

*Aus der Abteilung für Herzchirurgie
Städtisches Krankenhaus München-Bogenhausen
Chefarzt: Prof. Dr. med. B. M. Kemkes*

**Die hämodynamische und klinische Funktion
der Medtronic Mosaic Bioprothese
in Aortenposition**

Dissertation

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

vorgelegt von

Florian Botzenhardt

aus

Kempton

2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. B. Reichart
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. N. Mendler Prof. Dr. med. G. Steinbeck
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. B. Gansera
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	16.10.2003

Ich bedanke mich bei Herrn Dr. med. Eichinger, Frau Dr. med. Gansera, Herrn Dr. med. Günzinger und Herrn Prof. Dr. med. Kemkes für die Betreuung während der Vorbereitung und Erstellung der Dissertation.

Ich bedanke mich bei meinen Eltern, Christian und Barbara Botzenhardt, und bei Philomena und Margarete Raffler für die Unterstützung und Ermöglichung meines Studiums der Humanmedizin in München.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite	
1	FORTSCHRITTE DES BIOLOGISCHEN HERZKLAPPENERSATZES	1
2	MATERIAL UND METHODEN	3
2.1	Charakteristika der Mosaic Bioprothese	3
2.1.1	Profilarmer Stent	3
2.1.2	Glutaraldehydfixierung mit Null-Druck-Technik	4
2.1.3	Antikalzifizierung mit α -Amino-Ölsäure	6
2.1.3.1	Verkalkung als Hauptursache struktureller Klappendysfunktion	6
2.1.3.2	Chemische Eigenschaften der α -Amino-Ölsäure	7
2.1.3.3	Antikalzifizierender Wirkmechanismus der α -Amino-Ölsäure	8
2.1.3.4	Nachweis der antikalzifizierenden Eigenschaft von α -Amino-Ölsäure	9
2.1.3.5	Problematik bei der Behandlung mit α -Amino-Ölsäure	11
2.2	Operatives Vorgehen bei der Implantation der Mosaic Bioprothese	12
2.3	Studiendesign	15
2.3.1	Studienziel	15
2.3.2	Zustimmung durch Ethikkommission und Patienten	15
2.3.3	Ein- und Ausschlusskriterien	16
2.3.4	Zeitlicher und organisatorischer Ablauf der Studie	17
2.3.4.1	Erhebung der präoperativen Daten	17
2.3.4.2	Erhebung der operativen Daten	17
2.3.4.3	Erhebung der postoperativen Daten	17
2.3.5	Echokardiographische Untersuchung der Patienten	18
2.3.5.1	Technische Durchführung der Echokardiographie	19
2.3.5.1.1	Linksparasternale Längsschnittebene	19
2.3.5.1.2	Linksparasternale Querschnittebene	20
2.3.5.1.3	Apikale Vier- bzw. Fünf-Kammer-Ebene	22
2.3.5.2	Berechnung der echokardiographischen Daten	24
2.3.5.3	Dokumentation der echokardiographischen Ergebnisse	26

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite	
2.3.6	Definition der prothesenbedingten und nicht-prothesenbedingten Komplikationen	26
2.3.6.1	Thromboembolie	26
2.3.6.2	Klappenthrombosierung	27
2.3.6.3	Strukturelle Prothesendysfunktion	27
2.3.6.4	Nichtstrukturelle Prothesendysfunktion	27
2.3.6.5	Prothesenendokarditis	28
2.3.6.6	Blutungsereignis	28
2.3.6.7	Reoperation	28
2.3.6.8	Mortalität	29
2.3.6.9	Hämodynamische Prothesendysfunktion	29
2.3.6.10	Kongestive Herzinsuffizienz	30
2.3.6.11	Nicht-prothesenbedingte Komplikationen	30
2.3.6.12	Nicht-prothesenbedingte Operation	30
2.3.6.13	Andere prothesenbedingte Komplikationen	30
2.3.6.14	Andere nicht-prothesenbedingte Komplikationen	30
2.4	Statistische Methoden	30
3	PATIENTEN	32
3.1	Präoperative Daten	32
3.2	Operative Daten	33
3.3	Beobachtungszeitraum	34
4	ERGEBNISSE	35
4.1	Hämodynamische Funktion der Mosaic Bioprothese	35
4.1.1	Mittlerer systolischer Druckgradient	35
4.1.2	Effektive Klappenöffnungsfläche	35
4.1.3	Protheseninsuffizienz	36
4.2	Veränderung der linksventrikulären Masse	37

