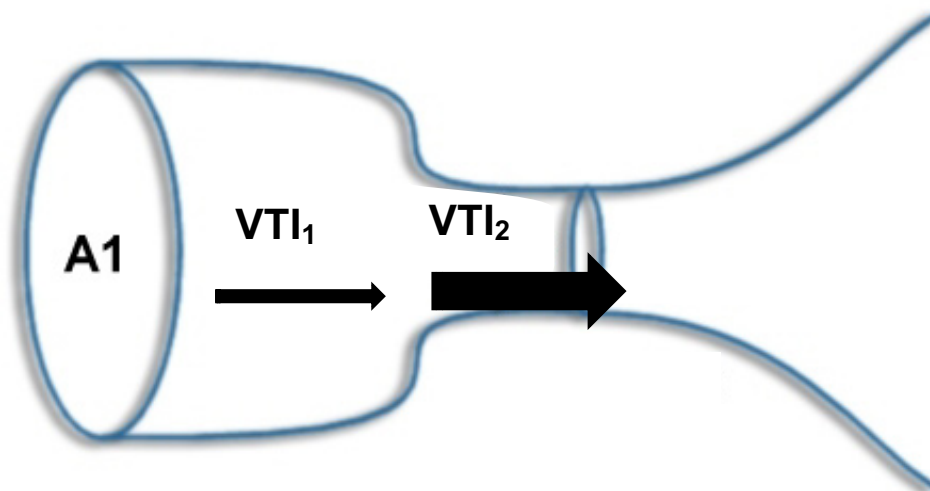


Abb. 7: Messung des VTI₁ (Velocity Time Integral im LVOT) mittels PW-Doppler, des VTI₂ (Velocity Time Integral über der Aortenklappe) mittels CW-Doppler und von A₁ (Querschnittsfläche des LVOT)⁷⁶. Werte dienen der Berechnung der EOA (siehe 2.4.)

So wurden hier mittels CW- und PW-Doppler die Flussgeschwindigkeiten und das VTI (Velocity Time Integral) über der Aortenklappe sowie im Linksventrikularen Ausflusstrakt (LVOT) unter Einstellung des 5-Kammerblicks gemessen (siehe Abb. 7). Zur Ermittlung der Flussgeschwindigkeit im LVOT wurde hierfür der PW-Doppler ca. 0,5 bis 1 cm unter der Aortenklappe platziert. Zur Messung der Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe diente der CW-Doppler. Beide Messungen erfolgten in Kombination mit der 2-D-Darstellung⁷⁷.

Im Zuge der Untersuchung in Ruhe wurden, um die guten Bedingungen vor der Ausübung der körperlichen Belastung des Patienten zu nutzen, die Werte aus 5 Flusskurven ermittelt. Während der Ergometrie erfolgte die Mittelung der Werte aufgrund der Bewegung der Patienten bei stärkerer Atemexkursion und Tretbewegung, welche die Anlotung erschwerten aus nur 2 Flusskurven. Darüber hinaus ergab hierbei der wegen des Ergometrieprotokolls begrenzte Zeitraum eine zusätzliche Limitation für die Aufzeichnung weiterer Kurven, was auch auf die Erholungsphase zutraf, während welcher die Messungen in 1 minütlichem Abstand durchgeführt wurden (siehe 2.3.1.).

Farbdoppler- Echokardiographie

Ergänzend wurde die Farbdoppler Echokardiographie genutzt um eine mögliche Insuffizienz der Aortenklappe sowie deren Ausmaß durch das Aufzeigen des dabei entstehenden Refluxes nachzuweisen. Im Zuge dessen wurde die Strömungsgeschwindigkeit auf einer größeren Fläche gemessen und in ein Farbsignal umgerechnet. Als Standard für die Darstellung des Flusses wird der dem Schallkopf zufließende Strom als rot und der sich entfernende Strom als blau definiert.

2.4. Berechnungen

1. BSA (Body Surface Area) nach du Bois⁷⁸

$$BSA [m^2] = \sqrt{Größe[cm] \cdot Gewicht[kg]} \cdot 0,01672$$

2. A_1 Querschnittsfläche des LVOT (Left Ventricular Outflow Tract)

$$A_1 [cm^2] = \pi \cdot \left(\frac{LVOT}{2}\right)^2$$

3. δp_{mean} (mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe nach der vereinfachten Bernouille-Gleichung)

Nach dem Satz der Erhaltung der Energie wird der Strom einer Flüssigkeit bei dem Erreichen einer Engstelle in kinetische Energie umgewandelt, woraus deren Beschleunigung resultiert. Aus diesem Grund kann aus der Geschwindigkeitsdifferenz vor und hinter der Enge der Druckgradient errechnet werden.

In der Kardiologie kann die allgemeine Bernoulli-Gleichung, die eine Formulierung des Erhaltungssatzes darstellt, stark vereinfacht angewendet werden. Hierbei wird diese zu einer quadratischen Beziehung zwischen Druck und Geschwindigkeit. Diese vereinfachte Bernoulli-Gleichung ermöglicht eine Berechnung des Druckgradienten über der Aortenklappenprothese und lautet wie folgt:

$$\delta p_{mean} [mmHg] = 4 \cdot V_{mean}^2$$

V_{mean} = mittlere Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe

4. VR (Valvular Resistance)

Der Klappenwiderstand errechnet sich als Quotient aus dem mittleren Druckgradienten und dem transvalvulären Fluss. Er basiert, different zu der Bernoulli-Gleichung, auf der Abnahme einer linearen Beziehung zwischen dem Gradienten und dem Fluss⁷⁹. Der Klappenwiderstand der Aortenklappe wurde wie folgt berechnet:

$$VR [dyn \cdot s \cdot cm^{-5}] = 1333 \cdot \left(\frac{\delta p_{mean}}{Q}\right)$$

$$Q \left[\frac{ml}{s} \right] = \frac{SV}{LVET}$$

$$SV [cm^3] = \left(\frac{LVOT}{2} \right)^2 \cdot VTI_1$$

$VTI_1 [cm]$ = Velocity Time Integral im LVOT

LVOT [cm]= Left Ventricular Outflow Tract

LVET [ms] = Left Ventricular Ejection Time

5. EOA (Effective Orifice Area)

Gleichartig der Gorlin-Formel bei invasiven Messungen (Formel für die Berechnung der Klappenöffnungsfläche basierend auf dem Fluss über der Klappe und den mittleren Drücken vor und hinter der Klappe) kann durch die Nutzung der Kontinuitätsgleichung auch bei der Echokardiographie das Ausmaß der Klappenstenose bestimmt werden⁸⁰. Die Öffnungsfläche wird hierbei aus der Fläche des LVOT und der prä- und postvalvulären Flussgeschwindigkeit mittels folgender Formel berechnet:

$$EOA [cm^2] = \frac{A_1 \cdot VTI_1}{VTI_2}$$

$$A_1 [cm^2] = \pi \cdot \left(\frac{LVOT}{2} \right)^2$$

A_1 = Querschnittsfläche des LVOT

VTI_1 = Velocity Time Integral im LVOT

VTI_2 = Velocity Time Integral über der Aortenklappe

6. EOAI (Effective Orifice Area Index)

Da der transvalvuläre Druckgradient mit dem HZV und der Klappenöffnungsfläche zusammenhängt und das HZV in Ruhe in Korrelation mit der BSA der Patienten

steht, ermöglicht der EOAI als Verhältnis von EOA zu BSA eine Aussage über ein eventuelles PPM (Patient-Prosthesis-Mismatch)⁸¹ und wurde wie folgt berechnet:

$$\text{EOAI} \left[\frac{\text{cm}^2}{\text{m}^2} \right] = \frac{\text{EOA}}{\text{BSA}}$$

7. SV (Schlagvolumen)

$$\text{SV} [\text{cm}^3] = \left(\frac{\text{LVOT}}{2} \right)^2 \cdot \text{VTI}_1$$

8. HZV (Herz-Zeit-Volumen)

$$\text{HZV} \left[\frac{\text{cm}^3}{\text{min}} \right] = \text{SV} \cdot \text{HF}$$

$$\text{HF} \left[\frac{\text{Herzaktionen}}{\text{min}} \right] = \text{Herzfrequenz}$$

9. Herz-Index

$$\text{Herz-Index} \left[\frac{\text{L}}{\text{min}} \right] / [\text{m}^2] = \frac{\text{HZV}}{\text{BSA}}$$

10. Transvalvular Velocity Ratio

Die Berechnung der Ratio von VTI_1 und VTI_2 stellt eine Möglichkeit dar, die gemessene Variable des LVOT und daher eine potentielle Quelle für Ungenauigkeiten bei der Berechnung der effektiven Klappenöffnungsfläche aus der Gleichung zu entfernen. Der Index ist somit ebenfalls Ausdruck der EOA und kann daher ergänzend zu der Interpretation der hämodynamischen Parameter herangezogen werden.

$$\text{Velocity Ratio} = \frac{\text{VTI}_1}{\text{VTI}_2}$$

11. τ als Zeitkonstante der Erholung

τ ist definiert als die Zeit in der sich δp um $\frac{1}{e}$ reduziert hat. Für $\delta p\tau$ gilt:

$$\delta p\tau = \delta p_0 \cdot e^{-\frac{1}{\tau}}$$

Nach Umwandlung errechnet sich τ nach folgender Formel:

$$\tau = \frac{1}{\ln dp_0 - \ln dp\tau}$$

δp_0 = Druckgradient bei maximaler Belastung

$\delta p\tau$ = Druckgradient in Ruhe

2.5. Statistische Auswertung

Um die erhobenen Daten übersichtlich zu erfassen und korrekt auswerten zu können, wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel angewandt. Selbiges diente der Berechnung der in dieser Arbeit dargestellten hämodynamischen Parameter, statistischen Daten wie Mittelwerten und Median sowie der Erstellung von Graphiken.

Kategorische Daten wurden in Form von ganzen Zahlen und relativen Häufigkeiten dargestellt. Des Weiteren wurden kontinuierliche Daten als Mittelwert angegeben. Die Vergleiche der Gruppen wurden je nach Art und Verteilung der untersuchten Variablen unter Anwendung des t-Tests oder des Mann-Whitney U-Test-Verfahrens durchgeführt. So wurde ersterer bei normalverteilten und letzterer bei nicht normalverteilten Variablen eingesetzt. Darüber hinaus wurde bei allen Tests der p-Wert berechnet und bei p-Werten $< 0,05$ als signifikant angesehen. Die Bonferroni-Korrektur diente dem Zwecke der Neutralisierung der Alphafehler-Kumulation bei multiplen Vergleichen der untersuchten Gruppen.

Die statistische Auswertung sowie die Anfertigung der Graphiken zu δp , VR und EOAI erfolgte unter Verwendung des Programms R Version 3.3.0 (R Core Team (2015) R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

3. Ergebnisse

3.1. Basisdaten

In allen 3 Vergleichsgruppen Perimount Magna Ease, SJM Trifecta und der Kontrollgruppe wurden in Ruhe, während der jeweiligen Belastungsstufen sowie während der anschließenden Erholungsphase HF, RR, V_{1max} , V_{2max} , V_{1mean} , V_{2mean} , $LVET_1$, $LVET_2$, P_{1max} , P_{2max} , P_{1mean} , P_{2mean} und VTI_1 sowie VTI_2 , wie in Abschnitt 2.3.2. beschrieben, gemessen. Die mit dem Index 1 bezeichneten Werte stellen hierbei die mit Hilfe des PW-Dopplers ermittelten, und die mit dem Index 2 gekennzeichneten, die unter Einsatz des CW-Dopplers gemessenen Werte dar.

	PW								CW						
	HF	RR	V_{1max} [m/s]	V_{1mean} [m/s]	$LVET_1$ [ms]	P_{1max} [mmHg]	P_{1mean} [mmHg]	VTI_1 [cm]	V_{2max} [m/s]	V_{2mean} [m/s]	$LVET_2$ [ms]	P_{2max} [mmHg]	P_{2mean} [mmHg]	VTI_2 [cm]	
<i>Ruhe</i>	59	115/ 75	0,88	0,6	356	3,7	1,7	22	1,86	1,25	348	13,9	7,3	44,7	
25 Watt	69	135/ 80	0,85	0,6	354	3,1	1,6	21,9	2,1	1,46	342	17,7	9,8	53	
50 Watt	83	140/ 80	0,83	0,59	348	2,9	1,5	22	2,13	1,48	338	18,2	10,2	54,3	
75 Watt	85	140/ 80	0,79	0,61	351	2,5	1,3	22,3	2,22	1,53	336	19,6	10,8	52,3	
100 Watt	80	145/ 80	0,73	0,58	342	2,3	1,1	21,9	2,22	1,52	331	19,6	10,4	49,8	
<i>E1</i>	72	130/ 80	0,76	0,58	348	2,3	1,5	20,3	2,44	1,65	332	23,8	12,9	57,3	
<i>E2</i>	66	125/ 80	0,91	0,6	345	2,9	1,7	21,3	2,34	1,52	336	21,9	11,6	54,3	
<i>E3</i>	65	120/ 80	0,85	0,57	347	2,9	1,5	22,5	2,33	1,49	333	21,7	10,8	55,9	
<i>E4</i>	61	120/ 75	0,91	0,52	344	3,1	1,6	22,8	2,16	1,45	338	18,6	9,8	49,3	
<i>E5</i>	61	120/ 75	0,84	0,58	342	3,1	1,5	21	2,09	1,44	333	16,7	9,3	48,2	
<i>E6</i>	61	120/ 75	0,88	0,6	351	3	1,6	21,9	2,15	1,45	342	15,3	9,4	48,8	
<i>E7</i>	63	120/ 75	0,92	0,64	352	2,5	1,5	20	2	1,35	340	14,4	8,7	45,3	
<i>E8</i>	62	120/ 75	0,83	0,68	358	2,8	1,6	20,5	2,05	1,37	345	14,2	8,3	46,1	
<i>E9</i>	63	115/ 75	0,79	0,59	352	2,5	1,6	21,3	1,94	1,29	345	14,9	8,5	45,2	
<i>E10</i>	64	120/ 75	0,76	0,55	349	2,3	1,5	19,4	1,91	1,31	342	14,5	7,9	44,3	

Tab. 6: Exemplarische Darstellung der ermittelten Messungen eines Patienten der Perimount Magna Ease Gruppe

Aus diesen Messwerten wurden nach Abschluss der Untersuchungsreihe die hämodynamischen Parameter, wie unter Abschnitt 2.4. ausgeführt, berechnet und anschließend graphisch dargestellt (siehe Abb. 9 bis 19).

Darüber hinaus waren weitere Basisdaten für die Ermittlung der Ergebnisse und deren korrekte Auswertung im Kontext der unterschiedlichen Patientencharakteristika, welche bei in vivo Studien in der Ergebnisanalyse berücksichtigt werden müssen, erforderlich.

So diene die errechnete BSA nicht nur als einzusetzende Variable bei der Berechnung des EOAI und des Herz-Index, sondern zeigt aufgrund der geringen Differenz der Mittelwerte in den Vergleichsgruppen, dass dieser Parameter kaum für die Unterschiede der hämodynamischen Parameter verantwortlich gemacht werden kann.

Mittelwerte der präoperativen Basisdaten			
	SJM Trifecta	Perimount Magna Ease	Kontrollgruppe
Alter bei Operation (Jahre)	71 +/- 10	65 +/- 27	39,0 +/- 9
Zeit zwischen Operation und Echokardiographie unter Belastung (Monate)	11 +/- 42	30 +/- 39	
Body Surface Area (m²)	1,85 +/- 0,21	1,90 +/- 0,31	1,88 +/- 0,18
Body Mass Index (kg/m²)	26,72 +/- 8,28	26,63 +/- 8,97	24,1 +/- 2,8
New York Heart Association Classification	2,66	2,95	
Druckgradient über der Aortenklappe			
ΔPmax (mmHg)	62,79 +/- 40,21	64,07 +/- 36,27	5,41 +/- 1,71
ΔPmean (mmHg)	40,54 +/- 29,46	42,96 +/- 28,15	3,03 +/- 0,91
Linksventrikuläre Ejection Fraction (%)	60,82 +/- 18,18	60,61 +/- 35,61	70,60 +/- 5,78

Tab. 7: Mittelwerte der präoperativen Basisdaten der SJM Trifecta-, Perimount Magna Ease- und der Kontrollgruppe im Vergleich

Betrachtet man dagegen die Altersverteilung der Gruppen, so fällt auf, dass die Probanden der gesunden Kontrollgruppe mit 39,0 (+/- 9) Jahren ein wesentlich geringeres Lebensalter als die Gruppen der operativ versorgten Patienten aufwiesen. Das Alter der Magna Ease- mit 65 (+/- 27) Jahren und der Trifecta-

Patienten mit 71 (+/- 10) Jahren war bei Operation dagegen vergleichbar und näherte sich durch den im Mittel längeren Zeitraum zwischen Operation und Teilnahme des Magna Ease Kollektivs an der Studie hinsichtlich des Alters bei Ergometrie noch weiter aneinander an (siehe Tab. 7).

Nahezu kein Unterschied bestand bezüglich des durchschnittlichen BMI, der in allen drei Kollektiven fast identisch war. Ähnlich verhielt es sich mit der Verteilung der Geschlechter die in allen Gruppen je ca. die Hälfte der Probanden ausmachten (Trifecta m/w 51,2%/48,8%; Magna Ease m/w 47,6%/52,4%; Kontrollgruppe m/w 56%/44%).

Bei einer präoperativ mittleren Einteilung nach NYHA von II-III (Trifecta 2,66, Magna Ease 2,96) in den beiden therapierten Gruppen zeigten sich die Teilnehmer beider Kollektive postoperativ zum Untersuchungszeitpunkt körperlich ähnlich belastbar. So war es allen möglich selbstständig anzureisen und sich der Fahrrad-Ergometrie zu unterziehen. Als limitierender Faktor fungierte bei fast allen Patienten die muskuläre Ermüdung aufgrund der für viele ungewohnten Belastung der Beinmuskulatur.

Auch die präoperativen Druckgradienten waren in den beiden bioprothetisch versorgten Gruppen vergleichbar (siehe Tab. 7).

Hinsichtlich der perioperativen Basisdaten der Patienten ergibt sich im Hinblick auf die Auswertung der hämodynamischen Werte eine besondere Relevanz der implantierten Klappengröße bei den verglichenen Fabrikaten. Die Sichtung der Operationsprotokolle ergab jedoch eine vergleichbare durchschnittliche Klappengröße von 22,1 im Trifecta sowie von 22,5 im Magna Ease Kollektiv (genaue Auflistung der implantierten Größen und deren Anzahl siehe Tab. 5). In beiden Gruppen fand sich hier das mit Größe 21 gekennzeichnete Modell als die am häufigsten eingesetzte Prothese.

Darüber hinaus ergab der direkte Vergleich der Werte der Klappengröße mit denen der BSA, dass deren Verhältnis in den beiden Kollektiven nahezu gleich ausfiel. So stellte sich, wie bereits ausgeführt, die mittlere Klappengröße in der Magna Ease- verglichen mit der Trifecta-Gruppe als unwesentlich höher heraus, was auch hinsichtlich der Betrachtung der BSA ersteren Kollektivs mit einem

durchschnittlichen Wert von 1,90 (+/- 0,31) im Vergleich zu der BSA der Trifecta Gruppe, bei welcher dieser 1,85 (+/- 0,21) betrug, der Fall war.

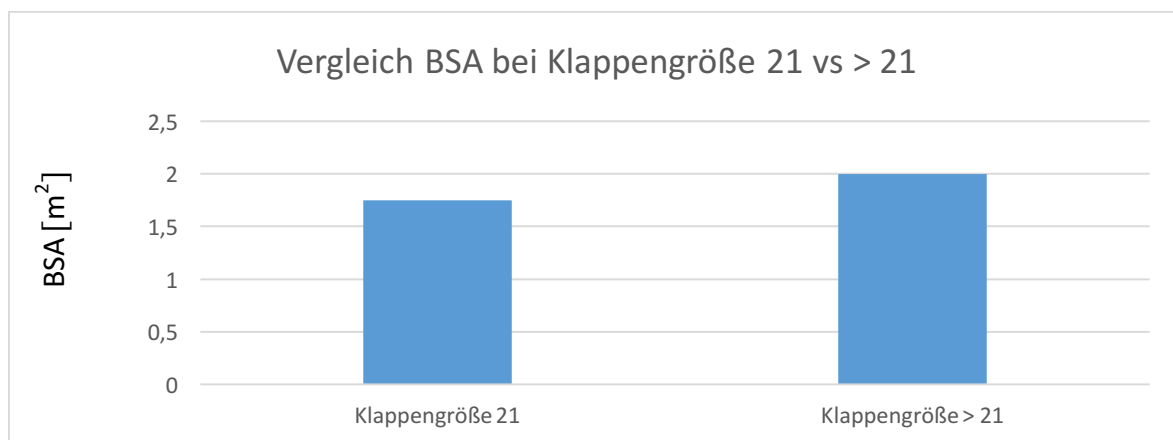


Abb. 8: Vergleich der mittleren BSA bei Probanden mit implantierter Klappengröße 21 und Klappengröße > 21 (SJM Trifecta und Perimount Magna Ease eingeschlossen)

Ferner zeigte sich, dass die Probanden, die eine größere BSA aufwiesen im Durchschnitt mittels einer größeren Prothese therapiert worden waren (siehe Abb. 8)

Mittelwerte der Basisdaten		
	SJM Trifecta	Perimount Magna Ease
Klappengröße (mm)	22,1	22,5
Body surface area (m²)	1,85 +/- 0,21	1,90 +/- 0,31
Perfusion time (min)	137 +/- 66	142 +/- 142
Cross-clamp time (min)	109 +/- 57	118 +/- 136

Tab. 8: Mittelwerte perioperativer Basisdaten: Klappengröße und BSA der SJM Trifecta- und der Perimount Magna Ease Gruppe im Vergleich

Der Vergleich in puncto der auf dem HLM Protokoll dokumentierten Durchblutungsbeziehungsweise Abklemmzeiten und derer errechneter Mittelwerte ergab sich eine etwas längere Abklemmzeit während der Magna Ease Eingriffe (siehe Tab. 8).

Der Anteil an Patienten die ausschließlich den Eingriff an der Aortenklappe erhielten, war im Kollektiv der Magna Ease Patienten mit einem Anteil von 47,6% (19% n= 4 dieser Gruppe erhielten mehrere zusätzliche operative Maßnahmen) geringgradig höher als bei dem der Trifecta Patienten mit 41,5% (22% n=9 dieser

Gruppe erhielten mehrere zusätzliche operative Maßnahmen) (siehe Tab. 5). Daher ist ein größerer Umfang an perioperativen Prozeduren als Begründung für den längeren Einsatz der HLM im Durchschnitt der Magna Ease Patienten auszuschließen.