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite	
4.3	Veränderung der Belastbarkeit der Patienten gemäß NYHA-Klassifikation	39
4.4	Prothesenbedingte und nicht-prothesenbedingte Komplikationen	40
4.4.1	Thromboembolie	40
4.4.2	Prothesenthrombosierung	41
4.4.3	Strukturelle Prothesendysfunktion	46
4.4.4	Nichtstrukturelle Prothesendysfunktion	52
4.4.5	Prothesenendokarditis	53
4.4.6	Blutungsereignis	54
4.4.7	Reoperation und Explantation	55
4.4.8	Hämodynamische Prothesendysfunktion	56
4.4.9	Kongestive Herzinsuffizienz	56
4.4.10	Nicht-prothesenbedingte Komplikationen	58
4.4.11	Nicht-prothesenbedingte Operation	59
4.4.12	Andere prothesenbedingte Komplikationen	59
4.4.13	Andere nicht-prothesenbedingte Komplikationen	59
4.4.14	Mortalität	59
5	Diskussion	62
5.1	Vergleich der hämodynamischen Funktion der Mosaic Bioprothese mit den Ergebnissen anderer Bioprothesen	62
5.1.1	Vergleich zwischen gestenteten und stentlosen Bioprothesen	63
5.1.2	Bedeutung der Klappengröße für die hämodynamische Funktion	63
5.1.3	Bedeutung der linksventrikulären Massenregression nach Aortenklappenersatz	65
5.1.4	Diskussion der Ergebnisse der 21mm Mosaic Bioprothese	66
5.1.4.1	Mittlerer systolischer Druckgradient	66
5.1.4.2	Effektive Klappenöffnungsfläche	68
5.1.4.3	Veränderung der linksventrikulären Masse	69

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite	
5.1.5	Diskussion der Ergebnisse der 23mm Mosaic Bioprothese	69
5.1.5.1	Mittlerer systolischer Druckgradient	69
5.1.5.2	Effektive Klappenöffnungsfläche	71
5.1.5.3	Veränderung der linksventrikulären Masse	72
5.1.6	Diskussion der Ergebnisse der 25mm Mosaic Bioprothese	72
5.1.6.1	Mittlerer systolischer Druckgradient	72
5.1.6.2	Effektive Klappenöffnungsfläche	73
5.1.6.3	Veränderung der linksventrikulären Masse	74
5.1.7	Diskussion der Ergebnisse der 27mm Mosaic Bioprothese	75
5.1.7.1	Mittlerer systolischer Druckgradient	75
5.1.7.2	Effektive Klappenöffnungsfläche	76
5.1.7.3	Veränderung der linksventrikulären Masse	77
5.1.8	Auswirkungen der Fixationsmethode auf die hämodynamische Funktion	78
5.2	Vergleich der Freiheitsraten von prothesenbedingten Komplikationen der Mosaic Bioprothese mit den Ergebnissen anderer Bioprothesen	79
5.2.1	Thromboembolie	80
5.2.2	Prothesenthrombosierung	81
5.2.3	Strukturelle Prothesendysfunktion	81
5.2.4	Nichtstrukturelle Prothesendysfunktion	84
5.2.5	Prothesenendokarditis	85
5.2.6	Blutungsereignis	87
5.2.7	Reoperation und Explantation	89
5.2.8	Prothesenbedingter Tod	90
6	Zusammenfassung	91
7	Literaturverzeichnis	93
8	Abbildungsverzeichnis	101
9	Tabellenverzeichnis	104

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
10	Anhang	105
10.1	Anhang A: Einwilligung des Patienten in die Studienteilnahme	105
10.2	Anhang B: Dokumentation der prä-, intra- und postoperativen Daten	107
10.3	Anhang C: Dokumentation der echokardiographisch erhobenen Daten	114
10.4	Anhang D: Dokumentation der Komplikationen	118
10.5	Anhang E: Ergebnistabellen	132

1 FORTSCHRITTE DES BIOLOGISCHEN HERZKLAPPENERSATZES

Mit Einführung der Herz-Lungen-Maschine und der Möglichkeit, am ruhenden Herzen operativ eine erkrankte Herzklappe zu ersetzen, galt die Bestrebung, sowohl die Operationstechniken als auch die Materialien zu optimieren. Im Bereich der biologischen Herzklappenprothesen kamen sowohl porcine Herzklappen (=Schweinematerial) als auch bovin Perikard (=Rindermaterial) zur Verwendung. Beide Materialien haben die Vorteile, nach entsprechender Behandlung und Fixierung nur geringe immunologische Abwehrreaktionen zu provozieren, lediglich eine geringe Thrombogenität zu zeigen und eine ca. zehn bis 15jährige Haltbarkeit aufzuweisen. Zur Fixierung und Reduktion der Antigenität des Fremdmaterials hat sich Glutaraldehyd als besonders geeignet herausgestellt. Zunächst erfolgte dieser Fixierungsprozess mit Drucken von ca. 40 mmHg (*high pressure fixation*), bis man in histologischen Schnitten erkannte, dass dadurch die natürliche Struktur des aus kollagenen und elastischen Fasern aufgebauten Gewebes verändert wird und die natürliche Beweglichkeit und Festigkeit verloren gehen. Diesen Nachteilen versuchte man, durch Reduktion des Fixierungsdruckes zu begegnen (*low pressure fixation*). Die Medtronic Mosaic Bioprothese wird unter Null-Druck-Bedingungen (*zero pressure fixation*) behandelt, so dass der natürliche Aufbau des Spendergewebes weitestgehend erhalten bleibt (siehe 2.1.2). Aus der Erkenntnis, dass die Haltbarkeit und Funktionstüchtigkeit der Bioprothesen hauptsächlich durch die Einlagerung von Kalk limitiert ist, resultierte die Bestrebung, antikalzifizierende Methoden zu entwickeln. Bei der Mosaic Bioprothese dient die Behandlung mit α -Amino-Ölsäure diesem Zweck (siehe 2.1.3). Das so präparierte porcine Spendermaterial wird auf einem Stent (=Gerüst) aufgespannt. Dieser soll die Stabilität des biologischen Material unterstützen und ist unentbehrlich, wenn bei der Konstruktion einer biologischen Herzklappe Material verschiedener Spender kombiniert wird. Gestentete Bioprothesen haben jedoch den Nachteil, dass sich das in den Blutstrom ragende Gerüst negativ auf die Hämodynamik auswirkt. Aus diesem Grund konstruierte man bei der Mosaic Bioprothese einen profilarmen Stent. Seit ca. zehn Jahren sind stentlose Bioprothesen im Handel. Diese zeichnen sich aus durch eine exzellente Hämodynamik, jedoch ebenso durch eine erhöhte postoperative Komplikationsrate in Abhängigkeit von der Erfahrung des Operateurs. Bei der Implantation der gestenteten biologischen Herzklappenprothese wählte man zunächst die intraannuläre Position, um eine möglichst native Hämodynamik zu erzielen. Nachteilig bei diesem Vorgehen war die materialbedingte Verkleinerung der Klappenöffnungsfläche durch den Nahtring und den Stent der Bioprothese. Aus diesem Grund ging man bei der zweiten Generation der Bioprothesen dazu über, die Klappen in supraannulärer Position einzunähen, so dass der Nahtring auf dem Annulus zu liegen kommt. Die Hämodynamik wurde jedoch weiterhin durch den in den Blutstrom ragenden Stent behindert. Diesen Nachteil versuchte

man bei der Konstruktion der Mosaic Bioprothese, die zur dritten Generation der Bioprothesen gezählt wird, zu beseitigen, indem man ein profilarmes Stentdesign mit der supraannulären Implantationsoption kombinierte (siehe 2.2).