Ferner waren auch bezüglich der Anzahl der Komorbiditäten keine auffälligen Unterschiede der beiden behandelten Gruppen vorhanden. So wiesen nur ein Proband der Magna Ease (4,8%) und fünf Probanden (12,2 %) der Trifecta Gruppe keine zusätzlichen Erkrankungen auf. Einige litten dagegen unter mehreren gesundheitlichen Beeinträchtigungen, die als Risikofaktoren für eine Aortenklappenstenose⁸², welche den Risiken für eine Atherosklerose ähneln⁸³, anzusehen sind. Die Anamnese der gesunden Kontrollgruppe war definitionsgemäß leer.

Im Zuge der Untersuchung, so auch vor dem Beginn der Belastung, wurden zudem weitere Basisdaten (wie in 2.3.2. beschrieben) gemessen, welche der Berechnung der hämodynamischen Daten dienen. Da diese bei der Aufzeichnung, während derer die Patienten sich im Zustand der körperlichen Ruhe befanden und dabei nahezu beliebig zur Verfügung stehender Messzeit die größte und verlässlichste Aussagekraft aller gemessenen Daten aufweisen, wurden sie gesondert in Tab. 9 aufgeführt.

Postoperativ echokardiographisch ermittelte Daten vor der Belastung		
	SJM Trifecta	Perimount Magna Ease
LVOT (mm)	19,09 +/- 3,11	19,08 +/- 3,92
V _{1mean} in Ruhe	0,73 +/- 0,36	0,66 +/- 0,28
V _{2mean} in Ruhe	1,59 +/- 0,71	1,73 +/- 0,83
VTI ₁ in Ruhe	24,63 +/- 9,30	23,17 +/- 11,23
VTI ₂ in Ruhe	50,21 +/- 15,35	56,70 +/- 33,90

Tab. 9: Postoperativ echokardiographisch ermittelte Daten vor der Belastung der SJM Trifecta- und der Perimount Magna Ease Gruppe im Vergleich

Hier zeigt sich, dass der LVOT in beiden Gruppen nahezu identisch war, wohingegen sich die Werte für VTI₁ und insbesondere VTI₂ unterschieden. Somit lässt sich bei Kenntnis der Formeln (siehe Abschnitt 2.4.5. und 2.4.6.) bereits aus den Ruhewerten eine Tendenz für die in Abschnitt 3.4. dargestellten, sich zwischen

den Gruppen stark unterscheidenden, errechneten Werte für die Klappenöffnungsflächen, die auch während der weiteren Untersuchungsphasen bestehen blieben, ableiten.

3.2. Blutdruck während der Belastungsstufen

Der mittlere Blutdruck beider operativ therapierter Gruppen stieg bei jeder Erhöhung der Belastung von 25, über 50 und 75 bis 100 Watt an und erreichte bei maximaler Belastung seinen Höchstwert. Dies galt sowohl für die systolischen als auch für die diastolischen Messwerte.

Während der darauf folgenden Erholungsphase sanken die mittleren systolischen und diastolischen Drücke bis auf eine geringe Abweichung in der Magna Ease Gruppe in r6 (siehe Abb. 8) kontinuierlich und unterschritten in beiden Kollektiven bereits nach der 4. Erholungsminute ihr Ausgangsniveau.

Der systolische Blutdruck der Magna Ease Patienten zeigte sich hierbei im Mittel um 9,5 mmHg höher als dies in der Trifecta Gruppe der Fall war. Hinsichtlich des diastolischen Druckes wurde eine gleichsinnige mittlere Differenz von 7,2 mmHg gemessen.

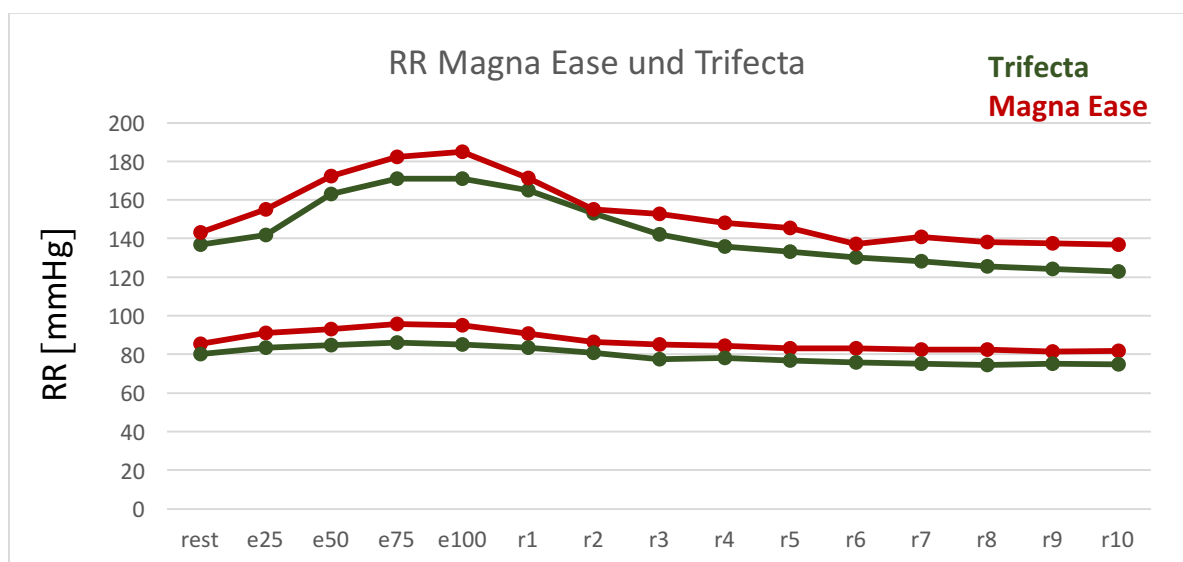


Abb. 9: Darstellung des mittleren Blutdrucks der SJM Trifecta und der Perimount Magna Ease Gruppe in Ruhe (rest), bei Belastung (e25 bis e100) und während der Erholungsphase (r1 bis r10). Oberer Abschnitt der Abbildung: systolische Werte; unterer Abschnitt der Abbildung: diastolische Werte

3.3. Hämodynamik in Ruhe, während der Belastung und in der Erholungsphase: Mittlerer Druckgradient (δp_{mean})

Der mittlere Druckgradient aller 3 Gruppen stieg bei jeder Erhöhung der Belastung von 25, über 50 und 75 bis 100 Watt an.

Auffällig zeigte sich ein bereits vor der Belastung signifikant ($p = 0,001$) erhöhter mittlerer Druckgradient bei den Probanden des Magna Ease Kollektivs im Vergleich zu den ebenfalls bioprothetisch versorgten Patienten der Trifecta Gruppe. Dieser war bereits während der Messung in Ruhe zu beobachten, stieg bis zu der Belastungsstufe von 75 W vergleichbar an und erfuhr dann im Verhältnis zu den Vergleichsgruppen bei 100 W eine Vergrößerung des Abstandes zu den Werten der anderen Gruppen (siehe. Tab. 10). Die gesunde Kontrollgruppe, welche nach wie vor über die nativen Aortenklappen verfügte, wies dagegen von der Ruhephase über sämtliche Belastungsstufen einen signifikant geringeren Druckgradienten als die Patienten des operierten Kollektivs auf.

Hämodynamische Werte der drei Vergleichsgruppen: δp_{mean} [mmHg] in Ruhe, bei Belastung und in der Erholungsphase															
Gruppe	Ruhe	B25	B50	B75	B100	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10
SJM Trifecta	7,67	8,75	9,63	11,17	11,88	11,66	10,92	10,45	10,31	9,79	9,63	8,89	8,58	8,33	8,50
Perimount Magna Ease	11,22	12,98	15,54	16,42	21,51	17,64	17,81	17,38	15,93	16,06	14,84	13,73	13,73	13,88	12,39
Kontrollgruppe	3,03	3,57	4,22	4,86	6,05	5,61	4,49	3,85	3,39	3,34	3,12	2,96	2,79	2,81	2,79

Tab. 10: Mittelwerte der δp_{mean} [mmHg] Werte der Vergleichsgruppen in Ruhe, unter Belastung (B25 = 25 Watt Belastung bis B100 = 100 Watt Belastung), und während der Erholungsphase (E1 = Ende der 1. Minute der Erholung bis E10 = Ende der 10. Minute der Erholung)

Zum Zeitpunkt der maximalen Belastung, welche je nach Patient bei 50 bis 100 Watt erreicht wurde (siehe Abschnitt 2.3.1.), wiesen die Probanden aller 3 Vergleichsgruppen im Mittel, verglichen mit der Ruhephase und der Zeit nach der 10. Erholungsminute, ihren höchsten Druckgradienten auf.

δp_{mean} [mmHg]	SJM Trifecta	Perimount Magna Ease	Kontrolle
Ruhe	7,67	11,22	3,03
maximale Belastung	10,68	17,37	6,05
10. Erholungsminute	8,50	12,39	2,79

Tab. 11: Vergleich der Mittelwerte des Druckgradienten (δp) aller 3 Gruppen zu den Zeitpunkten: Ruhe, maximale Belastung (individuell bei 50 W, 75 W oder 100 W) und nach der 10. Erholungsminute

Dies spiegelt zwar das durchschnittliche Verhalten des δp wieder, lässt jedoch die Beobachtung außer Acht, dass sich bei 17 der 21 Magna Ease, bei 31 der 41 Trifecta Patienten sowie bei 9 der 25 gesunden Probanden ein Anstieg des Druckgradienten zu Beginn der Erholungsphase zeigte. Da sich diese Erhöhung aber je nach Proband individuell bei der Messung nach der ersten, zweiten oder dritten Minute erkennen ließ, schlägt sich diese Auffälligkeit nur bei Betrachtung der hämodynamischen Werte der einzelnen Teilnehmer nieder. Betrachtet man dagegen die Mittelwerte, tritt die Steigerung des Druckgradienten nach Abschluss der Ergometrie aufgrund des erwähnten individuellen Zeitpunkts der Drucksteigerung lediglich bei dem Messpunkt nach der zweiten Erholungsminute im Magna Ease Kollektiv in Erscheinung (siehe Tab.10 E2).

In der Erholungsphase kam es in allen drei Gruppen zu einem Abfall von δp , wobei ausschließlich bei den Probanden der gesunden Kontrollgruppe im Mittel wieder das Ausgangsniveau erreicht wurde und, abgeleitet von den δp -Werten, der volle Umfang der Erholung im Durchschnitt bereits nach 6 Minuten gegeben war. Nach 10 Minuten hatten bis auf 7 Teilnehmer alle Probanden dieser Gruppe ihren Ruhewert wiedererlangt oder gar unterschritten.

Dies war weder in der Magna Ease noch in der Trifecta Gruppe der Fall wo selbst am Ende der untersuchten Erholungsphase noch ein über das Ausgangsniveau

erhöhter δp - Wert bestand und somit nicht das volle Maß der Erholung erreicht werden konnte (siehe Abb. 10).

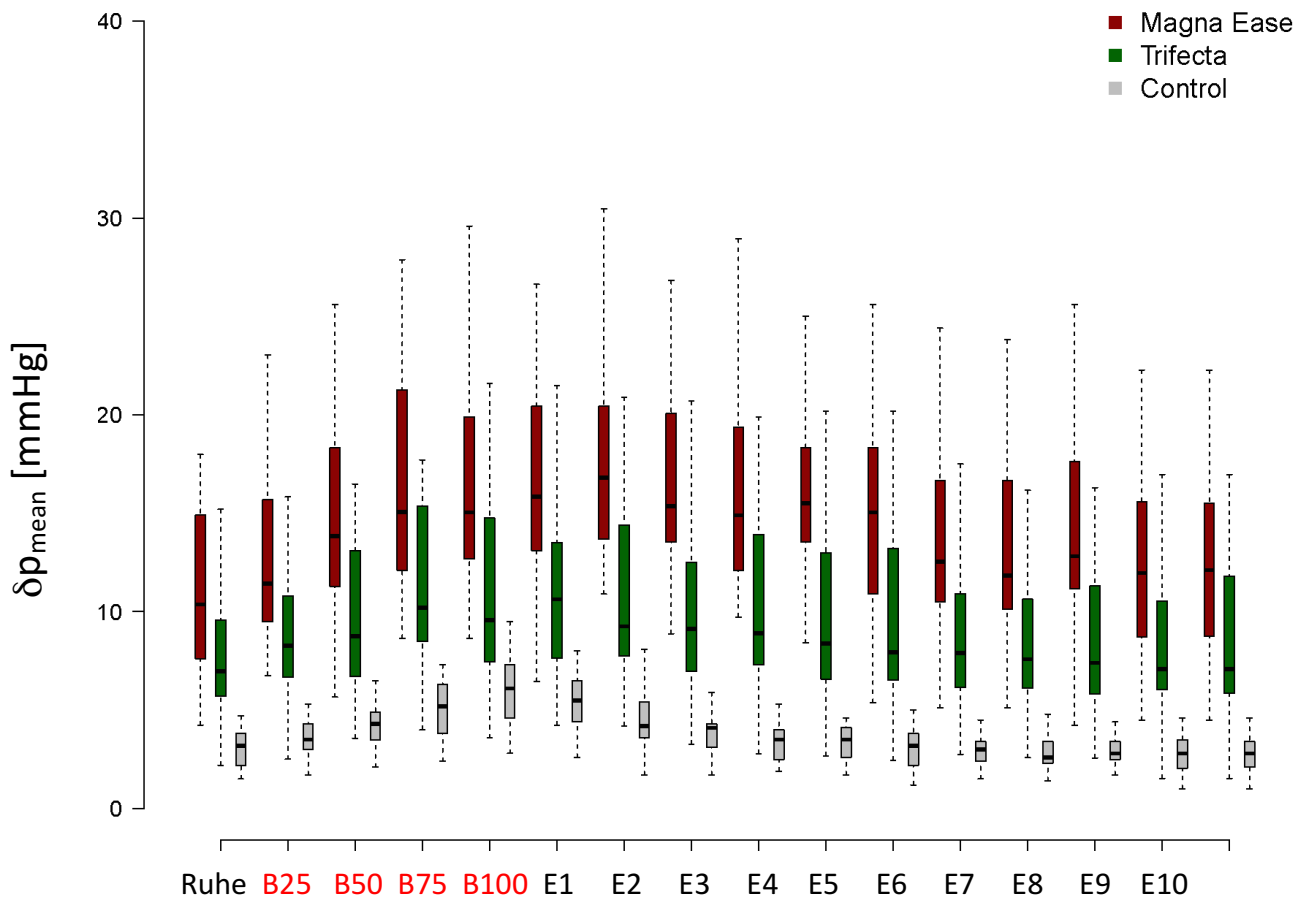


Abb. 10: Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe in Ruhe, bei Belastung und während der jeweiligen Minuten der Erholungsphase im Vergleich Magna Ease, Trifecta und Kontrollgruppe

Da unbekannt ist, nach wie vielen Minuten die volle Regeneration hinsichtlich des δp -Wertes erreicht worden wäre, lässt sich dies in Form der Zeitkonstante der Relaxation τ darstellen (Formel siehe: Abschnitt 2.4.11.) Nach 1τ wurden hierbei jeweils $2/3$ der Erholung erreicht. Nach 2τ wiederum $2/3$ der dann noch ausstehenden Erholung, usw. Die Ermittlung dieser dimensionslosen Zeitkonstante ermöglicht, ohne die absolute Regeneration des δp - Wertes bzw. des V_{mean} , welcher zu dessen Berechnung benötigt wird, metrisch zu verfolgen, eine relative Aussage über die noch ausstehende Relaxationszeit zu tätigen.

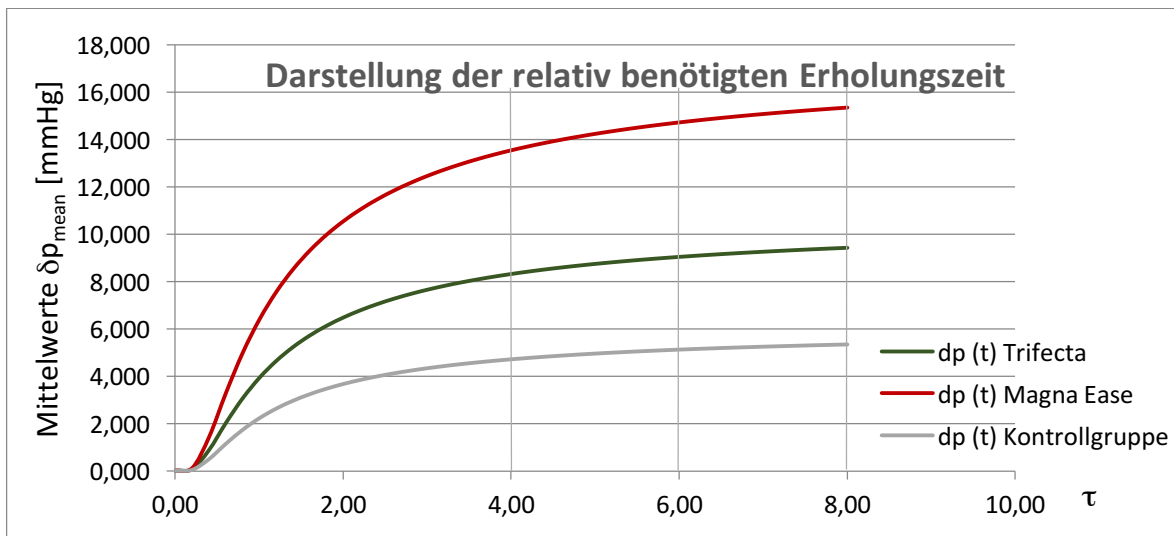


Abb. 11: Darstellung der relativ für die Wiedererlangung der Ruhesituation benötigten Zeit mittels τ als Maß der Erholung. 1τ entspricht hierbei $1/e$. Je früher die Kurve parallel zu der X-Achse verläuft, desto schneller wäre das volle Maß der Erholung erreicht worden. Vergleich Trifecta, Magna Ease und Kontrollgruppe.

Aus der Darstellung geht hervor, dass die gesunde Kontrollgruppe am schnellsten dazu in der Lage war den Zustand der Erholung wiederzuerlangen, da an dem Verlauf der Kurve bereits bei 4τ kaum noch eine Änderung zu erkennen ist. Die mit der Trifecta Klappe versorgten Patienten benötigen hierfür, ersichtlich aus dem steileren Kurvenverläufen und der annähernden Parallelität ab 6τ länger. Bei den Magna Ease Patienten findet sich die steilste Kurve, welche erst bei 8τ horizontal verläuft woraus zu entnehmen ist, dass relativ zu den anderen Gruppen, erst zu einem späteren Zeitpunkt nahezu kaum noch eine Änderung des Spannungszustandes und daher die vollständige Erholung wiedererlangt worden wäre. Diese Probanden hätten somit bei orientierender Quantifizierung der Erholung anhand des Druckgradienten die längste Zeit hinsichtlich der Wiedererlangung des Ruhezustandes benötigt.

Im Zuge eines Vergleichs der δp -Werte der mittels einer Magna Ease Prothese der Größe 21 therapierten Patienten mit den Patienten, denen eine größere Klappe implantiert worden war (23, 25 oder 27 siehe Tab. 5) zeigt sich ferner, dass der mittlere δp -Wert in Ruhe bei den gegenübergestellten Gruppen nahezu gleich war.

Bei maximaler Belastung entwickelte sich über den Prothesen der Größe 21 jedoch ein höherer Druckgradient als über den größeren Klappen (siehe Abb.12).

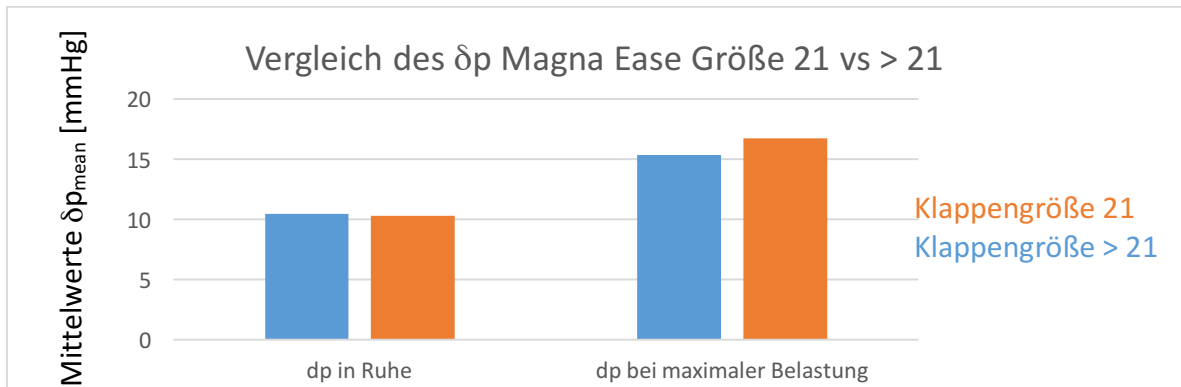


Abb. 12: Vergleich der Mittelwerte des δp_{mean} in Ruhe und bei maximaler Belastung der Klappengröße 21 mit den Klappengrößen > 21 der Magna Ease Gruppe

Des Weiteren ergab sich eine Auffälligkeit hinsichtlich des Vergleichs der δp -Werte der 9 mittels einer Trifecta Prothese therapierten Patienten der aktuellen Studie, mit den 32 Patienten der Vorgängerstudie (siehe Abschnitt 2.1.). So fällt auf, dass die Messungen des δp in der aktuellen Studie (Zeitraum zwischen OP und Nachuntersuchung 33,6 (+/- 20,4) Monate) in Ruhe, wie auch bei maximaler Belastung höher als in der älteren Untersuchung (Zeitraum zwischen OP und Nachuntersuchung 5 (+/- 2) Monate) ausfielen (siehe Abb.13).

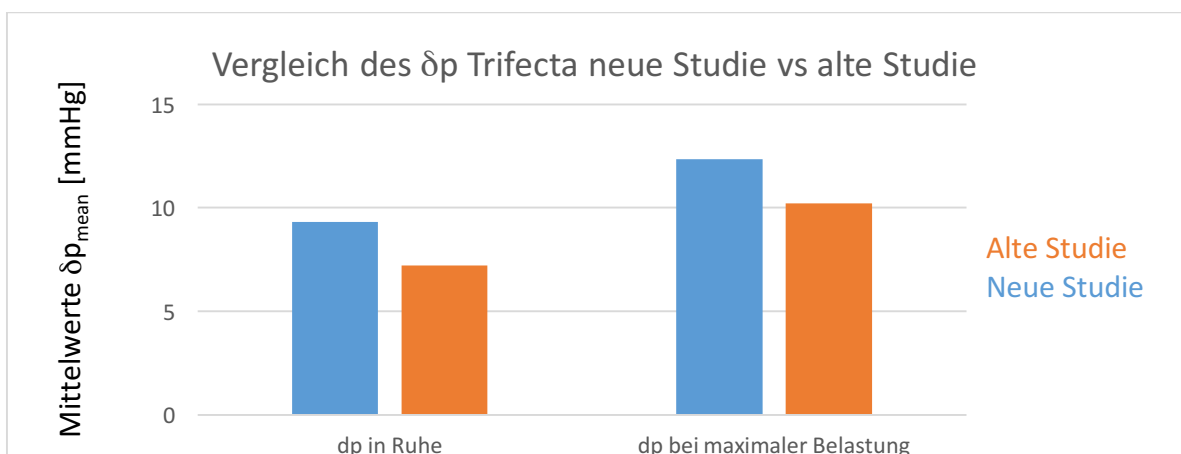


Abb. 13: Vergleich der Mittelwerte des δp_{mean} in Ruhe und bei maximaler Belastung der SJM Trifecta Patienten der neuen Studie mit den SJM Trifecta Patienten der alten Studie (siehe Abschnitt 2.1.)