Ziel der vorliegenden Studie war es nun, die Auswirkungen der oben genannten, in die Entwicklung der Mosaic Bioprothese integrierten Neuerungen, auf Hämodynamik, Komplikationshäufigkeit und postoperative kardiale Erholung der operierten Patienten zu untersuchen und die Funktion und Haltbarkeit der Mosaic Bioprothese mit anderen biologischen Herzklappen der zweiten und dritten Generation im mittelfristigen Verlauf zu vergleichen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Charakteristika der Mosaic Bioprothese

Die Medtronic Mosaic Bioprothese ist eine porcine gestentete Herzklappe. Bei ihrer Entwicklung wurden verschiedene bewährte und neuartige Aspekte der Bioprothesentechnologie berücksichtigt, um optimale Stabilität und hämodynamische Eigenschaften zu erzielen. Abbildung 1 zeigt die Mosaic Bioprothese für die Aorten- und Mitralposition.

Abbildung 1. Die Medtronic Mosaic Bioprothese



2.1.1 Profilarmen Stent

Das Stentdesign entspricht dem der Hancock II Bioprothese (Medtronic Inc.), die sich seit mehr als 15 Jahren in erfolgreicher klinischer Verwendung befindet. Der Stent besteht aus einem halbelastischen Acetylpolymer, ist überzogen mit Polyester und zeichnet sich durch sein niedriges Profil aus, um turbulente, sich hämodynamisch negativ auswirkende Strömungen zu vermeiden. Der Nahtring befindet sich an der dem linksventrikulären Ausflußtrakt zugewandten Seite der Bioprothese und ist entsprechend den anatomischen Strukturen geformt. Er erlaubt sowohl die intraannuläre als auch die supraannuläre Implantation (siehe 2.2). Tabelle 1 zeigt die Maße der verschiedenen, erhältlichen Klappenmodelle¹.

¹ Medtronic Inc. Design rationale for the Mosaic Bioprosthesis. 1995

Tabelle 1. Maße der verschiedenen Klappengrößen der Medtronic Mosaic Bioprothese für die Aortenposition

Modell	Annulus (mm)	Nahtring (mm)	In Aorta ragendes Profil (mm)
21 mm	21	27	12,0
23 mm	23	30	13,5
25 mm	25	33	15,0
27 mm	27	36	15,5
29 mm	29	39	16,0

2.1.2 Glutaraldehydfixierung mit *zero pressure* und *root pressure* Technik

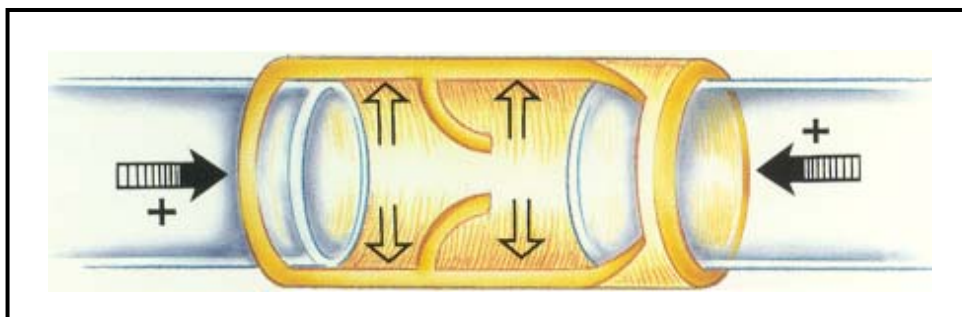
Nach Implantation einer biologischen Herzklappenprothese kommt es zum Kontakt des Immunsystems des Empfängerorganismus mit fremden Oberflächenstrukturen des porcinen Materials. Um die immunologische Abstoßungsreaktion zu reduzieren, erfolgt eine Behandlung und Fixierung des Spendergewebes mit Glutaraldehyd ^{1 2}. Bei den ersten beiden Generationen von Bioprothesen wurde bei diesem Fixierungsprozess die sogenannte Hochdrucktechnik (*high pressure fixation*) angewandt. Dabei wirkte auf die Klappentaschen ein Druck von ca. 40 mmHg ein. Der Nachteil dieser Vorgehensweise war, wie histologische Untersuchungen an diesen Bioprothesen erbrachten, das Zusammenpressen der kollagenen Strukturen und damit deren funktioneller Verlust. Als Folge zeigten die Taschen eine eingeschränkte Beweglichkeit und öffneten und schlossen sich gleichsam starr. Die radiale Compliance, die ein fallschirmartiges Aufspannen der Taschen während der Diastole ermöglichen sollte, war erloschen. Diesem Nachteil versuchte man durch die Reduzierung des Fixierungsdruckes zu begegnen und entwickelte die sogenannte Niedrig-Druck-Fixierung (*low pressure fixation*) mit Applikation von ca. 10 mmHg auf die Bioprothese. Histologische Studien wiesen jedoch nach, dass die kollagenen Substanzen der Taschen trotz Reduzierung des Druckes gequetscht und in ihrer Funktion beeinträchtigt waren. Eine neue Technik musste also entwickelt werden, um die oben genannten negativen Auswirkungen auf die Mikrostrukturen des Bioprothesenmaterials einzuschränken. Bei der Intact Bioprothese (Medtronic Inc.) setzte man erstmals die Null-Druck-Fixierung (*zero pressure fixation*) ein. Dabei applizierte man auf beiden Seiten der Leaflets gleichzeitig denselben Druckbetrag, so dass in den Leaflets ein Nettodruck von 0 mmHg herrschte. Histologische Schnitte des Bioprothesenmaterials konnten zeigen, dass die kollagenen Strukturen unbeschädigt und in ihrer Funktion erhalten blieben. Die hämodynamische Funktion der