3.4. Hämodynamik in Ruhe, während der Belastung und in der Erholungsphase: Widerstand über der Aortenklappe (VR)

Der Widerstand über der Aortenklappe aller 3 Gruppen erhöhte sich im Zuge der Steigerung der Belastung von 25, über 50 und 75 bis 100 Watt in der Trifecta sowie in der Kontrollgruppe im Mittel.

Der Ruhewert wurde allerdings lediglich im Laufe der Erholungsphase im Kollektiv der gesunden Kontrollgruppe wieder erreicht. In den Gruppen des biologischen Klappenersatzes fiel ähnlich dem δp auch der VR verglichen mit der Kontrollgruppe höher aus. Auch hier fand sich in der Gruppe der Trifecta Patienten ein signifikant ($p = 0,006$) höherer VR-Wert als bei den nativen Klappen. Darüber hinaus wurden der Ruhewiderstand und somit die maximale Erholung auch nach der 10. Minute im Mittel nicht erreicht. Betrachtet man die Patienten jedoch individuell, so wiesen 43,9% ($n=18$) dieser Probanden nach dem Ende der Untersuchung einen Druckgradienten entsprechend dessen bei Beginn oder niedriger auf.

Hämodynamische Werte der drei Vergleichsgruppen: VR [$\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$] in Ruhe, bei Belastung und in der Erholungsphase															
Gruppe	Ruhe	B25	B50	B75	B100	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10
SJM Trifecta	53,13	58,18	59,50	67,74	71,65	70,32	78,90	64,94	63,88	64,78	62,42	60,46	59,09	57,79	58,75
Perimount Magna Ease	75,59	94,00	107,24	98,80	100,68	119,71	116,33	114,55	104,70	103,14	99,80	95,32	93,61	96,14	91,93
Kontrollgruppe	19,88	20,34	22,13	23,89	26,68	26,26	24,13	22,35	20,63	19,91	20,22	19,02	19,23	19,62	18,73

Tab. 12: Mittelwerte der VR [$\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$]- Werte der Vergleichsgruppen in Ruhe, unter Belastung (B25 = 25 Watt Belastung bis B100 = 100 Watt Belastung), und während der Erholungsphase (E1 = Ende der 1. Minute der Erholung bis E10 = Ende der 10. Minute der Erholung)

Im Magna Ease Kollektiv ergaben sich auch für den Widerstand über der AoK signifikant ($p = 0,006$) höhere Werte als in den beiden anderen Gruppen. So sank

auch hier der VR nach 10 Minuten im Mittel nicht bis auf das Ruheniveau. Insgesamt erreichten oder unterschritten dieses nur 14,3% (n=3) der Patienten dieser Gruppe.

Vergleicht man lediglich die Messpunkte in Ruhe, bei maximaler Belastung (bei allen Probanden individuell zwischen 50 und 100 W) sowie nach der 10. Erholungsminute, so entsprach der Mittelwert des höchsten Widerstands in allen Gruppen dem Zeitpunkt der maximalen Belastung.

VR [dyn*s*cm-5]			
	SJM Trifecta	Perimount Magna Ease	Kontrolle
Ruhe	53,13	75,59	19,88
maximale Belastung	64,85	113,44	26,68
10. Erholungsminute	58,92	91,93	18,69

Tab. 13: Vergleich der Mittelwerte des Widerstands über der Aortenklappe (VR) aller 3 Gruppen zu den Zeitpunkten: Ruhe, maximale Belastung (individuell bei 50 W, 75 W oder 100 W) und 10. Erholungsminute

Doch schon im Zuge der Betrachtung der einzelnen Belastungsstufen zeigt sich im Kollektiv der Magna Ease Patienten der Mittelwert des maximalen VR in der Stressphase bei 50 Watt.

Widmet man sich nun einer genauen Betrachtung der Einzelwerte, fällt auf, dass der höchste Widerstand über der Aortenklappe nur bei 9 der 21 Magna Ease und bei 20 der 41 Trifecta Patienten der Phase der maximalen Belastung entsprach. In der gesunden Kontrollgruppe deckte sich das Maximum der Belastung bei 17 von 25 Probanden mit dem des VR.

Auch sank in der Kontrollgruppe der durchschnittliche Widerstand im Laufe der Erholungsphase nahezu kontinuierlich, während es bei den Trifecta Patienten in der zweiten und bei den Magna Ease Patienten im Mittel nach der ersten Erholungsminute zu dem höchsten VR-Wert kam, welcher selbst den Widerstand während der Belastung überschritt. Im Anschluss an diese Peaks in der Erholungsphase kam es jedoch auch in diesen Gruppen zu einem schrittweisen, wenn auch weniger kontinuierlichen als bei den gesunden Probanden, Abfall des Widerstandes über der AoK.

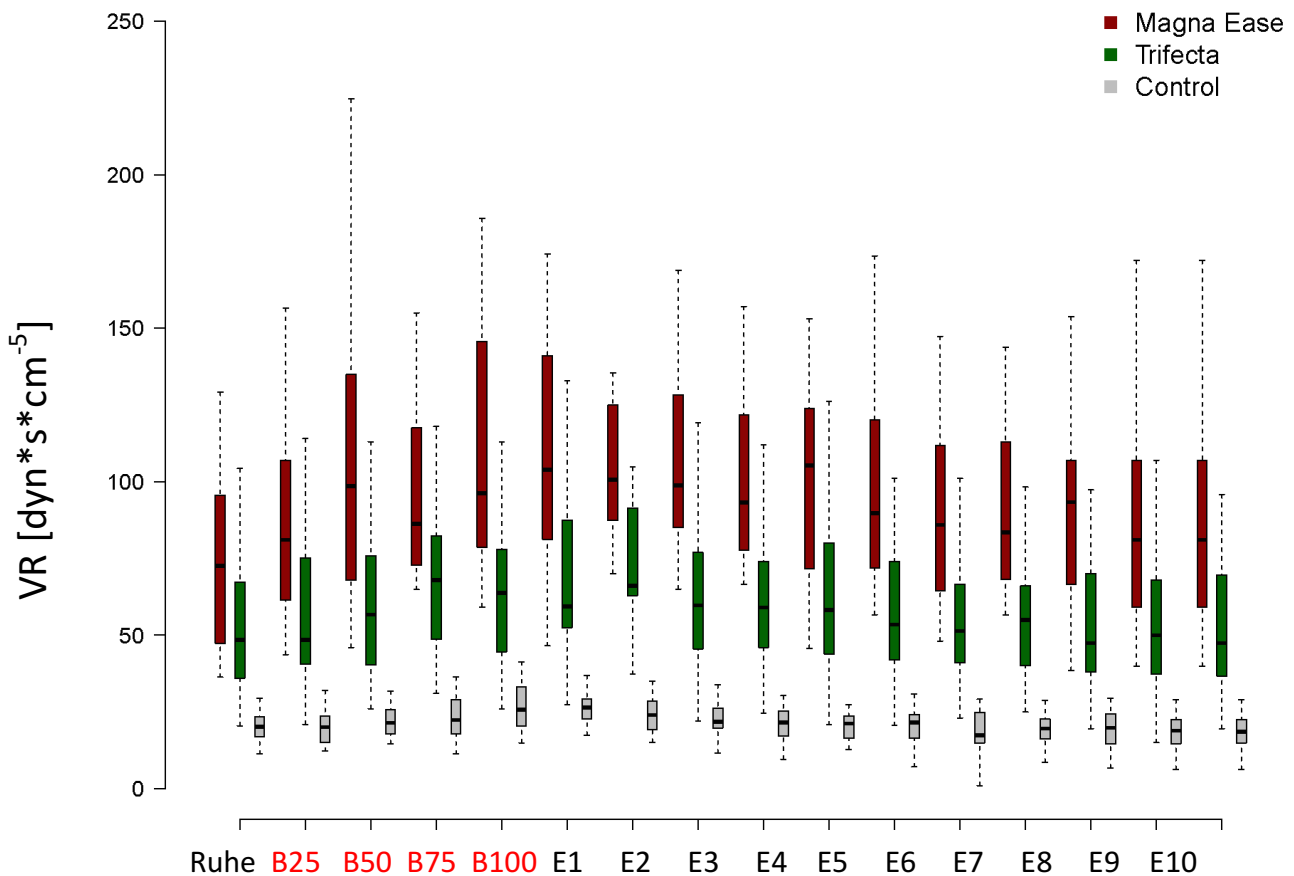


Abb. 14: Widerstand über der Aortenklappe in Ruhe, bei Belastung und während der jeweiligen Minute der Erholungsphase im Vergleich Magna Ease, Trifecta und Kontrollgruppe

Darüber hinaus macht der Blick auf die einzelnen Probanden deutlich, dass der Zeitpunkt des maximalen VR je nach Individuum stark variabel war. So erreichte dieser bei den Magna Ease Patienten zwischen der Messung bei Belastungsstufe B50 (n=3) und der 10. Erholungsminute (n=1) seinen Maximalwert, wohingegen sich dieser nur bei 3 der Probanden mit der Phase maximaler Belastung, bei 4 mit der ersten E1 und bei 6 Patienten mit der Erholungsminute E2 deckte.

Ähnlich variabel verhielt sich der maximale VR in der Gruppe der Trifecta Patienten. Hier wiesen zwei Patienten bereits in der Ruhephase den maximalen Widerstand auf. Bei anderen (n=3) erreichte dieser nach der 10. Erholungsminute seine maximale Höhe. Sieben dieser Probanden wiesen zeitgleich mit der Phase der höchsten Leistung ihren maximalen VR-Wert auf. Für die größte Gruppe der Patienten dieses Kollektivs (n=11) ist jedoch aus den Daten zu entnehmen, dass

eben dieser Widerstand über der AoK mit der Messung nach der zweiten Erholungsminute verknüpft war.

Die gesunden Probanden wiesen eine weniger gestreute Verteilung auf. So bewegten sich hier die maximalen VR-Werte zwar zwischen B50 (n=2) und E9 (n=1), jedoch fand sich bei 68% der Individuen das Stadium mit dem höchsten Widerstand bei der maximalen Belastung (n=9) oder nach der ersten Erholungsminute (n=8).

Aus diesen Ergebnissen ist insgesamt abzulesen, dass es bei gesunden, nativen Klappen zu einem relativ stetigen Anstieg des Widerstands über der AoK bei Belastung und zu einem ebenfalls gleichmäßigen Abfall in der Erholungsphase kommt, woraus sich, da in diesem Kollektiv im Mittel wie auch bei dem δp das Ruheniveau wieder erreicht wird, auch aus dem VR-Wert das Maß der Erholung ablesen lässt. So erreichten die Individuen dieser Gruppe im Mittel bereits nach der 7. Erholungsminute ihr Ruheniveau. Nach der 10. Minute hatten 72% (n=18) der Probanden den Ausgangswert entweder erreicht oder gar unterschritten.

3.5. Hämodynamik in Ruhe, während der Belastung und in der Erholungsphase: Index der effektiven Klappenöffnungsfläche (EOAI)

Ausgehend von der Ruhephase nahm der Index der effektiven Klappenöffnungsfläche im Kollektiv der gesunden Kontrollgruppe im Mittel bei jeder Steigerung der Belastung von 25, über 50 und 75 bis 100 Watt zu und verringerte sich unmittelbar nach dem Ende der körperlichen Belastung nach der ersten Erholungsminute auf den Ausgangswert. Während der verbleibenden 9 Minuten in Ruhe hielt sich der EOAI anschließend auf einem geringgradig höheren Niveau als zu Anfang (+0,04 bis +0,07).

Dieser durchschnittliche Verlauf traf jedoch lediglich bei 6 Probanden dieser Gruppe zu. Andere zeigten dagegen in Ruhe einen größeren Wert als bei Belastung und einen noch höheren nach der 10. Erholungsminute (n=3). Auch die 1.

Erholungsminute fungierte bei einzelnen Patienten als Zeitpunkt des maximalen EOAI.

Ferner verhielten sich auch der Anstieg in der Belastungs- sowie der Abfall in der Erholungsphase nicht immer gleichmäßig. Da diese individuellen Abweichungen aber geringen Ausmaßes und nicht signifikant sind, erlaubt der Verlauf der oben beschriebenen Mittelwerte bezüglich des EOAI eine zuverlässige Aussage über das physiologische Verhalten nativer AoK hinsichtlich dieses hämodynamischen Parameters.

Hämodynamische Werte der drei Vergleichsgruppen: EOAI [cm^2/m^2] in Ruhe bei Belastung und in der Erholungsphase															
Gruppe	Ruhe	B25	B50	B75	B100	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10
SJM Trifecta	0,84	0,87	0,92	0,90	0,86	0,86	0,85	0,87	0,87	0,86	0,87	0,87	0,87	0,87	0,87
Perimount Magna Ease	0,65	0,59	0,58	0,59	0,62	0,55	0,53	0,54	0,55	0,56	0,54	0,56	0,56	0,57	0,59
Kontroll- gruppe	1,36	1,45	1,46	1,49	1,53	1,36	1,35	1,40	1,40	1,40	1,42	1,42	1,41	1,40	1,43

Tab. 14: Mittelwerte der EOAI Werte der Vergleichsgruppen in Ruhe, unter **Belastung (B25 = 25 Watt Belastung bis B100 = 100 Watt Belastung)**, und während der Erholungsphase (E1 = Ende der 1. Minute der Erholung bis E10 = Ende der 10. Minute der Erholung)

Wie bereits bezüglich des δp - und des VR-Wertes wichen die Werte der biologischen Aortenklappenprothesen dagegen ebenfalls hinsichtlich des Indexes der effektiven Klappenöffnungsfläche von denen der nativen Klappen ab. Auffällig bei der Betrachtung dieses Parameters war hier ein bereits signifikant ($p = 0,001$) geringerer Ruhewert in beiden prothetisch versorgten Gruppen, welcher auch bei Belastung und in der Erholungsphase auf einem niedrigeren Level verblieb. Als zweiten hervorstechenden Aspekt lässt sich beschreiben, dass diese Signifikanz (p

= 0,001) auch bei der EOAI hinsichtlich des Vergleichs der beiden Prothesenfabrikate gegeben war.

So wichen im Magna Ease Kollektiv die Werte des EOAI wie auch die der anderen hämodynamischen Parameter (VR und δp) signifikant ($p = 0,001$) von denen der gesunden Kontrollgruppe und denen der Trifecta Gruppe ab. Klappenöffnungsfläche wie auch der Klappenöffnungsflächen-Index zeigten sich hier geringer als diejenigen der zum Vergleich stehenden bovinen Bioprothese.

Besonders auffällig ist in dieser Gruppe, dass die Patienten im Mittel in Ruhe ihren höchsten EOAI-Wert aufwiesen, der weder während der Belastungsstufen noch in der 10-minütigen Erholungsphase wieder erreicht werden konnte. Im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen bewegte sich dieser hämodynamische Parameter auf einem durchweg niedrigeren Niveau als zu Beginn der Untersuchung und erreichte auch nach dem Ende der Erholung nicht mehr die Ausgangshöhe (-0,6 bis -0,12). Dies steht im Gegensatz zu den anderen Gruppen, bei denen im Mittel nach Abschluss der Testung eine größere Öffnungsfläche als vor der Belastung zu ermitteln war (siehe Tab. 14). Der Wert nach der maximalen Watt-Leistung stellte allerdings in dieser Gruppe im Durchschnitt den zweithöchsten nach dem in Ruhe und der EOAI nach E10 entsprach, wie in der gesunden Kontrollgruppe, dem größten der Erholungsphase.

EOAI [cm^2/m^2]			
	SJM Trifecta	Perimount Magna Ease	Kontrolle
Ruhe	0,84	0,65	1,36
maximale Belastung	0,94	0,56	1,53
10. Erholungsminute	0,87	0,59	1,43

Tab. 15: Vergleich der Mittelwerte des Index der effektiven Klappenöffnungsfläche (EOAI) aller 3 Gruppen zu den Zeitpunkten: Ruhe, maximale Belastung (individuell bei 50 W, 75 W oder 100 W) und 10. Erholungsminute

Der differenziertere Blick in Form der Betrachtung der einzelnen Magna Ease Probanden gibt wieder, dass 61,9% ($n=13$) der Magna Ease Gruppe ihren maximalen EOAI- Wert in der Ruhephase aufwiesen. Des Weiteren zeigten 4 Patienten den höchsten Öffnungsindex nach Abschluss der 10. Erholungsminute

und nur 3 der Teilnehmer bei maximaler Belastung. Bei 7 Patienten dieses Kollektivs, war zum Zeitpunkt der maximalen Belastung auch der größte EOAI vorhanden.

Darüber hinaus verhielten sich, wesentlich stärker als in den beiden anderen Gruppen zu beobachten, der Anstieg und der Abfall der EOAI im Mittel sowie bei der individuellen Betrachtung der Probanden ungleichmäßig.

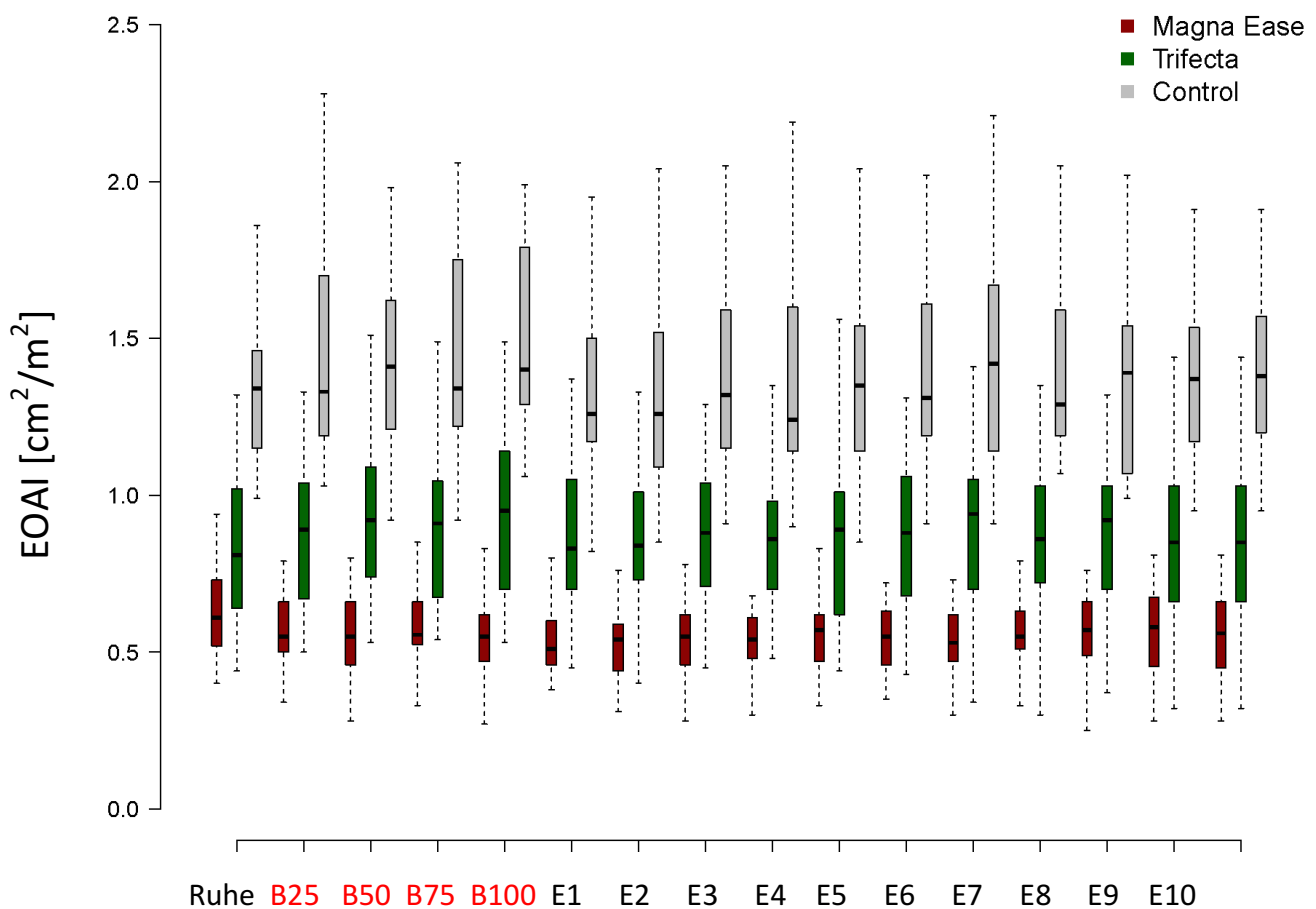


Abb. 15: Effektiver Klappenöffnungsflächen-Index der Aortenklappe in Ruhe, bei Belastung und während der jeweiligen Minuten der Erholungsphase im Vergleich Magna Ease, Trifecta und Kontrollgruppe

Wie bei den bereits beschriebenen hämodynamischen Werten befinden sich die Daten der Trifecta Prothesen daher auch in Bezug auf die Klappenöffnungsfläche näher an denen der nativen Klappen. Es zeigten sich jedoch auch Abweichungen. So erhöhte sich der Index bei den Trifecta Patienten zwar im Mittel bei Belastung, jedoch war dies nur bis B50 der Fall (siehe Tab. 14). Ab B75 sank er wieder,

erreichte jedoch nicht den Ausgangswert, sondern verblieb hier wie auch in der Kontrollgruppe auf einem höheren Niveau (0,01-0,03). Der differenziertere Blick in Form der Betrachtung der einzelnen Probanden gibt dabei wieder, dass 58,5% (n=24) der Trifecta Gruppe ihren maximalen EOAI wie der Durchschnitt der gesunden Gruppe in der Phase der maximalen Belastung aufwiesen.

Des Weiteren boten je 7 Patienten den maximalen Öffnungsindex in Ruhe oder nach Abschluss der 10. Erholungsminute. Bei weiteren 8 Patienten trat dieser Wert nach der 1. Erholungsminute auf. Auch war es bei einigen Patienten der Fall, dass sich der EOAI am Ende der Erholungsphase und bei maximaler Belastung glichen. Darüber hinaus verhielten sich weder der Anstieg bei Belastung noch der Abfall während der Erholung, wie auch in der Gruppe der nativen Klappen, gleichmäßig. So sank in der Trifecta Gruppe der EOAI im Mittel nach der 2. Erholungsminute nicht mehr und wies bei E10 auch in diesem Kollektiv ein höheres Niveau als zu Beginn auf.

Im Zuge eines ergänzenden Vergleichs der EOAI- mit den δp -Werten der jeweiligen Gruppen fällt ferner auf, dass sich in der gesunden Kontrollgruppe bei der Steigerung des Druckgradienten auch der Klappenöffnungsindex erhöhte, wobei sich im Laufe der Belastung und insbesondere in der darauffolgenden Erholungsphase das Verhältnis der Werte zu Gunsten der Öffnungsfläche veränderte.

	δp mean [mmHg]	EOAI [cm ² /m ²]	δp mean [mmHg]	EOAI [cm ² /m ²]	δp mean [mmHg]	EOAI [cm ² /m ²]
	Trifecta	Trifecta	Magna Ease	Magna Ease	Kontrolle	Kontrolle
Ruhe	7,67	0,84	11,22	0,65	3,03	1,36
maximale Belastung	10,68	0,94	17,37	0,56	6,05	1,53
10. Erholungsminute	8,51	0,87	12,41	0,59	2,79	1,43

Tab. 16: Vergleich der Mittelwerte des Druckgradienten (δp) der jeweiligen Gruppen mit dem Index der effektiven Klappenöffnungsfläche (EOAI) zu den Zeitpunkten: Ruhe, maximale Belastung und 10. Erholungsminute

Auch im Trifecta Kollektiv lässt sich ein Zusammenhang zwischen δp und EOAI erkennen. So erhöhte sich auch hier, wenn auch geringer als bei den gesunden Probanden, der Index bei steigendem Druckgradienten, wobei hier das beste Verhältnis des EOAI zum δp in der Ruhephase bestand (siehe Tab. 16).

In der Magna Ease Gruppe blieb dagegen trotz des im Mittel steigenden Druckgradienten bei Belastung eine Vergrößerung der durchschnittlichen Klappenöffnungsfläche beziehungsweise deren Index aus. Auch bei diesem Bioklappenfabrikat fand sich das beste Verhältnis zwischen δp und EOAI in der Ruhephase, welche im Zuge der meisten Studien als einziger Zeitpunkt Berücksichtigung erfuhr.

Im Zuge eines Vergleichs der EOAI-Werte der mittels einer Magna Ease Prothese der Größe 21 therapierten Patienten mit den Patienten, denen eine größere Klappe implantiert worden war (23, 25 oder 27 siehe Tab. 5) zeigt sich ferner, dass die Messung und Berechnung des mittleren Index in Ruhe bei den größeren Prothesen höhere Werte als bei den Klappen der Größe 21 ergab (siehe Abb.16). Bei maximaler Belastung manifestierte sich der Unterschied noch deutlicher.

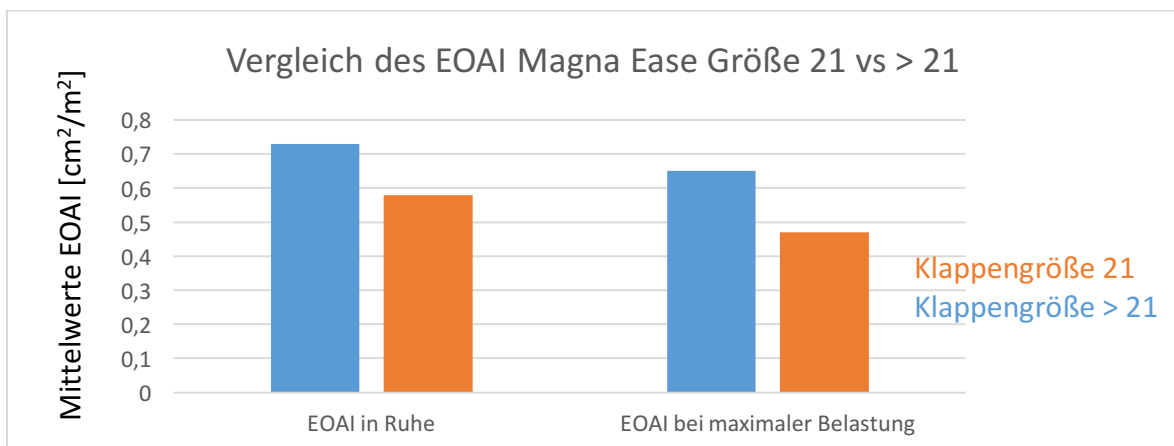


Abb. 16: Vergleich der Mittelwerte des EOAI in Ruhe und bei maximaler Belastung der Klappengröße 21 mit den Klappengrößen > 21 der Magna Ease Gruppe

Des Weiteren ergab sich eine Auffälligkeit hinsichtlich des Vergleichs der EOAI-Werte der 9 mittels einer Trifecta Prothese therapierten Patienten der aktuellen Studie, mit den 32 Patienten der Vorgängerstudie (siehe Abschnitt 2.1.). So fällt auf,

dass der EOAI in der aktuellen Studie (Zeitraum zwischen OP und Nachuntersuchung 33,6 (+/- 20,4) Monate) in Ruhe, ähnlich wie der oben beschriebene δp -Wert der beiden Gruppen als nahezu gleich imponiert, während sich bei maximaler Belastung ein deutlich höherer Index bei den Patienten der älteren Untersuchung (Zeitraum zwischen OP und Nachuntersuchung 5 (+/- 2) Monate) zeigt (siehe Abb.17).

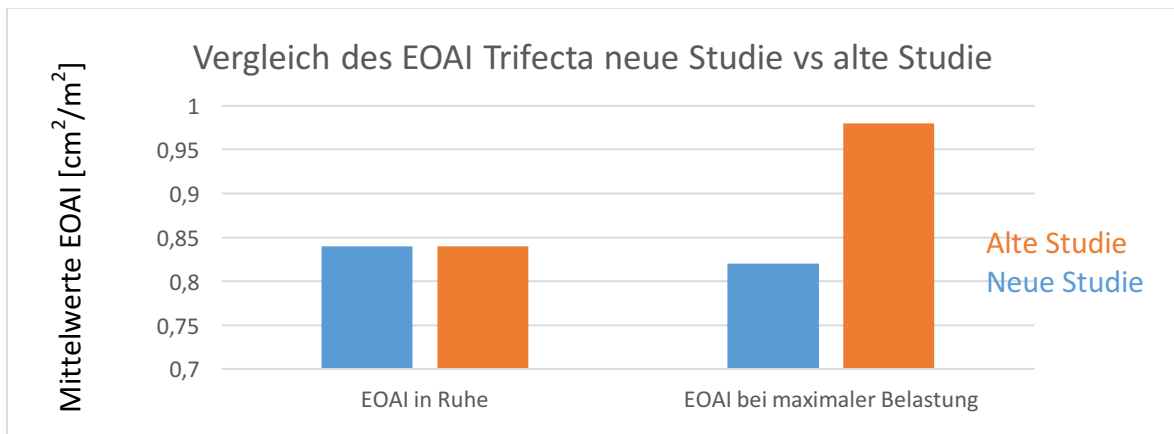


Abb. 17: Vergleich der Mittelwerte des EOAI in Ruhe und bei maximaler Belastung der SJM Trifecta Patienten der neuen Studie mit den SJM Trifecta Patienten der alten Studie (siehe Abschnitt 2.1.)

3.6. Hämodynamik in Ruhe, während der Belastung und in der Erholungsphase: Transvalvuläre Velocity Ratio (VTI_1/VTI_2)

Der Quotient aus dem Fluss-Zeit-Integral im LVOT (VTI_1) und dem Fluss-Zeit-Integral über der Aortenklappe (VTI_2) kann als weiterer Ausdruck der EOA unter Ausschluss einer möglichen Fehlerquelle, hervorgerufen durch eine ungenaue Messung des LVOT (siehe Formel 2.4.10.) ergänzend zu der Interpretation der hämodynamischen Parameter herangezogen werden.

Mit Hilfe der Berechnung der Transvalvulären Velocity Ratio lassen sich die Ergebnisse für die EOA beziehungsweise für den EOAI stützen. Auch hier stellen sich die Werte der mittels der Implantation einer Trifecta Prothese therapierten Patienten im Durchschnitt durchweg höher dar, als bei den Patienten, welche einen Magna Ease Klappenersatz erhielten, wie die graphische Darstellung (siehe Abb.

18) vor Augen führt. Somit lassen sich die zuvor berechneten und veranschaulichten Ergebnisse mittels dieses Quotienten bestätigen.

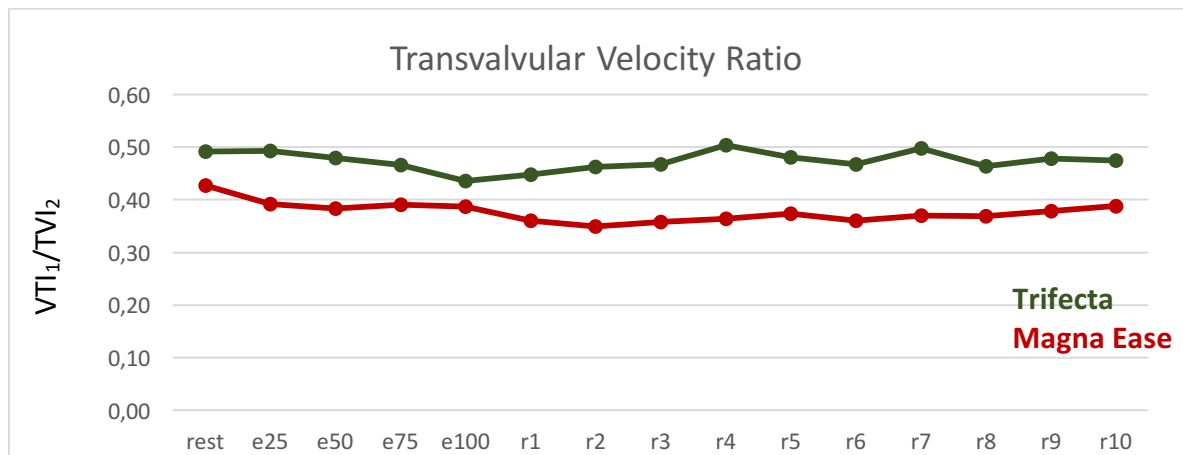


Abb. 18: Transvalvular Velocity Ratio in Ruhe, bei Belastung und während der jeweiligen Minuten der Erholungsphase im SJM Trifecta- und Perimount Magna Ease Gruppe im Vergleich

3.7. Hämodynamik in Ruhe, während der Belastung und in der Erholungsphase: Herz-Index (HI)

Der Herz-Index (HI) dient der Beurteilung der Herzleistung. Er ergibt sich aus dem Quotienten von HZV $\left[\frac{L}{min}\right]$ und der BSA $[m^2]$ (siehe 2.4.9). Ein HI zwischen 3,0 – 5,0 $\left[\frac{L}{min}\right] / [m^2]$ entspricht dem Normbereich⁸⁴, wobei die untere Normgrenze bei 2,5 $\left[\frac{L}{min}\right] / [m^2]$ liegt und in der SHOCK-Studie⁸⁵ ein von HI < 2,2 $\left[\frac{L}{min}\right] / [m^2]$ + einem PAOP (pulmonary artery occlusion pressure) von > 15 mmHg als hämodynamische Schockkriterien verwendet wurden⁸⁶.

Die graphische Darstellung des mittleren Herz-Index des Magna Ease- und des Trifecta-Kollektivs zu allen untersuchten Zeitpunkten zeigt einen vergleichbaren Verlauf der Kurven (siehe Abb. 19).

Der HI erfährt hierbei in beiden Gruppen von der Ruhephase bis zu der maximalen Belastung eine Steigerung. Anschließend sinkt er im Zuge der Erholungsminuten. Das Trifecta Kollektiv weist hierbei mit Ausnahme der Ruhephase und der Belastung bei 100 W einen geringfügig höherer HI auf. In dieser Gruppe bleibt der

Wert auch nach dem Ende der 10. Erholungsminute unbedeutend über dem Ausgangsniveau, was bei Betrachtung der Magna Ease Patienten nicht der Fall ist (siehe Tab.12).

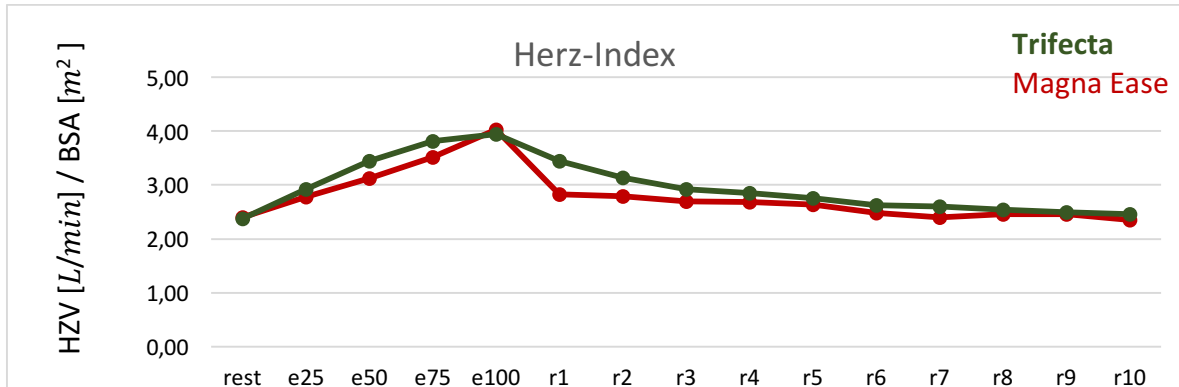


Abb. 19: Herz-Index in Ruhe, bei Belastung und während der jeweiligen Minuten der Erholungsphase SJM Trifecta und Perimount Magna Ease im Vergleich

In beiden Gruppen bestand der höchste HI im Mittel zum Zeitpunkt der maximalen Belastung, welcher der Phase der stärksten hämodynamischen Beanspruchung entspricht.

Herz - Index $\left[\frac{l}{min}\right] / [m^2]$															
Gruppe	Ruhe	B25	B50	B75	B100	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10
SJM Trifecta	2,38	2,92	3,44	3,81	3,94	3,44	3,13	2,92	2,85	2,76	2,62	2,60	2,54	2,49	2,45
Perimount Magna Ease	2,40	2,78	3,12	3,52	4,03	2,83	2,79	2,70	2,68	2,64	2,48	2,39	2,46	2,46	2,35

Tab. 17: Herzindex der operativ therapierten Gruppen in Ruhe, unter **Belastung (B25 = 25 Watt Belastung bis B100 = 100 Watt Belastung)**, und während der Erholungsphase (E1 = Ende der 1. Minute der Erholung bis E10 = Ende der 10. Minute der Erholung)

4. Diskussion

Es wurden bereits einige Studien zum Zwecke der Evaluation der Hämodynamik nach biologischem Aortenklappenersatz durchgeführt. Die meisten dieser echokardiographischen Untersuchungen fanden ausschließlich in Ruhe statt, weil dies aufgrund der hierbei optimalen Untersuchungsbedingungen die Methode der Wahl hinsichtlich der Nachuntersuchung bei prothetischem Herzklappenersatz darstellt⁸⁷.

Diese Methode bildet jedoch nicht die Hämodynamik während der alltäglichen Aktivitäten und der damit verbundenen unterschiedlichen Beanspruchung des kardiovaskulären Systems ab, welche durch wechselnde Druckgradienten, Widerstände über der Aortenklappe sowie variable Klappenöffnungsflächen beziehungsweise Öffnungsflächen-Indizes gekennzeichnet ist. Des Weiteren kann es vorkommen, dass schadhafte oder hämodynamisch weniger physiologisch arbeitende Prothesen in der Ruhesituation nur schlecht von einwandfreien Klappen zu differenzieren sind. In diesen Fällen stellt die Stressbelastung eine wertvolle Methode beispielsweise hinsichtlich des In-Erscheinung-Tretens eines PPM (Patient-Prosthesis-Mismatch) dar⁸⁸, welches zu weitreichenden therapeutischen Entscheidungen⁸⁹ wie beispielsweise einer Reoperation führen kann.

Da selbst im Zuge der wenigen unter körperlicher Belastung durchgeführten Studien die Untersuchung nicht bis einschließlich zu der Erholungsphase fortgeführt worden ist, wurde einer der Schwerpunkte der Betrachtungen dieser Studie auf diesen Zeitraum gelegt, um Aussagen darüber zu gewinnen, wie lange die erhöhte linksventrikuläre Belastung nach körperlichem Stress anhält und wie sich der Verlauf der Erholung hämodynamisch darstellt.

Im Rahmen dieser Studie wurden nun, wie bereits beschrieben, 2 moderne bovine Perikardbioprothesen miteinander verglichen. Zum Zwecke der optimalen Einschätzung der hämodynamischen Resultate wurde ergänzend eine gesunde Kontrollgruppe mit nativen Aortenklappen herangezogen.

Die Ergebnisse zeigten, dass die errechneten Werte für δp , VR, und für den EOAI beider prothetisch versorgten Gruppen einen signifikanten ($p = 0,001$, $p = 0,006$, $p = 0,001$) Unterschied gegenüber denen der gesunden Kontrollgruppe aufwiesen.

Darüber hinaus ergab sich ebenfalls zwischen den Patienten des Perimount Magna Ease Kollektivs und der SJM Trifecta Gruppe ein signifikanter (p stets $< 0,021$) Unterschied hinsichtlich aller betrachteten Werte. Als besonders auffällig tat sich hierbei hervor, dass die Hämodynamik der Trifecta sich signifikant (p stets $< 0,021$) näher als die der Magna Ease an den Werten der nativen Klappen befand und somit besser an die Physiologie einer gesunden Klappe heranreichte.

Daraus könnte sich schließen lassen, dass die Trifecta die insgesamt bessere Alternative für einen biologischen Aortenklappenersatz darstellt, was sich bereits im Zuge anderer Studien⁹⁰, in Form eines geringeren Druckgradienten⁹¹ und einem höheren Klappenöffnungsindex hinsichtlich aller Klappengrößen herauskristallisierte^{92, 93}. Beide Klappen wiesen dort jedoch insgesamt zufriedenstellende hämodynamische Eigenschaften auf. Auch die Inzidenz eines schweren PPM zeigte sich im Zuge anderer klinischer Untersuchungen im Trifecta Kollektiv geringer⁹⁴, wobei auch bei diesen Studien bis auf eine Ausnahme, im Verlauf derer die Leistungssteigerung allerdings nur bis 50 Watt stattgefunden hatte⁹⁵, von der Durchführung einer Belastung und stets von der Beobachtung der Erholungsphase abgesehen worden war.

Darüber hinaus existieren mehrere Studien, die für ein gutes hämodynamisches Profil der SJM Trifecta in Ruhe sowie unter Belastung sprechen. So zeigte sich die Prothese unter anderem als gute Wahl hinsichtlich der Vermeidung eines PPM bei kleinem aortalen Annulus⁹⁶ und wies im Vergleich mit der Freestyle (Stentless) Prothese ähnlich gute hämodynamische Ergebnisse bei einfacherer Implantierbarkeit auf⁹⁷. Dem Aortenklappenersatz mittels Autograft wie bei der Ross Operation war sie jedoch in dieser Hinsicht unterlegen⁹⁸.

Auch die Perimount Magna Ease Aortenklappe, die bereits wesentlich länger als die Trifecta auf dem Markt ist und somit weitaus umfangreichere Daten über deren Hämodynamik nach Implantation in einer längeren Nachbeobachtungszeit existieren wies in einer Vielzahl von Studien ein gutes hämodynamisches Profil auf. So ergaben die Studienergebnisse eine gute Langlebigkeit⁹⁹ sowie eine geringe Inzidenz von PPM¹⁰⁰.

Aufgrund der ausbleibenden körperlichen Beanspruchung während der erwähnten

Untersuchungen ist es nicht verwunderlich, dass die früheren Studien zwar dieselbe Tendenz zugunsten der Trifecta wie die aktuelle Untersuchung aufweisen, jedoch die Werte in abgeschwächter Expression in Form geringerer Unterschiede zwischen den Gruppen sowie niedrigeren VR und δp und höheren EOAI imponieren. So wiesen auch die im Laufe der aktuellen Studie ermittelten Werte die günstigsten Resultate hinsichtlich des Verhältnisses von δp zu dem EOAI in der Ruhephase auf (siehe Tab. 16).

4.1. Funktion des biologischen Aortenklappenersatzes

Im Zuge der Beurteilung der Klappenfunktion, insbesondere in puncto einer möglichen Stenose stellt, wie in einer Vielzahl von Studien angewandt, der Druckgradient einen zielführenden Parameter dar, wobei hinsichtlich der Wahl der Methodik Unterschiede zwischen den Messwerten, ermittelt durch eine Herzkatheter-Untersuchung, und den echokardiographisch gewonnenen, bestehen. So ergaben sich dopplerermittelt höhere Gradienten¹⁰¹. Darüber hinaus kann der Druckgradient als Hinweis auf ein Missverhältnis von HZV und Klappenöffnungsfläche erhöht sein, woraus sich die Sinnhaftigkeit einer ergänzenden Beurteilung der Klappenfunktion mittels dieser Parameter ergibt.

Im Verlauf der Untersuchungen dieser Studie erhöhte sich der mittlere Druckgradient aller 3 Gruppen unter Steigerung der Leistung.

Auffällig zeigte sich ein bereits vor der Belastung signifikant ($p = 0,001$) erhöhter mittlerer Druckgradient bei den Probanden des Magna Ease Kollektivs im Vergleich zu den ebenfalls bioprothetisch versorgten Patienten der Trifecta Gruppe, welcher bereits während der Messung in Ruhe zu beobachten war und bei Belastung sowie in der Erholungsphase bestehen blieb. Die gesunde Kontrollgruppe wies dagegen von der Ruhephase über sämtliche Belastungsstufen bis zum Ende der beobachteten Erholungszeit einen signifikant ($p = 0,001$) geringeren Druckgradienten als die Patienten des Magna Ease und des Trifecta Kollektivs auf.

Zum Zeitpunkt der maximalen Belastung war, verglichen mit der Ruhephase und der Messung nach der 10. Erholungsminute, durchschnittlich in allen 3 Gruppen der höchste Druckgradient vorhanden. In der anschließenden Erholungsphase sank der

δp , wobei er in den operierten Gruppen nicht das Ausgangsniveau und damit das gesamte Maß der Erholung erreichte, wohingegen es in der Kontrollgruppe sogar zu einer Unterschreitung des Ruhewerts kam.