¹ Carpentier A et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1969;58:467

² Woodroof EA et al. J Bioeng 1978;2:1-9

Herzklappenprothese konnte deutlich verbessert werden. Broom et al. wiesen nach, dass sich bei Null-Druck-Fixierung - im Gegensatz zur Hochdruckfixierung - alle drei Segel fast simultan bewegen und öffnen und dass die natürliche Fältelung erhalten bleibt ¹. Die Problematik dieser Fixierungsmethode lag jedoch in der mangelnden Druckeinwirkung auf die Aortenwurzel, die infolgedessen einen relativ engen Querdurchmesser aufwies. Dieser Umstand machte sich besonders bei kleinen Klappengrößen hämodynamisch bemerkbar. Bei der Entwicklung der Mosaic Bioprothese versuchte man nun, diesem Nachteil durch die Kombination der in der Intact Bioprothese bewährten *zero pressure fixation* mit der neu entwickelten *root pressure fixation* zu begegnen. Bei diesem Vorgehen wird vom Einflus- und Ausflusstrakt der Bioprothese aus gleichzeitig derselbe Druck appliziert. Die Aortenwurzel der jeweiligen Prothesenseite wird dabei unter Druck gesetzt und damit der für maximalen Durchfluss erforderliche Querdurchmesser vergrößert, während im Gewebe der Klappensegel ein Nettodruck von 0 mmHg resultiert. Dadurch kann das Hauptproblem der Niedrig- und Hochdruckfixierung, nämlich der funktionelle Verlust der kollagenen und elastischen Fasern des Klappengewebes, reduziert und die Aortenwurzel hämodynamisch wirksam aufgedehnt werden. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass durch die bei der Glutaraldehydfixierung der Mosaic Bioprothese angewandte Technik die natürliche Kollagenstruktur, die für die radiale Compliance der Klappensegel maßgeblich ist, geschont wird und die Dehnbarkeit und Biegsamkeit des Gewebes erhalten bleiben ^{2 3 4}. Abbildung 2 zeigt schematisch die Druckverhältnisse während der *root pressure fixation*. Abbildung 3 veranschaulicht die von der Höhe des Fixierungsdruckes abhängigen Auswirkungen auf das Gewebe.

Abbildung 2. Prinzip der *root pressure fixation* ²



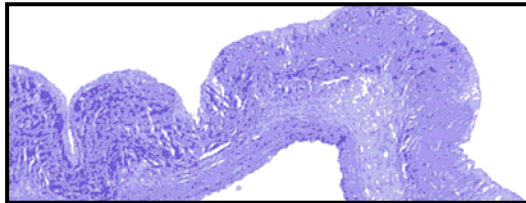
¹ Broom N et al. Thorax 1979;34:166-76

² Medtronic Inc. Design rationale for the Mosaic Bioprosthesis. 1995

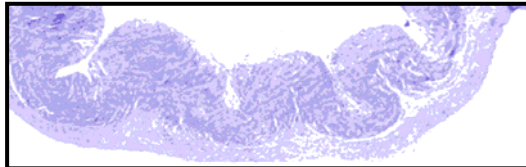
³ Vesley I. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101:90-9