Darüber hinaus fiel bei 17 der 21 Magna Ease, bei 31 der 41 Trifecta Patienten sowie bei 9 der 25 gesunden Probanden ein Anstieg des Druckgradienten zu Beginn der Erholungsphase (E1 bis E3) auf. Dies zeigt, dass aus dem Abfall des Gefäßwiderstandes in der Peripherie nach Beendigung der muskulären Anspannung bei noch verstärkter Herzaktivität der Druckgradient zunächst steigt und somit ein bis drei Minuten nach körperlicher Anstrengung eine erhöhte Belastung des Herzens nach sich zieht.

Diese gesteigerte Beanspruchung spielt bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten eine Rolle, die gemäß dieses Ergebnisses in den ersten Minuten nach akuter Belastung aufgrund des nochmals gesteigerten Druckgradienten in Ruhe einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse ausgesetzt sind. Inwieweit dieser kurzzeitige Anstieg für deren Inzidenz, wie zum Beispiel für den plötzlichen Herztod, verantwortlich gemacht werden kann, ist jedoch unbekannt. Im Zuge einer diesbezüglichen Studie müsste der δp der Probanden unter Inkaufnahme eines kardiovaskulären Ereignisses bei Belastung und während der Erholung gemessen werden, was ethisch nicht vertretbar wäre. Auf ein erhöhtes Risiko lässt sich jedoch bereits aus dem Nachweis des gesteigerten δp in der Erholungsphase schließen. Da in einer Alltagssituation das Beenden der körperlichen Belastung durch den Patienten bereits Ursache einer für ihn zu starken Beanspruchung ist, könnte ein nochmaliger Druckanstieg in der eigentlich erforderlichen Erholungsphase eine Überbelastung des Herzens nach sich ziehen.

Betrachtet man des Weiteren die Druckgradienten der einzelnen Probanden zu allen Messzeitpunkten so wiesen 6 Patienten des Magna Ease Kollektivs einen zeitweise erhöhten δp -Wert von 25-40 mmHg auf. Zum Zeitpunkt der Ruhemessung befanden sich jedoch alle δp -Werte unter 18 mmHg (Mittelwert 11,22 mmHg), wodurch sich nach der Klassifikation mittels hämodynamischer Parameter¹⁰² nicht die Erfüllung eines Kriteriums für eine mittelschwere Aortenklappenstenose ergibt, da es sich bei den im Rahmen der genannten Klassifikation festgelegten Zahlen um Ruhewerte handelt.

In der Gruppe der Trifecta Patienten zeigte sich der Ruhe δp -Wert ebenfalls unauffällig (Mittelwert 7,67 mmHg). Selbst der Druckgradient unter Belastung entsprach hier meist nur den Werten einer leichten Aortenklappenstenose, was bei prothetischem Klappenersatz im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen mit nativen Klappen bekannt ist¹⁰³ und sich unter anderem mittels der geometrischen Eigenschaften gestenteter Bioprothesen (siehe Abschnitt 4.3.) und des folgenden Aspekts erklären lässt.

In beiden operierten Gruppen wurde im Mittel und auch numerisch am häufigsten das Fabrikat mit der Größe 21 implantiert. Da dieses bei der Perimount Magna Ease mit einem inneren und daher hämodynamisch wirksamen internen Diameter (Stent Internal Diameter (ID)) von 20 mm dem Blutstrom einen weiteren Raum bietet als der innere Diameter der SJM Trifecta, die bei der Größe von 21 nur einen inneren Diameter von 18 mm aufweist (siehe Tab. 2), ist ein prothetisch bedingter geringerer Aortenannulus als Grund für die höheren Druckgradienten im Kollektiv der Magna Ease Patienten auszuschließen. Um die Hämodynamik von Prothesen unterschiedlicher Hersteller vergleichen zu können, ergibt sich daraus die Erforderlichkeit der Anwendung der selben Messweise des internen Diameters¹⁰⁴.

Die Differenz hinsichtlich der vom Hersteller deklarierten Klappengröße und dem hämodynamisch relevanten Diameter kommt dadurch zustande, dass der äußere Diameter (Stent Outer Diameter (OD)) zu der Bemessung der jeweiligen Modellgröße herangezogen wird. Ferner entspricht der äußere Naht Diameter (External Sewing Ring Diameter (ED)), welcher wiederum größer als das Klappenmaß ist, dem effektiven äußeren Maß der Prothese. Daraus ergibt sich, dass gestentete Aortenklappenprothesen allein aufgrund ihrer Konstruktion den Annulus im Vergleich zu nativen Klappen verkleinern, wodurch selbst eine hämodynamisch einwandfreie Klappe dieser Konstruktionsart schlechtere Eigenschaften als die nativen Klappen eines gesunden Kontrollkollektivs aufweisen muss.

Des Weiteren kommt dem HZV eine wesentliche Bedeutung in der kardialen Funktionsdiagnostik zu. Es beträgt bei Gesunden zwischen 4,5 und 6 l/min in Ruhe und bis zu 25 l/min unter extremer Belastung¹⁰⁵. Studien zu dem hämodynamischen Verhalten nach Aortenklappenersatz ergaben für mechanische Prothesen

Ruhewerte von 4,5 bis 4,6 l/min¹⁰⁶. Der biologische Klappenersatz weist hierbei vergleichbare Zahlen auf¹⁰⁷.

Die im Zuge der vorgelegten Studie errechneten Werte für das HZV befanden sich im Magna Ease Kollektiv zwischen 4,58 l/min und 9,31 l/min. Die Trifecta Patienten wiesen Volumina zwischen 5,04 l/min und 7,37 l/min auf, wobei beide ihr Maximum bei der höchsten Belastung erreichten. Daraus lässt sich schließen, dass beide Klappen den therapierten Patienten die Generierung eines ausreichend hohen HZV für die während der Untersuchung geforderte Leistung ermöglichten, was sich somit auf deren alltägliche Belastbarkeit übertragen lässt.

Im Zusammenhang mit den im Vergleich zu nativen Klappen erhöhten Druckgradienten lässt sich jedoch darauf schließen, dass zur Gewährleistung dieses ausreichenden HZV bei den Prothesen aufgrund des höheren Widerstands über der Klappe bei geringerer Öffnungsfläche (siehe Abschnitt 3.4. und 3.5.) ein höherer linksventrikulärer Druck erforderlich ist, der zu einer stärkeren Herzbelastung als bei nativen Klappen führt und sich daher langfristig negativ auf die Lebensdauer der Patienten auswirken kann.

Ergänzend zeigt der Herz-Index in beiden Gruppen vergleichbare und hinsichtlich der physiologischen Normwerte zufriedenstellende Ergebnisse für die Beurteilung der Herzleistung. So ergab dieser für die Magna Ease Patienten errechnete Mittelwerte zwischen $2,35 \left[\frac{l}{min} \right] / [m^2]$ und $4,03 \left[\frac{l}{min} \right] / [m^2]$ und für die Trifecta Patienten zwischen $2,38 \left[\frac{l}{min} \right] / [m^2]$ und $3,94 \left[\frac{l}{min} \right] / [m^2]$ (siehe Abschnitt 3.7.), wobei in beiden Gruppen bei maximaler Belastung der im Mittel höchste HI erreicht worden ist. In Zusammenschau mit den Normwerten von $3,0 - 5,0 \left[\frac{l}{min} \right] / [m^2]$ beziehungsweise der unteren Normgrenze von $2,5 \left[\frac{l}{min} \right] / [m^2]$ ergab sich hierbei im Vergleich zu nativen Klappen ein reduzierter HI. An die Schockkriterien reichten die Werte jedoch nicht heran. Weiter ergab die klinische Beobachtung der Patienten während der Belastung keinerlei Hinweise auf eine generalisierte Hypoxie in Folge eines Missverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf.

Die signifikant ($p = 0,001$) niedrigeren Druckgradienten der gesunden Gruppe sind mit Hilfe der besseren hämodynamischen und physiologischen Eigenschaften der nativen Klappen erklärbar, was durch zahlreiche Studien bestätigt worden ist^{108, 109}. Die Messungen zeigen daher, dass Menschen mit nativer Aortenklappe nach körperlicher Anstrengung schneller den Zustand der ursprünglich gegebenen Erholung erreichen können, was im Umkehrschluss nahelegt, dass ein bioprothetischer Klappenersatz insgesamt eine längere hämodynamische Beanspruchung des Blutkreislaufs mit sich bringt.

Bei dem Vergleich der Perimount Magna Ease und der SJM Trifecta weist letztere aufgrund des niedrigen Druckgradienten über der Aortenklappe hinsichtlich der Klappenfunktion die besseren Ergebnisse auf.

4.2. Hämodynamik des biologischen Aortenklappenersatzes

Wie bereits erwähnt stellt der Index der effektiven Kappenöffnungsfläche, insbesondere unter Berücksichtigung des dadurch beeinflussten HZV, neben dem Druckgradienten einen wesentlichen Parameter im Zuge der Beurteilung der Klappenfunktion dar. Insbesondere bei milden Stenosen ergibt sich darüber hinaus ein hoher Stellenwert der Messung des Klappenwiderstandes hinsichtlich der Ermittlung des Ausmaßes der Stenose¹¹⁰. Über die enge Beziehung zu der Klappenfläche hinaus, die durch das ermöglichte Schlagvolumen im Verhältnis zu der LVET den Fluss (Q) und somit den VR beeinflusst (Formel siehe 2.4.4.), zeigt sich anhand der Berechnung des VRs dessen direkte Verknüpfung mit dem mittleren Druckgradienten.

Aus diesem Grund ist es nicht verwunderlich, dass die berechneten hämodynamischen Werte aller Parameter in den drei Gruppen in dieselbe Richtung weisen.

So zeigten sich auch hinsichtlich des Widerstandes über der Aortenklappe signifikant höhere Werte in den operierten Patientenkollektiven im Vergleich zu den gesunden Probanden. Beide Gruppen erreichten nicht, wie schon anhand der δp -Ergebnisse festgestellt, ihren Ausgangswert in Ruhe und somit das volle Maß der Erholung. Des Weiteren befanden sich auch die für die Trifecta Klappen errechneten Werte dieses Parameters näher an denen der gesunden Gruppe, da

sich bei diesen Probanden signifikant ($p = 0,006$) niedrigere Ergebnisse als für die mittels einer Magna Ease Prothese therapierten Patienten ergaben.

Ähnliche und ebenfalls signifikante ($p = 0,001$) Unterschiede fallen bei der Betrachtung der Ergebnisse für den EOAI auf. Der höchste Index bestand hier bei den nativen Klappen. Die Trifecta Gruppe wies aufgrund eines signifikant ($p = 0,001$) höheren Wertes als die des Magna Ease Kollektivs auch hinsichtlich dieses Parameters physiologischere Eigenschaften auf. Darüber hinaus ergab sich die Auffälligkeit, dass sich die Magna Ease Klappen, anders als die Trifecta Prothesen, bei welchen sich der EOAI bei Belastung noch vergrößerte, nicht nur bezüglich des niedrigen Ruhewerts, sondern insbesondere was die Entwicklung der Öffnungsfläche bei Belastung anbelangt signifikant ($p = 0,001$) unterscheiden. So vergrößerte sich bei der Magna Ease Prothese während der Leistungssteigerung der Index im Mittel nicht, sondern blieb unbeeinflusst von der erbrachten körperlichen Anstrengung auf einem niedrigeren Niveau. Die Klappen wiesen somit eine Steifheit auf, die mit Hilfe der Klappengeometrie zu erklären ist.

Die Konstruktion erlaubt den einzelnen Taschen aufgrund eines Mangels an Material keine vollständige Öffnung. Unterstrichen wird dies durch die Auffälligkeit, dass nur in dieser Gruppe der EOAI scheinbar keine Beeinflussung durch den steigenden δp -Wert erfuhr, wohingegen in den anderen beiden Kollektiven unter Belastung eine gleichsinnige Steigerung und in der Erholungsphase ein Sinken beider Parameter zu beobachten waren (siehe Tab.16).

Die Geometrie der Trifecta Klappen ermöglicht dagegen eine Vergrößerung der Öffnungsfläche bei Belastung, weicht jedoch in ihrem Aufbau ebenfalls von nativen Klappen ab. So ist allein aufgrund der Konstruktion mittels Stent der Fluss beider Klappen im Verhältnis zu nativen Klappen eingeschränkt, da dieser den Ausflusstrakt nicht nur durch seine Materie, sondern auch aufgrund einer fehlenden Dehnbarkeit der Aortenwurzel, welche unter physiologischen Bedingungen ebenfalls eine Erweiterung der Öffnungsfläche bewirkt, verengt. Des Weiteren wurden bei der Trifecta Prothese die Taschen an der Außenseite des Stents befestigt, was im Vergleich zu den nativen Klappen eine geringere Öffnung und damit die geringeren Werte für den EOAI sowie die höheren Ergebnisse für δp und VR erklärt. Die Geometrie der Magna Ease Klappen weist dagegen eine

Befestigung der Taschen an der Innenseite des Stents auf, zeigt allerdings, wie bereits beschrieben aufgrund des mangelnden Spielraums der Taschen eine geringere Fähigkeit zu vollständiger Öffnung. Eine aktuelle Studie ergab jedoch, dass die Position der präkardialen Taschen im Gegensatz zu dem Klappen- und Stentmaterial keinen Einfluss auf das Öffnungs- oder das Schlussprofil ausübt¹¹¹.

Im Zuge der Betrachtung der mittleren errechneten Werte ergaben sich für den EOAI in der Magna Ease Gruppe Indizes zwischen $0,53 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (nach E2) und $0,64 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Letzterer Wert wurde hier bereits in Ruhe erreicht. Beurteilt man die Klappen während des gesamten Verlaufs der Untersuchung, so wirken sie aufgrund der nur geringen Änderung der Öffnungsfläche in allen drei Phasen rigide, was sich wiederum mittels der bereits beschriebenen Klappengeometrie erklären lässt.

Auch die Trifecta Prothesen wiesen im Vergleich zu den nativen Klappen der Kontrollgruppe eine gewisse Steifheit auf. So verfügten erstere in Ruhe über ihren minimalen Wert von $0,84 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und über ihren höchsten von $0,94 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, während maximaler Belastung (individuell bei 50 W 75 W oder 100 W), wohingegen bei den Klappen der gesunden Probanden der größere Unterschied zwischen $1,35 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ in der Erholungsphase und $1,53 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ bei maximaler Belastung (hier bei allen Probanden 100 W) für eine höhere Flexibilität und daher Anpassungsfähigkeit der nativen Klappen an die jeweiligen körperlichen Alltagsbelastungen sprechen.

Ein Unterschied zwischen den operierten Gruppen zeigte sich dennoch, da sich im Trifecta Kollektiv die Steigerung der Leistung gleichsinnig auf die Erhöhung des EOAI auswirkte und sich diese Entwicklung nach Abschluss der Belastung, wie in der Erholungsphase zu erwarten, rückläufig zeigte, wohingegen die Magna Ease Prothesen bei der reinen Betrachtung der Werte von den unterschiedlichen Phasen scheinbar unbeeinflusst blieben.

Obwohl sich keine Aussage darüber treffen lässt nach wie vielen Minuten die beiden therapierten Gruppen ihren Ruhezustand wiedererlangt hätten, ermöglicht die Beurteilung anhand der Zeitkonstante der Erholung τ die Feststellung, dass im Falle der Patientenbeobachtung über die 10 Minuten der Erholung hinaus, die Individuen der Magna Ease Gruppe die längste Regenerationszeit benötigt hätten (siehe Abschnitt 3.3.).

Beurteilt man nun ferner die errechneten EOAI- Werte der einzelnen Probanden, so erfüllen 13 (61,9 %) der mittels eines Magna Ease Aortenklappenersatzes behandelten Patienten hinsichtlich dieses Parameters zeitweise ein Kriterium für eine schwere Aortenklappenstenose, was bei einem effektiven Aortenklappenöffnungsindex von $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ nach Klassifikation der Aortenklappenstenose anhand hämodynamischer Parameter¹¹² (siehe Tab. 18) der Fall ist. Bei 10 Teilnehmern traf dies bereits in Ruhe zu. Weitere 8 Probanden (38,1 %) dieses Kollektivs wiesen gar während aller Phasen der Untersuchung einen dieses Kriterium erfüllenden Wert auf.

In der Trifecta Gruppe zeigten 12 Patienten (29,3 %) zeitweise, 7 bereits in Ruhe (17,1 %) und ein Patient (2,4 %) durchweg einen Index < 6 . In der Kontrollgruppe war dies hingegen nie der Fall.

	leicht	moderat	schwer
δp (mmHg)	$< 20^b$ ($< 30^a$)	20 - 40 ^b (30 - 50 ^a)	> 40
EOA (cm^2)	$> 1,5$	1-1,5	$< 1,0$
EOAI (cm^2/m^2)	$> 0,85$	0,60-0,85	$< 0,6$
Velocity Ratio	$> 0,50$	0,25-0,50	$> 0,25$

Tab. 18: Klassifikation des Grades der Aortenklappenstenose nach „Classification of AS severity“ (^aESC & ^bAHA/ACC Guidelines)¹¹³

Ferner erfährt diese Feststellung eine Bestätigung mittels ergänzender Betrachtung der Transvalvulären Velocity Ratio, welche in Abwesenheit einer Klappenstenose an einen Wert von 1 heranreichen sollte, was bei beiden verglichenen Prothesen nicht der Fall war und daher auch hier auf eine im Vergleich zu nativen Klappen geringe AÖF nach Aortenklappenersatz hinweist. Die Ergebnisse der Trifecta Klappen verweilten hinsichtlich dieses Parameters im untersuchten Kollektiv im Mittel zwischen 0,44 und 0,5 und jene der Magna Ease Prothesen zwischen 0,35 und 0,43, was bei beiden Gruppen nach der „Classification of AS severity“ (siehe Tab. 18) einer moderaten Stenose entspricht. Darüber hinaus ergaben die Werte eine geringere Klappenöffnungsfläche der Magna Ease Prothesen (siehe Abschnitt 3.6.). Diese Feststellung erfährt in der Beobachtung des allerdings nur geringfügig niedrigeren HZV dieser Gruppe im Vergleich zu den Trifecta Probanden, das im Verlauf aller Untersuchungsphasen bestehen blieb, ergänzend Bestätigung.

Darüber hinaus zeigte der Vergleich der EOAI-Werte der mittels einer Magna Ease Prothese der Größe 21 therapierten Patienten mit den Patienten, denen eine größere Klappe implantiert worden war (Größe 23, 25 oder 27 siehe Tab. 5), dass letztere bereits in Ruhe über einen höheren Index verfügten (siehe Abb.16). Bei maximaler Belastung manifestierte sich der Unterschied noch deutlicher.

Der mittlere δp -Wert in Ruhe zeigte sich bei den gegenübergestellten Gruppen ferner nahezu gleich. Bei maximaler Belastung entwickelte sich über den Prothesen der Größe 21 jedoch ein höherer Druckgradient als über den größeren Klappen (siehe Abb.12).

Daraus lässt sich schließen, dass die kleinen Größen der Magna Ease Prothesen ein höheres Risiko für eine Stenose bergen, als die größeren Produkte dieses Fabrikats.

4.3. Patienten-Prothesen-Mismatch (PPM)

Aus dem Vergleich der errechneten Ergebnisse der EOAI ergibt sich, dass Klappenprothesen die Gefahr eines Patienten-Prothesen-Mismatch (PPM) mit sich bringen, was als häufiges Problem bei Zustand nach prothetischem Aortenklappenersatz im Vergleich zu nativen Klappen bekannt ist¹¹⁴.

Um ein PPM handelt es sich, wenn die EOA der implantierten Prothese im Verhältnis zu der BSA zu klein ist, wodurch als hämodynamische Konsequenz ein höherer Druckgradient bei funktionell einwandfreien Prothesen entsteht¹¹⁵. Als Ursache hierfür kommt eine für den Patienten zu klein bemessene und implantierte Prothese in Frage, welche eine relative Stenose verursacht¹¹⁶, woraus in der Folge ein postoperativ zu hoher δp -Wert resultiert. Dies traf, wie bereits ausgeführt, bei keiner der Gruppen auf die Ruhephase zu, in der sich alle Werte unter 25 mmHg befanden und so nach Klassifikation der Aortenklappenstenose¹¹⁷ hinsichtlich des Druckgradienten nicht das Kriterium für eine Stenose erfüllten. In der Magna Ease Gruppe wiesen jedoch 6 der 21 Patienten während der Belastungsphase einen Druckgradienten > 25 mmHg auf. Aus dieser Beobachtung ergibt sich erneut die Sinnhaftigkeit einer postoperativen echokardiographischen Untersuchung unter körperlicher Belastung zum Zwecke der Beurteilung der Hämodynamik nach Aortenklappenersatz im Alltag.

Bei den Trifecta- und den Probanden der Kontrollgruppe bestand in keiner der untersuchten Phasen ein kritischer δp -Wert.

Ein erhöhter Druckgradient bei gestenteten Aortenklappenprothesen im Vergleich zu nativen Klappen ist schon seit 1978 bekannt¹¹⁸ und ergibt sich aus der bereits beschriebenen Geometrie der Prothesen, welche eine Differenz der EOA zu gesunden, nicht behandlungsbedürftigen Klappen hervorruft.

Später wurde bekannt, dass der EOAI und damit auch die BSA der Patienten hinsichtlich der Beurteilung und der Definition des PPM das wichtigste Kriterium darstellen¹¹⁹. Ist dieser $> 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ so liegt nach „Classification of AS severity“ (siehe Tab. 18) ein leichtes PPM vor. Bei Werten zwischen $0,60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ spricht man laut Klassifikation von einem moderaten und bei Ergebnissen von $< 0,60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (die Einteilung deckt sich mit der oben genannten Klassifikation der Aortenklappenstenose anhand hämodynamischer Parameter), wie bereits ausgeführt, von einem schweren PPM.

Betrachtet man die Teilnehmer der vorgelegten Studie, so ergaben sich bei 8 (38,1 %) der Magna Ease- sowie bei 15 (36,59 %) der Trifecta-Patienten Ruhe EOAI-Werte zwischen $0,60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, was nach oben genannter Klassifikation einem moderaten PPM entspricht.

Darüber hinaus wiesen 13 (61,1 %) der mittels eines Magna Ease Aortenklappenprothesensatzes behandelten Patienten zeitweise einen Aortenklappenöffnungsindex von $< 0,60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und somit das Kriterium für ein schweres PPM auf. Bei 10 Teilnehmern (47,62 %) war dies bereits in Ruhe der Fall und blieb wiederum bei 8 Probanden (38,1 %) dieses Kollektivs während aller Phasen der Untersuchung bestehen.

In der Trifecta Gruppe zeigten 12 Patienten (29,3 %) zeitweise und nur ein Patient (2,4 %) durchweg, das heißt auch in Ruhe, einen Index $< 0,60$. In der Kontrollgruppe war dies dagegen nie der Fall.

Da in der aktuellen Studie der Vergleich der BSA bei Probanden, die mittels einer Prothese der Größe 21 therapiert worden waren mit jenen die eine größere Klappe erhalten hatten, durchschnittlich größere Prothesen bei den Patienten höheren Körperumfangs ergab, lässt sich auf ein korrektes intraoperatives Maß des aortalen

Annulus durch den Operateur schließen, was gegen diesen Faktor als Grund für ein PPM spricht.

Das Ergebnis eines niedrigeren Anteils an Patienten mit PPM in der Trifecta- im Vergleich zu der Magna Ease-Gruppe in Verbindung mit einer besseren Hämodynamik bei allen Prothesengrößen zeigte sich bereits in anderen Studien. So wiesen im Rahmen einer allerdings ausschließlich unter Ruhebedingungen durchgeführten Studie 2 der Trifecta Patienten (0,6 %) sowie 40 der Magna Ease Patienten (8,5 %) ein PPM auf, wobei hier hinsichtlich der Ermittlung der Signifikanz auf die Notwendigkeit von Langzeitergebnissen hingewiesen wurde¹²⁰. Ferner ergaben sich Resultate, welche zwar eine größere EOA der Trifecta Klappen aufwiesen, dabei jedoch bei beiden Gruppen nur eine sporadische Inzidenz des PPM zeigten¹²¹.

Eine weitere Studie ergab eine höhere PPM Rate nach bioprothetischem als nach mechanischem Aortenklappenersatz und zeigte darüber hinaus, dass das PPM einen Einfluss auf das Überleben jüngerer Patienten (< 60 Jahre) nicht jedoch auf das Überleben älterer Patienten aufweist. Des Weiteren übe das PPM laut dieser Studie keinen wichtigen negativen Einfluss auf das Überleben kleiner Patienten ($BSA < 1,7 \text{ m}^2$), wohl aber auf dessen mittelgroßer und größerer Patienten aus¹²².

4.4. Klappendegeneration

Betrachtet man nun die günstigeren Messergebnisse der Trifecta Prothesen, so könnte diese die bessere Alternative im Falle einer operativen Versorgung mittels bioprothetischem Aortenklappenersatz darstellen, weil sie näher an den nativen Klappen befindliche Werte aufweist. Jedoch gilt es in punkto der Interpretation zu berücksichtigen, dass insbesondere die erweiterte Öffnungsfläche unter Belastung hämodynamisch zwar von Vorteil ist, aber auch eine vermehrte Stressbelastung der Anheftungspunkte des Perikards im Stentbereich verursachen kann und damit zu einer schnelleren Degeneration der Klappe führen könnte. Für diese Entwicklung sprächen die postoperativ durchgeführten Studien bezüglich der Hämodynamik der Sorin Mitroflow perikardialen Bioprothese welche eine ähnliche Klappengeometrie

wie die Trifecta aufweist und mittlerweile auf dem deutschen Markt nicht mehr erhältlich ist.

Diese zeigte unter anderem im Vergleich zu Carpentier-Edwards Bioprothesen eine schlechte Langzeithaltbarkeit, insbesondere für kleine aortale Durchmesser von 19 und 21 mm. Aufgrund eines erstzunehmenden Risikos für eine vorzeitige Klappendegeneration¹²³, häufig verursacht durch frühzeitige Verkalkungen¹²⁴, ergaben sich darüber hinaus Hinweise auf eine mögliche Beeinträchtigung der Prognose der mittels Mitroflow therapierten Patienten. Auch wurde die Empfehlung einer Implantation der 19 mm Klappe aufgrund der Degeneration bei nachgewiesener suboptimaler Leistungsfähigkeit nur im Falle einer zu risikoreichen Erweiterung des aortalen Annulus oder bei Kontraindikationen für Suturless und Stentless Prothesen¹²⁵ gegeben. Eine andere Studie ergab für dieses Fabrikat eine geringere Überlebenszeit der Patienten bedingt durch die frühe strukturelle Klappendegeneration und empfahl daher bei echokardiographischem Nachweis dieser Veränderungen der Prothese die Diskussion einer Reoperation selbst bei asymptomatischen Patienten¹²⁶.

Trotz einer vergleichbaren Klappengeometrie ließen sich solche Mängel bei den Trifecta Klappen bisher nicht nachweisen, obgleich, wie bereits erwähnt, Langzeitergebnisse noch ausstehen. Aktuell ergaben sich auch bei kleinen Klappengrößen in Ruhe sowie unter Belastung gute, mit Stentless Prothesen vergleichbare hämodynamische Ergebnisse¹²⁷.

Im Zuge der vorgelegten Studie ergab sich jedoch eine Auffälligkeit hinsichtlich des Vergleichs der EOAI- und der δp -Werte der 9 mittels einer Trifecta Prothese therapierten Patienten der aktuellen Untersuchungen, mit den 32 Patienten der Vorgängerstudie (siehe Abschnitt 2.1.). So fällt auf, dass der EOAI in der aktuellen Studie (Zeitraum zwischen OP und Nachuntersuchung 33,6 (+/- 20,4) Monate) in Ruhe, nahezu gleich ausfiel, wohingegen sich der δp -Wert bereits in diesem Stadium der Untersuchung in der damaligen Patientengruppe niedriger zeigte. Bei maximaler Belastung manifestierte sich diese Differenz noch deutlicher. So wiesen hier die aktuell untersuchten Probanden einen deutlich niedrigeren EOAI sowie

höhere δp -Werte als die Patienten der älteren Untersuchung (Zeitraum zwischen OP und Nachuntersuchung 5 (+/- 2) Monate) auf (siehe Abb.13 und 17).

Diese Beobachtungen könnten, unter Berücksichtigung des über zwei Jahre längeren Zeitraums zwischen OP und Untersuchung in der aktuellen Studie für eine frühe Klappendegeneration als Grund für die ungünstigeren hämodynamischen Werte sprechen.

4.5. Klappenthrombosen

Ein weiteres, nicht unbekanntes Risiko für Patienten mit biologischem Aortenklappenersatz besteht in der Gefahr der Entstehung von Klappenthrombosen, die auch Jahre nach der Implantation auftreten können¹²⁸. Als Ursache hierfür kommt die geometrisch bedingte Rigidität der Klappen in Frage, welche aufgrund der reduzierten Motilität der Taschen zu subklinischen Klappenthrombosen führen könnte, die zum Zwecke der Prävention embolischer Ereignisse, wie bei den mechanischen Prothesen, eine dauerhafte therapeutische Antikoagulation erforderlich machen würden.

So ließ sich mittels CT bei vielen operativen und transkatheter implantierten bioprothetischen Fabrikaten eine reduzierte Klappenmotilität nachweisen, deren Inzidenz durch eine therapeutische Antikoagulation reduziert werden konnte. Darüber hinaus konnte im Zuge der Reevaluation unter Antikoagulation eine Verringerung der Klappensteifheit festgestellt werden. Um sichere Aussagen darüber treffen zu können, inwiefern die reduzierte Motilität mit Ereignissen wie einer TIA (transitorischen ischämischen Attacke) oder einem Schlaganfall in Zusammenhang zu bringen ist, bedürfe es laut Studie allerdings weiterer Untersuchungen¹²⁹.

Hinsichtlich des Problems einer Klappenthrombose existieren Studien, die weder im Zuge der postoperativen Nachkontrollen bei mittels Trifecta noch mittels Magna Ease Prothesen versorgten Patienten eine auffällige Inzidenz diesbezüglich aufwiesen.

So fielen bei den Trifecta Klappen in der frühen klinischen und hämodynamischen Phase nach der Entlassung weder Klappenthrombosen noch –degenerationen auf^{130, 131}. Eine andere Studie ergab ebenfalls keine Hinweise auf frühe Klappenthrombosen, zeigte jedoch späte thromboembolische Ereignisse, die mit

einer Rate von 1,9 % pro Jahr auftraten und Schlaganfälle sowie reversible neurologische Vorfälle beinhalteten¹³².

Hinsichtlich der Carpentier Edwards Magna Klappen, welche den Magna Ease Klappen ähneln, die jedoch über eine einfachere Implantierbarkeit verfügen, existieren Langzeitergebnisse, die nach 12 Jahren eine niedrige Rate an thromboembolischen Ereignissen sowie strukturellen Klappendegenerationen zeigten¹³³.

Da bekannt ist, dass bei jüngeren Patienten die Klappendegeneration schneller von statten geht¹³⁴, ist der Vergleich des Durchschnittsalters der unterschiedlichen Gruppen relevant. Die Magna Ease Patienten waren hier zwar im Durchschnitt 6 Jahre jünger als die Trifecta Patienten (siehe Tab. 7), jedoch ist dieser Altersunterschied nicht gravierend genug, um für eine schnellere Klappendegeneration verantwortlich zu sein, zumal die Patienten beider Gruppen bereits das 65. Lebensjahr überschritten hatten.

Im Zuge der Betrachtung der präoperativen Patientendaten fällt jedoch auf, dass in der Gruppe der Magna Ease Patienten im Mittel 19 Monate später als in der Trifecta Gruppe die echokardiographische Nachuntersuchung stattfand (siehe Tab. 7). Da der zeitliche Abstand in der Trifecta Gruppe nur 11 Monate betrug, wohingegen die Operation bei den Magna Ease Patienten im Durchschnitt bereits 30 Monate zurücklag, ist nicht auszuschließen, dass die Trifecta Klappen, zumal Langzeitergebnisse zu deren hämodynamischen Eigenschaften noch ausstehen, ein bis zwei Jahre später und somit in demselben postoperativen Zeitabstand wie die Magna Ease Klappen aufgrund einer noch nicht bekannten mittelfristigen Neigung zu Klappendegenerationen oder Klappenthrombosen ungünstigere Ergebnisse als in der vorliegenden Studie aufgewiesen hätten.

4.6. Limitationen

Eine wichtige Limitation der Studie ergibt sich aus der Tatsache, dass die Probanden der einzelnen Kollektive nicht zufällig aus der Gruppe aller mit der jeweiligen Prothese versorgten Patienten gezogen werden konnten, da die Versuchsbedingungen ein ausreichendes Maß an körperlicher und geistiger Fitness erforderlich machten. So mussten die Patienten selbstständig anreisen und dazu in

der Lage sein, sich der Fahrradergometrie zu unterziehen. Aus diesem Grund war es nicht möglich, die Nachuntersuchungen an der Gesamtheit der mittels der beiden Fabrikate therapierter Patienten durchzuführen, was einen noch umfassenderen Blick auf deren hämodynamisches Verhalten ermöglicht hätte. Zudem lässt sich nicht ausschließen, dass die mangelnde Leistungsfähigkeit der potentiellen Probanden, die nicht anreisen konnten oder sich nicht dazu imstande sahen Fahrrad zu fahren, auch mit einer nicht zufriedenstellenden Funktion ihrer Aortenklappenprothese im Alltag zusammenhängen könnte.

Hinzu kommt, dass den Patienten zwar in beiden Gruppen im Durchschnitt sowie auch absolut am häufigsten das Fabrikat der Größe 21 implantiert worden ist, sich die Spannbreite jedoch insgesamt zwischen 19 und 27 (siehe Tab. 5) bewegte. In Anbetracht der hohen Relevanz der EOA hätten die Ergebnisse einer einheitlich untersuchten Klappengröße möglicherweise noch präzisere Werte liefern können. Darüber hinaus ist es wichtig zu erwähnen, dass die berechneten EOAI-Werte bei unterschiedlichen Studien deutlich variieren können, da die Durchmesser der linksventrikulären Ausflussbahn erheblichen morphologischen und dynamischen Schwankungen unterliegen. Insgesamt ist die Vergleichbarkeit mit anderen publizierten Werten damit erschwert und nur unter diesem Aspekt zu betrachten.

Des Weiteren befanden sich nicht alle Patienten in einem gleich guten Trainingszustand, was bei einigen Probanden bereits bei niedriger Leistung aufgrund einer muskulären Schwäche der Beine eine vorzeitige Ermüdung zur Folge hatte. Die gesunde Kontrollgruppe war dagegen ausnahmslos dazu fähig die maximale Leistung von 100 W zu erbringen, was wiederum auch auf deren deutlich niedrigeres Durchschnittsalter von 39 Jahren (siehe Tab. 4), welches eine weitere Limitation der Vergleichbarkeit der Werte darstellt, zurückzuführen ist. Darüber hinaus wies die gesunde Kontrollgruppe definitionsgemäß keine Nebenerkrankungen auf, welche bei den Patienten, die zum Teil über zahlreiche kardiale Risikofaktoren verfügten (siehe Tab. 4), als Faktor für eine Belastung des Herzens neben dem prothetischen AoK Ersatz nicht auszuschließen sind.

Ferner nahmen die Patienten unterschiedliche Medikamente ein, unter denen sich neben Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern (siehe Tab. 3) auch Beta-Blocker und andere RR senkende Medikamente befanden, die nicht nur

auf das Verhalten des Herzkreislaufsystems in Ruhe, sondern auch bei Belastung Einfluss nehmen und so ebenfalls zu Unterschieden zwischen den Probanden führen können. Überdies können erstere Medikamente, wie in Abschnitt 4.5. beschrieben, möglicherweise Auswirkungen auf das Verhalten der Klappen, insbesondere hinsichtlich möglicher Klappenthrombosen und Rigidität, haben, was bei den betroffenen Patienten ebenfalls abweichende Messwerte bedingen würde.

In vitro Versuchsaufbauten liefern vergleichend dazu von den äußeren Lebensbedingungen unbeeinflusste Ergebnisse sowie genauere Messungen, welche sich dann jedoch auf einem rein theoretischen Niveau befinden, da die Situation und die Lebensqualität der Patienten im Alltag, um deren Gewährleistung es bei der Durchführung des operativen Eingriffs geht, nicht direkt beobachtet werden, sondern darauf lediglich über die Qualität der Klappenfunktion im Versuchsaufbau geschlossen werden kann. Zum Zwecke der ganzheitlichen Kontrolle der Hämodynamik sollte daher parallel zu der in vivo Studie eine in vitro Prüfung der beiden Klappenfabrikate stattfinden, was zurzeit ebenfalls in der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universität zu Lübeck praktiziert wird.

In puncto der günstigeren Ergebnisse bei den Trifecta Prothesen könnte im Zuge der Sichtung der Basisdaten allenfalls die differente Zeit zwischen Operation und Nachuntersuchung als Limitation hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Ergebnisse in Frage kommen. So lag bei den Magna Ease Patienten ein im Mittel 19 Monate längerer Zeitraum zwischen dem Eingriff und der Nachuntersuchung als bei der Trifecta Gruppe. Da angesichts letzterer Prothese Langzeitergebnisse bezüglich der hämodynamischen Eigenschaften noch ausstehen, hätte ein längerer postoperativen Zeitabstand ungünstigere Ergebnisse als in der vorliegenden Studie aufweisen können.

Eine Limitation, bedingt durch unterschiedliche Untersucher kann bei dieser Studie ausgeschlossen werden, da sowohl die Durchführung der Echokardiographien als auch die Auswertung der digital gespeicherten Daten sowie der gemessenen Flusskurven von demselben erfahrenen Untersucher durchgeführt worden sind, wodurch ein systematischer Fehler auf der Basis unterschiedlicher Arbeitsweisen nicht in Frage kommt. Weiterhin konnte so der Empfehlung bezüglich einer hohen

Expertise des Arztes, die nach ASE (American Society of Echocardiography) eine wichtige Rolle hinsichtlich der Qualität der Daten spielt¹³⁵, Folge geleistet werden.

4.7. Schlussfolgerung

In Ergänzung zu der im Januar 2013 im „European Journal of Cardio-Thoracic Surgery“ veröffentlichten und ebenfalls von der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universität zu Lübeck durchgeführten Studie¹³⁶, wurde die St. Jude Medical Trifecta als perikardiale Bioklappe mit einer zweiten bovinen Bioprothese der dritten Generation an Aortenklappenposition in Ruhe, bei Belastung sowie während der Erholungsphase verglichen.

Aufgrund des signifikant ($p = 0,001$) niedrigen Druckgradienten und Widerstandes über der Aortenklappe sowie der höheren EOAI-Werten im Kollektiv der Trifecta Patienten während aller Phasen der Untersuchung im Vergleich zu der Magna Ease Gruppe und der daraus folgenden niedrigeren Inzidenz von Stenosen beziehungsweise PPM, lässt sich sagen, dass dieses Modell hinsichtlich der hämodynamischen Parameter näher an die Ergebnisse der nativen AoK und somit an das physiologische Optimum heranreicht.

Insbesondere aufgrund der differentiellen Klappenengeometrie der Trifecta und fehlender Langzeitergebnisse bei einer nicht auszuschließenden Gefahr der frühzeitigen strukturellen Degeneration gilt es allerdings abzuwägen, ob die Patienten von einer Prothese wie der Magna Ease, welche zwar die ungünstigeren aktuellen hämodynamischen Ergebnisse aufweist, sich jedoch bereits über Jahrzehnte bezüglich ihrer Langlebigkeit bewährt hat, ebenfalls eine praktikable Alternative im Hinblick auf die Gewährleistung einer möglichst langen und guten Lebensqualität für die Patienten darstellt.

Abschließend lässt sich sagen, dass ein perfekter, das heißt der nativen Klappe identischer, Aortenklappenersatz noch nicht existiert. Aus diesem Grund muss nach wie vor unter Berücksichtigung der individuellen Bedürfnisse der Patienten über die bestmögliche Alternative diskutiert werden

5. Zusammenfassung

Aus der Vielzahl an Patienten, welche von Herzklappenerkrankungen betroffen sind, die einen prothetischen Ersatz erforderlich machen, ergibt sich eine hohe Relevanz für den Einsatz der dritten Generation biologischer Herzklappen.

Die Beurteilung dieser fand bislang zumeist unter Ruhebedingungen statt, wodurch das hämodynamische Verhalten der Klappentypen unter alltäglicher Belastung außer Acht gelassen wurde. Daher war eine echokardiographische Testung unter körperlicher Belastung mittels Ergometrie unter Einschluss der Erholungsphase zur Evaluation der Hämodynamik unerlässlich. Die Umsetzung dessen fand im Zuge der vorliegenden Studie in Gestalt des Vergleichs einer Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease- und einer St. Jude Medical Trifecta-Gruppe mit einer gesunden Kontrollgruppe statt.

So wurden 41 mit dem Klappentyp Trifecta therapierte Patienten eines zum Zeitpunkt der Operation mittleren Alters von 71 (+/- 10) Jahren sowie 21 Magna Ease Patienten eines mittleren Alters von 64 (+/- 27) Jahren und 25 gesunde, 39 (+/- 9) Jahre alte, Individuen ohne Anzeichen einer Herzklappen- oder anderen kardialen Erkrankung exakt nach demselben Ergometrie-Echokardiographie Protokoll 11 (+/-42) Monate (Trifecta) bzw. 30 (+/- 39) Monate (Magna Ease) in 25 Watt-Schritten bis 100 Watt, sowie während der Erholung, untersucht.

Die Ergebnisse zeigten verglichen mit der Kontrollgruppe, signifikant ($p = 0,001$, $p = 0,006$) höhere Werte für δp und VR sowie signifikant ($p = 0,001$) niedrigere für den EOAI beider prothetisch versorgter Gruppen. Darüber hinaus ergab sich zwischen den Patienten des Magna Ease und des Trifecta Kollektivs ein signifikanter (p stets $< 0,021$) Unterschied hinsichtlich aller betrachteten Werte. So reichten die hämodynamischen Eigenschaften der Trifecta- signifikant näher als die der Magna Ease-Prothese an die Werte der nativen Klappen heran.

Anhand dieser Ergebnisse und der daraus folgenden niedrigeren Inzidenz von Stenosen und PPM lässt sich sagen, dass das Modell der Trifecta hinsichtlich der Hämodynamik die vorteilhafteren Ergebnisse aufweist. Es gilt allerdings, angesichts fehlender Langzeitergebnisse, bezüglich früher Degeneration bei unterschiedlicher Klappengeometrie der Trifecta abzuwägen, ob die Magna Ease Prothese, die zwar die aktuell ungünstigere Hämodynamik, jedoch eine hohe Langlebigkeit aufweist, eine praktikable Alternative darstellt.

6. Literaturverzeichnis

- ¹ Lindroos et al. 1993; Stewart et al. 1997, Yutzey et al. 2014
- ² Deutsches Bundesamt für Statistik, Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes. <https://www.destatis.de>; Tag des letzten Zugriffs: 28.03.2016
- ³ Deutsches Bundesamt für Statistik, Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes. <https://www.destatis.de>; DRG-Statistik 2014 – Vollstationäre Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern Operationen und Prozeduren (OPS Version 2014) Tag des letzten Zugriffs: 28.03.2016
- ⁴ Gerhard Aumüller, Gabriela Aust, Andreas Doll, Jürgen Engele, Joachim Kirsch, Siegfried Mense, Dieter Reißig, Jürgen Salvetter, Wolfgang Schmidt, Frank Schmitz, Erik Schulte, Katharina Spanel-Borowski, Werner Wolff, Laurenz J. Wurzinger, Hans-Gerhard Zilch. Duale Reihe Anatomie. Thieme. 2. Auflage. Germany 2010
- ⁵ Robert O. Bonow, MD, Douglas L. Mann, MD, Douglas P. Zipes, MD, Peter Libby, MD, Eugene Braunwald, MD, MD(Hon), ScD(Hon), FRCP; Braunwald's Heart Disease,; A Textbook of Cardiovascular Medicine; S. 1496-1473; Elsevier Saunders; Ninth Edition; Philadelphia 2012
- ⁶ Ulrich Stierle, Lübeck; Franz Hartmann, Eutin; Beate Probst-Wiemuth, Bad Pyrmont; Ronja Westphal, Bad Segeberg; Uwe Wiegand, Remscheid; Klinikleitfaden Kardiologie; Elsevier Urban & Fischer; S. 201; 5.Auflage; 2014; München
- ⁷ Robert O. Bonow, MD, Douglas L. Mann, MD, Douglas P. Zipes, MD, Peter Libby, MD, Eugene Braunwald, MD, MD(Hon), ScD(Hon), FRCP; Braunwald's Heart Disease,; A Textbook of Cardiovascular Medicine; S. 1472, 1473; Elsevier Saunders; Ninth Edition; Philadelphia 2012
- ⁸ Gerhard Aumüller, Gabriela Aust, Andreas Doll, Jürgen Engele, Joachim Kirsch, Siegfried Mense, Dieter Reißig, Jürgen Salvetter, Wolfgang Schmidt, Frank Schmitz, Erik Schulte, Katharina Spanel-Borowski, Werner Wolff, Laurenz J. Wurzinger, Hans-Gerhard Zilch. Duale Reihe Anatomie. Thieme. 2. Auflage. Germany 2010
- ⁹ Robert O. Bonow, MD, Douglas L. Mann, MD, Douglas P. Zipes, MD, Peter Libby, MD, Eugene Braunwald, MD, MD(Hon), ScD(Hon), FRCP; Braunwald's Heart Disease,; A Textbook of Cardiovascular Medicine; S. 1468, 1469,1472,1473; Elsevier Saunders; Ninth Edition; Philadelphia 2012
- ¹⁰ Ulrich Stierle, Lübeck; Franz Hartmann, Eutin; Beate Probst-Wiemuth, Bad Pyrmont; Ronja Westphal, Bad Segeberg; Uwe Wiegand, Remscheid; Klinikleitfaden Kardiologie; Elsevier Urban & Fischer; S. 208-209; 5.Auflage; 2014; München

¹¹ H.-P. Bruch und O. Tretz; Chirurgie; Bechthold; Elsevier, Urban & Fischer; München, Jena; 6. Auflage; S. 673; 2008

¹² Robert O. Bonow, MD, Douglas L. Mann, MD, Douglas P. Zipes, MD, Peter Libby, MD, Eugene Braunwald, MD, MD(Hon), ScD(Hon), FRCP; Braunwald's Heart Disease,; A Textbook of Cardiovascular Medicine; S. 1478, 1479; Elsevier Saunders; Ninth Edition; Philadelphia 2012

¹³ Ulrich Stierle, Lübeck; Franz Hartmann, Eutin; Beate Probst-Wiemuth, Bad Pyrmont; Ronja Westphal, Bad Segeberg; Uwe Wiegand, Remscheid; Klinikleitfaden Kardiologie; Elsevier Urban & Fischer; S. 197; 5. Auflage; 2014; München

¹⁴ Nishimura et al. ; AHA/ACC Valvular Heart Disease Guideline; Table 1. Applying Classification of Recommendations and Level of Evidence; 2014

¹⁵ Ulrich Stierle, Lübeck; Franz Hartmann, Eutin; Beate Probst-Wiemuth, Bad Pyrmont; Ronja Westphal, Bad Segeberg; Uwe Wiegand, Remscheid; Klinikleitfaden Kardiologie; Elsevier Urban & Fischer; S. 196-197; 5.Auflage; 2014; München

¹⁶ Ulrich Stierle, Lübeck; Franz Hartmann, Eutin; Beate Probst-Wiemuth, Bad Pyrmont; Ronja Westphal, Bad Segeberg; Uwe Wiegand, Remscheid; Klinikleitfaden Kardiologie; Elsevier Urban & Fischer; S. 204; 5.Auflage; 2014; München

¹⁷ ESC Guidelines 2007

¹⁸ Nishimura et al. ; AHA/ACC Valvular Heart Disease Guideline; Table 1. Applying Classification of Recommendations and Level of Evidence; 2014

¹⁹ www.euroscore.org; Tag des letzten Zugriffs: 09.04.2016

²⁰ Robert O. Bonow, MD, Douglas L. Mann, MD, Douglas P. Zipes, MD, Peter Libby, MD, Eugene Braunwald, MD, MD(Hon), ScD(Hon), FRCP; Braunwald's Heart Disease,; A Textbook of Cardiovascular Medicine; Elsevier Saunders; Ninth Edition; Philadelphia 2012
S. 1481

²¹ S. 1483

²² S. 1481, 1482

²³ S. 1484

²⁴ S. 1485

²⁵ Bechtel JF, Erasmi AW, Misfeld M, Sievers HH; Reconstructive surgery of the aortic valve: the Ross, David, and Yacoub procedures; Herz; Aug 2006

²⁶ H.-P. Bruch und O. Tretz; Chirurgie; Bechthold; Elsevier, Urban & Fischer; München, Jena; 6. Auflage; S. 673; 2008

²⁷ Robert O. Bonow, MD, Douglas L. Mann, MD, Douglas P. Zipes, MD, Peter Libby, MD, Eugene Braunwald, MD, MD(Hon), ScD(Hon), FRCP; Braunwald's Heart Disease.; A Textbook of Cardiovascular Medicine; ;S. 1485- 1487; Elsevier Saunders; Ninth Edition; Philadelphia 2012

²⁸ <http://www.dgthg.de/de/Geschichte> deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie; Tag des letzten Zugriffs: 09.04.2016

²⁹ Stephen Westaby, „Landmarks in Cardiac Surgery“, 1998 // Deutsche Herzstiftung, „Herzbericht 2013“; „Herzbericht 2014“ // K. H. Leitz, „Geschichte der Herzchirurgie in Deutschland“, in: G. Ziemer, A. Haverich, „Herzchirurgie“, 3. Auflage, 2010 // Annette M. Matthews, „The Development of the Starr-Edwards Heart Valve“, in: Historical Perspectives, Volume 25, Number 4, 1998 // C. F. Vahl, K. F. Gruber-Gerardy, „Von der Herzchirurgie und den Herzklappen. Meilensteine aus 2.500 Jahren Herzgeschichte“, 2009

³⁰ H.-P. Bruch und O. Tretz; Chirurgie; Bechthold; Elsevier, Urban & Fischer; München, Jena; 6. Auflage; S. 673; 2008

³¹ Chuai JB1, Shi L2, Ma XY2, Wu D3, Kang K1, Jiang SL1; Curative effect of mechanical heart valve replacement and anticoagulant therapy after surgery; J Biol Regul Homeost Agents. Jan-Mar 2016

³² Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi; Long-term characteristics and clinical significance of echocardiogram in patients after mechanical prosthesis aortic valve replacement; Apr 2014

³³ Charitos EI, Stierle U, Tietze C, Hanke T, Karluss A, Misfeld M, Sievers HH; J Heart Valve Dis.; Clinical outcomes and lessons learned with aortic valve repair in 508 patients; Sep 2014

³⁴ Svensson LG1, Pillai ST2, Rajeswaran J3, Desai MY4, Griffin B4, Grimm R4, Hammer DF4, Thamilarasan M4, Roselli EE5, Pettersson GB5, Gillinov AM5, Navia JL5, Smedira NG5, Sabik JF 3rd5, Lytle BW5, Blackstone EH6; Long-term survival, valve durability, and reoperation for 4 aortic root procedures combined with ascending aorta replacement; Thorac Cardiovasc Surg. Nov 2015

³⁵ AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH; Weiterentwicklung der Leistungsbereiche Aortenklappenchirurgie, isoliert und Koronarchirurgie, isoliert (Follow-up mit Sozialdaten); Abschlussbericht; Stand: 20. Januar 2015

³⁶ www.euroscore.org; Tag des letzten Zugriffs: 09.04.2016

³⁷ Nishimura et al. ; AHA/ACC Valvular Heart Disease Guideline; Table 1. Applying Classification of Recommendations and Level of Evidence; 2014

-
- ³⁸ H.R. Figulla, J. Cremer, T. Walther, U. Gerckens, R. Erbel, A. Osterspey, R. Zahn; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.; Published by Springer Medizin Verlag; Positionspapier zur kathetergeführten Aortenklappenintervention; 2009
- ³⁹ Ulrich Stierle, Lübeck; Franz Hartmann, Eutin; Beate Probst-Wiemuth, Bad Pyrmont; Ronja Westphal, Bad Segeberg; Uwe Wiegand, Remscheid; Klinikleitfaden Kardiologie; Elsevier Urban & Fischer; S. 204-205; 5.Auflage; 2014; München
- ⁴⁰ Deutsches Aortenklappenregister; German Aortic Valve Registry; in gemeinsamer Verantwortung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK); Tag des letzten Zugriffs: 03.04.2016
- ⁴¹ Rubino AS1, Santarpino G2, De Praetere H3, Kasama K3, Dalén M4, Sartipy U4, Lahtinen J5, Heikkinen J5, Deste W6, Pollari F2, Svenarud P4, Meuris B3, Fischlein T2, Mignosa C6, Biancari F5; Early and intermediate outcome after aortic valve replacement with a sutureless bioprosthesis: Results of a multicenter study; J Thorac Cardiovasc Surg. Sep 2014
- ⁴² Fukui S1, Nishimura M, Matsumiya G, Yoshitatsu M, Matsue H, Sawa Y; Torn cusp in a freestyle stentless bioprosthesis 5 years after implantation: report of a case; Surg Today. 2007
- ⁴³ Borger MA1, Prasongsukarn K, Armstrong S, Feindel CM, David TE; Stentless aortic valve reoperations: a surgical challenge; Ann Thorac Surg. Sep 2007
- ⁴⁴ Kalfa D1, Mohammadi S2, Kalavrouziotis D1, Kharroubi M1, Doyle D1, Marzouk M1, Metras J1, Perron J1; Long-term outcomes of the Ross procedure in adults with severe aortic stenosis: single-centre experience with 20 years of follow-up; Eur J Cardiothorac Surg. Jan 2015
- ⁴⁵ Richardt D, Hemmer W, Moritz A, Hetzer R, Gorski A, Franke UF, Hörer J, Lange R, Sachweh JS, Riso A, Dodge-Khatami A, Hübler M, Charitos EI, Stierle U, Sievers HH; Age-related reoperation rate after the Ross procedure: a report from the German Ross Registry; J Heart Valve Dis. Mar 2015
- ⁴⁶ H.-P. Bruch und O. Tretz; Chirurgie; Bechthold; Elsevier, Urban & Fischer; München, Jena; 6. Auflage; S. 675-676; 2008
- ⁴⁷ H.-P. Bruch und O. Tretz; Chirurgie; Bechthold; Elsevier, Urban & Fischer; München, Jena; 6. Auflage; S.674; 2008
- ⁴⁸ Wyss TR1, Bigler M, Stalder M, Englberger L, Aymard T, Kadner A, Carrel TP; Absence of prosthesis-patient mismatch with the new generation of Edwards stented aortic bioprosthesis; Interact Cardiovasc Thorac Surg. Jun 2010

⁴⁹ Flameng W1, Meuris B, Herijgers P, Herregods MC; Prosthesis-patient mismatch is not clinically relevant in aortic valve replacement using the Carpentier-Edwards Perimount valve; *Ann Thorac Surg.* Aug 2006

⁵⁰ Johnston DR1, Soltesz EG2, Vakil N2, Rajeswaran J3, Roselli EE2, Sabik JF 3rd2, Smedira NG2, Svensson LG2, Lytle BW2, Blackstone EH4; Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants; *Ann Thorac Surg.* Apr 2015

⁵¹ Phan K1, Ha H2, Phan S3, Misfeld M4, Di Eusanio M5, Yan TD6; Early hemodynamic performance of the third generation St Jude Trifecta aortic prosthesis: A systematic review and meta-analysis; *J Thorac Cardiovasc Surg.* Jun 2015

⁵² Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease Pericardial Aortic Bioprosthesis; From valve design to clinical results; Edwards Lifesciences Corporation; 2012

⁵³ <https://www.valveguide.ch/index.php/categories/item/89-carpentier-edwards-perimount-magna-ease-pericardial-aortic-suprannular>; Last modified on Monday, 19 October 2015

⁵⁴ 1. Data on File, St. Jude Medical.

2. McGonagle-Wolff K, Schoen F. Morphologic findings in explanted Mitroflow pericardial bioprosthetic valves. *Am J Cardiol.* 1992

3. Butany J, Yu W, Silver MD, et al. Morphologic findings in explanted Hancock II porcine bioprostheses. *J Heart Valve Dis.* 1999

4. Bottio T, Valente M, Rizzoli G, et al. Commissural dehiscence: A rare and peculiar cause of porcine valve structural deterioration. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006

⁵⁵ Andreas Beckmann, Anne-Kathrin Funkat, Jana Lewandowski, Michael Frie, Markus Ernst, Khosro Hekmat, Wolfgang Schiller, Jan F. Gummert, Joachim Thomas Cremer; *Cardiac Surgery in Germany during 2014: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery*; Georg Thieme Verlag KG Stuttgart; New York; 2014

⁵⁶ Wendt D1, Thielmann M2, Plicht B3, Aßmann J2, Price V2, Neuhäuser M4, Jakob H2; The new St Jude Trifecta versus Carpentier-Edwards Perimount Magna and Magna Ease aortic bioprosthesis: is there a hemodynamic superiority?; *J Thorac Cardiovasc Surg.* May 2014

⁵⁷ ⁵⁷ Patricia A. Pellikka, MD, Sherif F. Nagueh, MD, Abdou A. Elhendy, MD, PhD, Cathryn A. Kuehl, RDCS, and Stephen G. Sawada, MD, Rochester, Minnesota; Houston, Texas; Marshfield, Wisconsin; and Indianapolis, Indiana. Guidelines and Standards: American Society of Echocardiography Recommendations for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* September 2007

⁵⁸ Ulrich Stierle, Lübeck; Franz Hartmann, Eutin; Beate Probst-Wiemuth, Bad Pyrmont; Ronja Westphal, Bad Segeberg; Uwe Wiegand, Remscheid;

Klinikleitfaden Kardiologie; Elsevier Urban & Fischer; S. 202; 5.Auflage; 2014; München

⁵⁹ Nishimura et al. ; AHA/ACC Valvular Heart Disease Guideline; Table 1. Applying Classification of Recommendations and Level of Evidence; 2014

⁶⁰ Bach DS1, Patel HJ2, Koliass TJ3, Deeb GM2; Randomized comparison of exercise haemodynamics of Freestyle, Magna Ease and Trifecta bioprostheses after aortic valve replacement for severe aortic stenosis†; Eur J Cardiothorac Surg. Jan 2016

⁶¹ Levy F1, Donal E2, Bière L3, Szymanski C1, Remadi JP1, Flécher E4, Fouquet O3, Leguerrier A4, Tribouilloy C5; Hemodynamic performance during exercise of the new St. Jude Trifecta aortic bioprosthesis: results from a French multicenter study; J Am Soc Echocardiogr. Jun 2014

⁶² Bradley S. Marino, Sara K. Pasquali, Gil Wernowski, John R. Bockoven, Michael McBride, Catherine J. Cho, Thomas L. Spray, Stephen M. Paridon; Exercise performance in children and adolescents after Ross procedure; Cardiol Young; Cambridge University Press; 2006; 16: 40-47

⁶³ Patricia A. Pellikka, MD, Sherif F. Nagueh, MD, Abdou A. Elhendy, MD, PhD, Cathryn A. Kuehl, RDCS, and Stephen G. Sawada, MD, Rochester, Minnesota; Houston, Texas; Marshfield, Wisconsin; and Indianapolis, Indiana. Guidelines and Standards: American Society of Echocardiography Recommendations for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography September 2007

⁶⁴ Thorsten Hanke, Efsratios I. Charitos, Hauke Paarmann, Ulrich Stierle and Hans-H. Sievers. Haemodynamic performance of a new pericardial aortic bioprosthesis during exercise and recovery: comparison with pulmonary autograft, stentless aortic bioprosthesis and healthy control groups. July 2010- October 2012

⁶⁵ Leitlinien zur Ergometrie; Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie– Herz- und Kreislafforschung; herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislafforschung; bearbeitet im Auftrag der Kommission von H.-J. Trappe und H. Löllgen; Z Kardiol 89:821–837 (2000) © Steinkopff Verlag 2000

⁶⁶ Egbe AC1, Pislaru SV2, Pellikka PA1, Poterucha JT1, Schaff HV3, Maleszewski JJ4, Connolly HM1; Bioprosthetic Valve Thrombosis Versus Structural Failure: Clinical and Echocardiographic Predictors; J Am Coll Cardiol. Dec 2015

⁶⁷ Kodali SK1, Thourani VH2, Kirtane AJ3; Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves; New England Journal of Medicine.;374(16):1591. doi: 10.1056/NEJMc1600179#SA4; Apr 2016

⁶⁸ Thorsten Hanke, Efsratios I. Charitos, Hauke Paarmann, Ulrich Stierle and Hans-H. Sievers. Haemodynamic performance of a new pericardial aortic

bioprosthesis during exercise and recovery: comparison with pulmonary autograft, stentless aortic bioprosthesis and healthy control groups. July 2010- October 2012

⁶⁹ www.klinikum.uni-heidelberg.de; Herzchirurgie; Zugangswege zu Herzen; Tag des letzten Zugriffs: 09.04.2016

⁷⁰ C. Klüß, H. Keller, K.-H. Oeinck, M. Diefenbach, R. Meinert, M. Koch, J. A. Moritz, Maquet Cardiovascular GmbH, Clinical Service Klinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie (Direktor: Prof. Dr. Kai Zacharowski, FRCA), Klinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie (Direktor: Prof. Dr. Anton Moritz) Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main; Messung des „endtidalen“ CO₂ der Herz-Lungen-Maschine; KARDIOTECHNIK 4/2009

⁷¹ <https://www.hochdruckliga.de/geschichte-der-blutdruckmessung.html>; tag des letzten Zugriffs: 13.06.2016

⁷² <https://www.staff.uni-giessen.de/~gi1919/echo.pdf>; Tag des letzten Zugriffs: 25.04.2016

⁷³ Miguel A. Quiñones, MD, Chair, Catherine M. Otto, MD, Marcus Stoddard, MD, Alan Waggoner, MHS, RDMS, and William A. Zoghbi, MD, Raleigh, North Carolina. Recommendations for Quantification of Doppler Echocardiography: A Report From the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography .February 2002

⁷⁴ Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements Circulation; 1978

⁷⁵ <https://www.staff.uni-giessen.de/~gi1919/echo.pdf>; Tag des letzten Zugriffs: 25.04.2016

⁷⁶ Eigenmodifizierte Abbildung nach: <http://www.echobasics.de/klappen.html>; Tag des letzten Zugriffs: 25.04.2016

⁷⁷ Miguel A. Quiñones, MD, Chair, Catherine M. Otto, MD, Marcus Stoddard, MD, Alan Waggoner, MHS, RDMS, and William A. Zoghbi, MD, Raleigh, North Carolina. Recommendations for Quantification of Doppler Echocardiography: A Report From the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography .February 2002

⁷⁸ Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. The Archives of Internal Medicine 1916

⁷⁹ LE Ford, T Feldman and JD Carroll; American Heart Association; Circulation, Journal of the American Heart Association; 7272 Greenville Avenue; Dallas; 1994

⁸⁰ L.Hatle, M.D.; Noninvasive Assessment and Differentiation of Left Ventricular Outflow Obstruction with Doppler Ultrasound; Circulation; Downloaded from <http://circ.ahajournals.org/> by guest on May 2, 2016

⁸¹ Yoshimasa Sakamoto , Kazuhiro Hashimoto, Hiroshi Okuyama, Shinichi Ishii, Noriyasu Kawada, Takahiro Inoue; Validity of identifying patient-prosthesis mismatch from the indexed effective orifice area; Journal of Artificial Organs; September 2008, Volume 11, Issue 3, pp 163-164
First online: 05 October 2008

⁸²<http://www.deutschegefaessliga.de/index.php/gefaesserkrankungen/arteriosklerose>; Tag des letzten Zugriffs: 15.06.2016

⁸³ Memon S, Ganga HV, Masrur S, Thompson PD; Conn Med; The Effect of HMG CoA Reductase Inhibitors on the Progression of Aortic Sclerosis: Review Article; Mar 2016

⁸⁴ <https://fachpflegewissen.de/2010/11/03/picco-messwerte/>; Tag des letzten Zugriffs: 22.04.2016

⁸⁵ Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al; Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. N Engl J Med 1999

⁸⁶ http://leitlinien.dgk.org/files/2011_Leitlinie_kardiogener_Schock.pdf; Tag des letzten Zugriffs: 22.04.2016

⁸⁷ Vahanian A., Alfieri O, Andreotti F., Antunes MJ, Baron-Esquinias G., Baumgartner H et.al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur J Cardiothorac Surg 2012

⁸⁸ Pibarot P., Dumesnil J.G.; Hemodynamic and clinical impact of prosthesis patient mismatch in the aortic valve position and its prevention; J Am Coll Cardiol 2000

⁸⁹ Picano E., Pibarot P., Lancellotti P., Monin J.L., Bonow R.O.; The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. J Am Coll Cardiol 2009

⁹⁰ Bach DS1, Patel HJ2, Koliass TJ3, Deeb GM2; Randomized comparison of exercise haemodynamics of Freestyle, Magna Ease and Trifecta bioprostheses after aortic valve replacement for severe aortic stenosis†; Eur J Cardiothorac Surg. Jan 2016

⁹¹ Modi A, Pousios D, Sadeque S, Velissaris T, Barlow C, Livesey S, Tsang GM, Ohri SK; Early in-vivo hemodynamic comparison of supra-annular aortic

bioprostheses: Trifecta versus Perimount Magna Ease; J Heart Valve Dis. May 2014

⁹² Wendt D1, Thielmann M2, Plicht B3, Aßmann J2, Price V2, Neuhäuser M4, Jakob H2; The new St Jude Trifecta versus Carpentier-Edwards Perimount Magna and Magna Ease aortic bioprosthesis: is there a hemodynamic superiority?; J Thorac Cardiovasc Surg. May 2014

⁹³ Fiegl K1, Deutsch MA1, Rondak IC2, Lange R1, Guenzinger R1; Matched Comparison of Two Different Biological Prostheses for Complete Supra-annular Aortic Valve Replacement; Thorac Cardiovasc Surg. Sep 2015

⁹⁴ Colli A1, Marchetto G2, Salizzoni S2, Rinaldi M2, Di Marco L3, Pacini D3, Di Bartolomeo R3, Nicolini F4, Gherli T4, Agrifoglio M5, Borghetti V6, Khoury G6, De Paolis M6, Zoffoli G7, Mangino D7, Amorim MJ8, Manzan E9, Zucchetta F9, Balduzzi S10, Gerosa G9; The TRIBECA study: (TRI)fecta (B)ioprostheses (E)valuation versus (C)arpentier Magna-Ease in (A)ortic position; Eur J Cardiothorac Surg. Feb 2016

⁹⁵ Bach DS1, Patel HJ2, Koliaas TJ3, Deeb GM2; Randomized comparison of exercise haemodynamics of Freestyle, Magna Ease and Trifecta bioprostheses after aortic valve replacement for severe aortic stenosis†; Eur J Cardiothorac Surg. Jan 2016

⁹⁶ Levy F1, Donal E2, Bière L3, Szymanski C1, Remadi JP1, Flécher E4, Fouquet O3, Leguerrier A4, Tribouilloy C5; Hemodynamic performance during exercise of the new St. Jude Trifecta aortic bioprosthesis: results from a French multicenter study; J Am Soc Echocardiogr. Jun 2014

⁹⁷ Bach DS1, Patel HJ2, Koliaas TJ3, Deeb GM2; Randomized comparison of exercise haemodynamics of Freestyle, Magna Ease and Trifecta bioprostheses after aortic valve replacement for severe aortic stenosis†; Eur J Cardiothorac Surg. 2016 Jan 27

⁹⁸ Thorsten Hanke, Efsratios I. Charitos, Hauke Paarmann, Ulrich Stierle and Hans-H. Sievers. Haemodynamic performance of a new pericardial aortic bioprosthesis during exercise and recovery: comparison with pulmonary autograft, stentless aortic bioprosthesis and healthy control groups. July 2010- October 2012

⁹⁹ Raghav V1, Okafor I2, Quach M3, Dang L3, Marquez S3, Yoganathan AP4; Long-Term Durability of Carpentier-Edwards Magna Ease Valve: A One Billion Cycle In Vitro Study; Ann Thorac Surg. May 2016

¹⁰⁰ Wyss TR1, Bigler M, Stalder M, Englberger L, Aymard T, Kadner A, Carrel TP; Absence of prosthesis-patient mismatch with the new generation of Edwards stented aortic bioprosthesis; Interact Cardiovasc Thorac Surg. Jun 2010

¹⁰¹ Takuya Yamashita · Yukinori Moriyama · Naoyuki Sata · Naokazu Hamada · Takashi Horinouchi · Shigeru Amitani · Kenkichi Miyahara · Kentaro Setoyama · Kazuhiro Misumi · Hiroshi Sakamoto; Article: Discrepancy between Doppler and

catheter measurements of pressure gradients across small-size prosthetic valve; The Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery; Februar 2005

¹⁰² Ulrich Stierle, Lübeck; Franz Hartmann, Eutin; Beate Probst-Wiemuth, Bad Pyrmont; Ronja Westphal, Bad Segeberg; Uwe Wiegand, Remscheid; Klinikleitfaden Kardiologie; Elsevier Urban & Fischer; S. 201; 5.Auflage; 2014; München

¹⁰³ Reinhard Larsen; Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie; Herzklappenoperationen; 8.Auflage; Springer Berlin Heidelberg; 2012

¹⁰⁴ Cevasco M1, Mick SL, Kwon M, Lee LS, Chen EP, Chen FY; J Heart Valve Dis; True external diameter better predicts hemodynamic performance of bioprosthetic aortic valves than the manufacturers' stated size; May 2013

¹⁰⁵ <http://www.medicoconsult.de/Herzzeitvolumen/>; Tag des letzten Zugriffs: 21.05.2016

¹⁰⁶ Silberman S1, Shaheen J, Fink D, Tzivoni D, Rosenmann D, Shapira N, Strauss-Liviatan N, Bitran D; Comparison of exercise hemodynamics among nonstented aortic bioprostheses, mechanical valves, and normal native aortic valves; J Card Surg. Sep-Oct 1998

¹⁰⁷ Reinhard Larsen; Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie; Herzklappenoperationen; 8.Auflage; Springer Berlin Heidelberg; 2012

¹⁰⁸ Piparot P, Dumesnil JG, Briand M, Laforest I, Cartier P; Hemodynamic performance during maximum exercise in adult patients with the Ross operation and comparison with normal controls and patients with aortic bioprosthesis; Am J Cardiol 2000

¹⁰⁹ Thorsten Hanke, Efsratios I, Charitos, Hauke Paarmann, Ulrich Stierle and Hans-H. Sievers. Haemodynamic performance of a new pericardial aortic bioprosthesis during exercise and recovery: comparison with pulmonary autograft, stentless aortic bioprosthesis and healthy control groups. July 2010- October 2012

¹¹⁰ Cannon JD Jr1, Zile MR, Crawford FA Jr, Carabello BA; J Am Coll Cardiol; Aortic valve resistance as an adjunct to the Gorlin formula in assessing the severity of aortic stenosis in symptomatic patients; Dec 1992

¹¹¹ Giordano Tasca, Gianfranco Beniamino Fiore, Andrea Mangini, Claudia Romagnoni, Amando Gamba, Alberto Redaelli, Carlo Antona, Riccardo Vismara; Journal of Artificial Organs; pp 1-7; Opening–closing pattern of four pericardial prostheses: results from an in vitro study of leaflet kinematics; First online: 26 May 2016

¹¹² Ulrich Stierle, Lübeck; Franz Hartmann, Eutin; Beate Probst-Wiemuth, Bad Pyrmont; Ronja Westphal, Bad Segeberg; Uwe Wiegand, Remscheid;

Klinikleitfaden Kardiologie; Elsevier Urban & Fischer; S. 201; 5. Auflage; 2014; München

¹¹³ Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Hung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M; American Society of Echocardiography, and European Association of Echocardiography; Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice; J Am Soc Echocardiogr. Jan 3 2009

¹¹⁴ Pibarot P., Dumesnil J.G.; Hemodynamic and clinical impact of prosthesis patient mismatch in the aortic valve position and its prevention; J Am Coll Cardiol 2000

¹¹⁵ Jean G. Dumesnil, Philippe Pibarot; Prosthesis-Patient Mismatch: An Update; Current Cardiology Reports; June 2011, Volume 13, Issue 3, pp 250-257
First online: 25 February 2011

¹¹⁶ Pibarot P, Dumesnil JG, Jobin J, et al. Hemodynamic and physical performance during maximal exercise in patients with an aortic bioprosthetic valve. Comparison of stentless versus stented bioprostheses. J Am Coll Cardiol 1999;34: 1609 –17.

¹¹⁷ Ulrich Stierle, Lübeck; Franz Hartmann, Eutin; Beate Probst-Wiemuth, Bad Pyrmont; Ronja Westphal, Bad Segeberg; Uwe Wiegand, Remscheid; Klinikleitfaden Kardiologie; Elsevier Urban & Fischer; S. 201; 5. Auflage; 2014; München

¹¹⁸ Rahimtoola SH; The problem of valve prosthesis-patient mismatch; Circulation. Jul 1978

¹¹⁹ Pibarot P, Dumesnil JG, Jobin J, et al. Hemodynamic and physical performance during maximal exercise in patients with an aortic bioprosthetic valve. Comparison of stentless versus stented bioprostheses. J Am Coll Cardiol 1999;34: 1609 –17.

¹²⁰ Colli A1, Marchetto G2, Salizzoni S2, Rinaldi M2, Di Marco L3, Pacini D3, Di Bartolomeo R3, Nicolini F4, Gherli T4, Agrifoglio M5, Borghetti V6, Khoury G6, De Paolis M6, Zoffoli G7, Mangino D7, Amorim MJ8, Manzan E9, Zucchetta F9, Balduzzi S10, Gerosa G9; The TRIBECA study: (TRI)fecta (B)ioprostheses (E)valuation versus (C)arpentier Magna-Ease in (A)ortic position; Eur J Cardiothorac Surg. Feb 2016

¹²¹ Fiegl K1, Deutsch MA1, Rondak IC2, Lange R1, Guenzinger R1; Matched Comparison of Two Different Biological Prostheses for Complete Supra-annular Aortic Valve Replacement; Thorac Cardiovasc Surg. Sep 2015

¹²² Marc R Moon · Michael K Pasque · Nabil A Munfakh · Spencer J Melby · Jennifer S Lawton · Nader Moazami · John E Codd · Traves D Crabtree · Hendrick B Barner · Ralph J Damiano; Prosthesis-Patient Mismatch After Aortic Valve Replacement: Impact of Age and Body Size on Late Survival; The Annals of thoracic surgery; Feb 2006

-
- ¹²³ Nielsen PH1, Hjortdal V2, Modrau IS2, Jensen H2, Kimose HH2, Terp K2, Poulsen SH2, Smerup M2, Nielsen SL2.; Durability after aortic valve replacement with the Mitroflow versus the Perimount pericardial bioprosthesis: a single-centre experience in 2393 patients†; *Eur J Cardiothorac Surg.* Mar 2016
- ¹²⁴ Alvarez JR1, Sierra J, Vega M, Adrio B, Martinez-Comendador J, Gude F, Martinez-Cereijo J, Garcia J.; Early calcification of the aortic Mitroflow pericardial bioprosthesis in the elderly; *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* Nov 2009
- ¹²⁵ Piccardo A1, Blossier JD2, Le Guyader A2, Orsel I2, Sekkal S2, Cornu E2, Laskar M2.; Fate of aortic bioprostheses: An 18-year experience; *J Thorac Cardiovasc Surg.* Mar 2016
- ¹²⁶ Sénage T1, Le Tourneau T1, Foucher Y1, Pattier S1, Cueff C1, Michel M1, Serfaty JM1, Mugniot A1, Périgaud C1, Carton HF1, Al Habash O1, Baron O1, Roussel JC2.; Early structural valve deterioration of Mitroflow aortic bioprosthesis: mode, incidence, and impact on outcome in a large cohort of patients; *Circulation.* Dec 2014
- ¹²⁷ Tasca G1, Redaelli P, Riva B, De Carlini CC, Lobiati E, Gamba A; Hemodynamic comparison between Trifecta and freestyle aortic valve during exercise in patients with small aortic root; *J Card Surg.* May 2015
- ¹²⁸ Egbe AC1, Pislaru SV2, Pellikka PA1, Poterucha JT1, Schaff HV3, Maleszewski JJ4, Connolly HM1; Bioprosthetic Valve Thrombosis Versus Structural Failure: Clinical and Echocardiographic Predictors; *J Am Coll Cardiol.* Dec 2015
- ¹²⁹ Makkar RR1, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty T, Kofoed KF, de Backer O, Asch FM, Ruiz CE, Olsen NT, Trento A, Friedman J, Berman D, Cheng W, Kashif M, Jelnin V, Kliger CA, Guo H, Pichard AD, Weissman NJ, Kapadia S, Manasse E, Bhatt DL, Leon MB, Søndergaard L; Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves; *N Engl J Med.* Nov 2015
- ¹³⁰ Mariscalco G1, Mariani S2, Bichi S3, Biondi A4, Blasio A5, Borsani P6, Corti F2, De Chiara B7, Gherli R6, Leva C8, Russo CF7, Tasca G9, Vanelli P10, Alfieri O5, Antona C10, Di Credico G8, Esposito G3, Gamba A9, Martinelli L7, Menicanti L4, Paolini G2, Beghi C6; St. Jude Medical Trifecta aortic valve: results from a prospective regional multicentre registry; *J Cardiothorac Surg.* Nov 2015
- ¹³¹ Dell'Aquila AM1, Schlarb D, Schneider SR, Sindermann JR, Hoffmeier A, Kaleschke G, Martens S, Rukosujew A; Clinical and echocardiographic outcomes after implantation of the Trifecta aortic bioprosthesis: an initial single-centre experience; *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* Feb 2013
- ¹³² Bavaria JE1, Desai ND2, Cheung A3, Petracek MR4, Groh MA5, Borger MA6, Schaff HV7; The St Jude Medical Trifecta aortic pericardial valve: results from a global, multicenter, prospective clinical study; *J Thorac Cardiovasc Surg.* Feb 2014

¹³³ Neville PH1, Aupart MR, Diemont FF, Sirinelli AL, Lemoine EM, Marchand MA; Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis in aortic or mitral position: a 12-year experience; Ann Thorac Surg. Dec 1998

¹³⁴ H.-P. Bruch und O. Tretz; Chirurgie; Bechthold; Elsevier, Urban & Fischer; München, Jena; 6. Auflage; S. 676; 2008

¹³⁵ Nishimura et al. ; AHA/ACC Valvular Heart Disease Guideline; Table 1. Applying Classification of Recommendations and Level of Evidence; 2014

¹³⁶ Thorsten Hanke, Efsratios I. Charitos, Hauke Paarmann, Ulrich Stierle and Hans-H. Sievers. Haemodynamic performance of a new pericardial aortic bioprosthesis during exercise and recovery: comparison with pulmonary autograft, stentless aortic bioprosthesis and healthy control groups. July 2010- October 2012

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Geschichte der Herz-/ und Aortenklappenchirurgie,	8
Abb. 2: Aortenlappenersatz: Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease Pericardial Aortic Bioprosthesis,	11
Abb. 3: Modell der Durchmesser: <i>Stent Internal Diameter (ID)</i> ; <i>Stent Outer Diameter (OD)</i> \triangleq Klappengröße; <i>External Sewing Ring Diameter (ED)</i>	12
Abb. 4: Aortenlappenersatz: St. Jude Medical Trifecta;	12
Abb. 5: mediane Längssternotomie.....	19
Abb. 6: Echokardiographie-Gerät, Fahrrad-Ergometer und EKG-Gerät. Aufbau vor der Untersuchung der Probanden	22
Abb. 7: Messung des VTI_1 (Velocity Time Integral im LVOT) mittels PW-Doppler, des VTI_2 (Velocity Time Integral über der Aortenklappe) mittels CW-Doppler und von A_1 (Querschnittsfläche des LVOT). Werte dienen der Berechnung der EOA (siehe 2.4.).....	25
Abb. 8: Vergleich der mittleren BSA bei Probanden mit implantierter Klappengröße 21 und Klappengröße > 21 (SJM Trifecta und Perimount Magna Ease eingeschlossen)	34
Abb. 9: Darstellung des mittleren Blutrucks der SJM Trifecta und der Perimount Magna Ease Gruppe in Ruhe (rest), bei Belastung (e25 bis e100) und während der Erholungsphase (r1 bis r10). Oberer Abschnitt der Abbildung: systolische Werte; unterer Abschnitt der Abbildung: diastolische Werte	36
Abb. 10: Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe in Ruhe, bei Belastung und während der jeweiligen Minuten der Erholungsphase im Vergleich Magna Ease, Trifecta und Kontrollgruppe.....	39
Abb. 11: Darstellung der relativ für die Wiedererlangung der Ruhesituation benötigten Zeit mittels τ als Maß der Erholung. 1τ entspricht hierbei $1/e$. Je früher die Kurve parallel zu der X-Achse verläuft, desto schneller wäre das volle Maß der Erholung erreicht worden. Vergleich Trifecta, Magna Ease und Kontrollgruppe.....	40

Abb. 12: Vergleich der Mittelwerte des δp_{mean} in Ruhe und bei maximaler Belastung der Klappengröße 21 mit den Klappengrößen > 21 der Magna Ease Gruppe	41
Abb. 13: Vergleich der Mittelwerte des δp_{mean} in Ruhe und bei maximaler Belastung der SJM Trifecta Patienten der neuen Studie mit den SJM Trifecta Patienten der alten Studie (siehe Abschnitt 2.1.)	41
Abb. 14: Widerstand über der Aortenklappe in Ruhe, bei Belastung und während der jeweiligen Minute der Erholungsphase im Vergleich Magna Ease, Trifecta und Kontrollgruppe	44
Abb. 15: Effektiver Klappenöffnungsflächen-Index der Aortenklappe in Ruhe, bei Belastung und während der jeweiligen Minuten der Erholungsphase im Vergleich Magna Ease, Trifecta und Kontrollgruppe.....	48
Abb. 16: Vergleich der Mittelwerte des EOAI in Ruhe und bei maximaler Belastung der Klappengröße 21 mit den Klappengrößen > 21 der Magna Ease Gruppe	50
Abb. 17: Vergleich der Mittelwerte des EOAI in Ruhe und bei maximaler Belastung der SJM Trifecta Patienten der neuen Studie mit den SJM Trifecta Patienten der alten Studie (siehe Abschnitt 2.1.)	51
Abb. 18: Transvalvular Velocity Ratio in Ruhe, bei Belastung und während der jeweiligen Minuten der Erholungsphase im SJM Trifecta- und Perimount Magna Ease Gruppe im Vergleich	52
Abb. 19: Herz-Index in Ruhe, bei Belastung und während der jeweiligen Minuten der Erholungsphase SJM Trifecta und Perimount Magna Ease im Vergleich	53

7.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Klassifikation der Aortenklappenstenose	3
Tab. 2: Klappen Diameter: SJM Trifecta und Perimount Magna Ease im Vergleich	12
Tab. 3: Einnahme von Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern der aktuell untersuchten SJM Trifecta und der Perimount Magna Ease Patienten	17
Tab. 4: Präoperative Charakteristika der SJM Trifecta-, der Perimount Magna Ease und der Kontrollgruppe im Vergleich.....	18
Tab. 5: Perioperative Patientencharakteristika der SJM Trifecta- und der Perimount Magna Ease Gruppe im Vergleich	20
Tab. 6: Exemplarische Darstellung der ermittelten Messungen eines Patienten der Perimount Magna Ease Gruppe.....	31
Tab. 7: Mittelwerte der präoperativen Basisdaten der SJM Trifecta-, Perimount Magna Ease- und der Kontrollgruppe im Vergleich	32
Tab. 8: Mittelwerte perioperativer Basisdaten: Klappengröße und BSA der SJM Trifecta- und der Perimount Magna Ease Gruppe im Vergleich	34
Tab. 9: Postoperativ echokardiographisch ermittelte Daten vor der Belastung der SJM Trifecta- und der Perimount Magna Ease Gruppe im Vergleich	35
Tab. 10: Mittelwerte der δp_{mean} [mmHg] Werte der Vergleichsgruppen in Ruhe, unter Belastung (B25 = 25 Watt Belastung bis B100 = 100 Watt Belastung), und während der Erholungsphase (E1 = Ende der 1. Minute der Erholung bis E10 = Ende der 10. Minute der Erholung).....	37
Tab. 11: Vergleich der Mittelwerte des Druckgradienten (δp) aller 3 Gruppen zu den Zeitpunkten: Ruhe, maximale Belastung (individuell bei 50 W, 75 W oder 100 W) und nach der 10. Erholungsminute.....	38
Tab. 12: Mittelwerte der VR [$\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$]- Werte der Vergleichsgruppen in Ruhe, unter Belastung (B25 = 25 Watt Belastung bis B100 = 100 Watt Belastung), und während der Erholungsphase (E1 = Ende der 1. Minute der Erholung bis E10 = Ende der 10. Minute der Erholung).....	42
Tab. 13: Vergleich der Mittelwerte des Widerstands über der Aortenklappe (VR) aller 3 Gruppen zu den Zeitpunkten: Ruhe, maximale Belastung (individuell bei 50 W, 75 W oder 100 W) und 10. Erholungsminute	43

Tab. 14: Mittelwerte der EOAI Werte der Vergleichsgruppen in Ruhe, unter Belastung (B25 = 25 Watt Belastung bis B100 = 100 Watt Belastung), und während der Erholungsphase (E1 = Ende der 1. Minute der Erholung bis E10 = Ende der 10. Minute der Erholung).....	46
Tab. 15: Vergleich der Mittelwerte des Index der effektiven Klappenöffnungsfläche (EOAI) aller 3 Gruppen zu den Zeitpunkten: Ruhe, maximale Belastung (individuell bei 50 W, 75 W oder 100 W) und 10. Erholungsminute.....	47
Tab. 16: Vergleich der Mittelwerte des Druckgradienten (δp) der jeweiligen Gruppen mit dem Index der effektiven Klappenöffnungsfläche (EOAI) zu den Zeitpunkten: Ruhe, maximale Belastung und 10. Erholungsminute	49
Tab. 17: Herzindex der operativ therapierten Gruppen in Ruhe, unter Belastung (B25 = 25 Watt Belastung bis B100 = 100 Watt Belastung), und während der Erholungsphase (E1 = Ende der 1. Minute der Erholung bis E10 = Ende der 10. Minute der Erholung.....	53
Tab. 18: Klassifikation des Grades der Aortenklappenstenose nach „Classification of AS severity (^a ESC & ^b AHA/ACC Guidelines).....	63

8. Danksagungen

Mein Dank gilt all denjenigen, die mich bei der Vorbereitung, der Datenerhebung und Auswertung sowie der Anfertigung der schriftlichen Ausarbeitung unterstützt haben.

Insbesondere danke ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Thorsten Hanke für die Betreuung meiner Dissertation und Herrn Professor Dr. Hans-Hinrich Sievers Direktor der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck für das Überlassen des interessanten Themas, für die hervorragende Zusammenarbeit bei der Beurteilung der erhobenen Daten sowie für seine hilfreichen Ratschläge und die stetige Unterstützung durch den Einsatz seiner fachlichen Expertise.

Des Weiteren möchte ich mich ausdrücklich bei Herrn Professor Stierle für seinen Einsatz als Spezialist für die echokardiographische Untersuchung aller Patienten, die hervorragende Zusammenarbeit bei der Erhebung der Daten und für seine nützlichen Hinweise hinsichtlich der Berechnung und der Auswertung der hämodynamischen Parameter bedanken. Darüber hinaus danke ich in diesem Zusammenhang ganz herzlich Martina Schröder, die mit Ihrer Arbeit einen wesentlichen Anteil zu dem reibungslosen Ablauf der Studie beigetragen hat.

Auch danke ich Herrn Dr. Charitos sowie Herrn Dr. Scharfschwerdt für ihre Unterstützung und Ihre hilfreichen Ratschläge.

Ein besonderer Dank gilt darüber hinaus meinen Eltern Therese und Norbert Carstensen für Ihren bedingungslosen Rückhalt nicht nur hinsichtlich dieser Arbeit, sondern auch bezüglich meines beruflichen Werdeganges und meines ganzen Lebens. Ferner möchte ich mich ganz herzlich bei Katharina Maurer für ihre Unterstützung bedanken.

Auch Mark Lohmann danke ich ausdrücklich für seinen Beistand in jeder Lebenslage.

9. Lebenslauf

Inga Lohmann
Eschenburgstraße 19b
23568 Lübeck
Tel.: 0451 / 48 99 93 27
E-Mail: Ingahh@gmx.de

Geburtstag, -ort: 30.08.1984, Kiel
Familienstand: verheiratet, ein Kind
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung:

08/1991 – 06/1995	Grundschule Quellmoor, Hamburg
07/1995 – 06/2004	Gymnasium Süderelbe, Hamburg
06/2004	Abschluss: Abitur

Praktika:

08/2004	Praktikum im Albertinenkrankenhaus (Herzchirurgie), Hamburg
09/2004 – 02/2005	Praktikum bei Pagework, Hamburg (Agentur für Grafik-Design)

Berufsausbildung/Studium:

04/2005 – 09/2008	Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin in der Albertinenschule, Hamburg, Vertiefungshalbjahr: Intensivpflege
03/2008	Examen
10/2010-heute	Studium der Humanmedizin an der Universität Lübeck

08/2012	Physikum (M1)
10/2015	Schriftliches Examen (M2)
11/2015-heute	Praktisches Jahr (August 2016 bis Dezember 2016 Elternzeit)
01/2015-heute	Dissertation: Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universität zu Lübeck
01/2015-10/2015	Datenerhebung
11/2015-12/2016	Berechnungen und schriftliche Anfertigung der Dissertation

Beruflicher Werdegang:

04/2008-10/2010	Gesundheits- und Krankenpflegerin (in Vollzeit) chirurgische Intensivstation des Albertinenkrankenhauses, Hamburg
11/2010-03/2014	Gesundheits- und Krankenpflegerin (in Teilzeit 25%) chirurgische Intensivstation des Albertinenkrankenhauses, Hamburg
04/2014-12/2015	Gesundheits- und Krankenpflegerin (in Teilzeit 25%) Marienkrankenhaus, Lübeck

Weitere Qualifikationen:

04/2008 – 06/2008	Bobathpflegegrundkurs
04/2008 – 02/2015	regelmäßige innerbetriebliche Fortbildungen unter anderem: Reanimation und Beatmung

Klinische Wahlfächer:

9. Semester	Sonographie
10. Semester	Poliklinik Neurologie
10. Semester	Internistische Notfallmedizin

Fremdsprachen:

Englisch, Französisch