⁴ Vesley I et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106:288-98

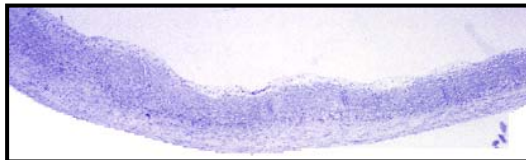
Abbildung 3. Gewebeveränderung in Abhängigkeit von der Höhe des Fixierungsdruckes ¹



Natives porcines Aortenklappengewebe



Null-Druck-Fixierung: Bewahrung der natürlichen Gewebemorphologie



Niedrig-Druck-Fixierung: Beeinträchtigung der natürlichen Gewebestruktur und Aufhebung der Differenzierung der einzelnen Schichten

2.1.3 Antikalzifizierung mit α -Amino-Ölsäure

2.1.3.1 Verkalkung als Hauptursache struktureller Klappendysfunktion

Während bei mechanischen Herzklappenprothesen deren thrombogene Eigenschaften und die dadurch erforderliche lebenslange Antikoagulation das Hauptproblem darstellen, zeichnen sie sich durch ihre fast unbegrenzte Haltbarkeit aus. Biologische Prothesen dagegen machen zwar aufgrund ihrer geringeren Thrombogenität eine postoperative antikoagulatorische Therapie nicht zwingend erforderlich und zeigen eine sehr gute hämodynamische Funktion, ihre regelrechte Funktion ist jedoch zur Zeit auf zehn bis 15 Jahre limitiert. Hauptursache dieser begrenzten Haltbarkeit ist das Auftreten von strukturellen Klappenveränderungen (Definition siehe 2.3.6.3), die wiederum größtenteils auf zunehmende Kalkeinlagerungen zurückzuführen sind ^{2 3}. Bisher erfolgt die Auswahl des Prothesentyps, ob mechanisch oder biologisch, weitestgehend anhand des Alters des Patienten. Ab einem Lebensalter von 70 Jahren bevorzugt man die Implantation eines biologischen Produkts, unter der Annahme, der Tod des Patienten komme den Degenerationserscheinungen der Herzklappenprothese zuvor. Außerdem empfiehlt man Frauen, die eine Schwangerschaft planen, und Patienten mit Blutungsereignissen in der

¹ Medtronic Inc. Design rationale for the Mosaic Bioprosthesis. 1995

² Schoen FJ et al. Hum Pathol 1985;16:549-59

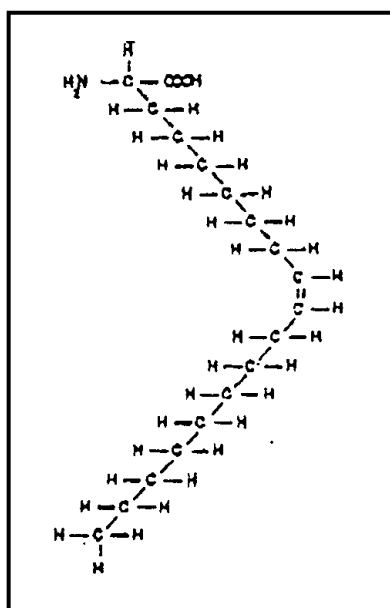
³ Schoen FJ et al. Cardiovasc Pathol 1992;1:29-52

Anamnese (besonders Hirnblutungen) den Einsatz einer biologischen Herzklappe; Patienten, die bereits aus anderen Gründen (z. B. Vorhofflimmern) unter einer antikoagulatorischen Therapie stehen, eine mechanische Herzklappe. Der entscheidende Aspekt, um die Zahl der Patienten zu vergrößern, die für die Implantation einer Bioprothese geeignet sind und somit ohne die risikoreiche medikamentöse Antikoagulation auskommen, ist somit die Verlängerung der Haltbarkeit von biologischen Herzklappen. Da, wie oben erwähnt, der degenerativen Verkalkung die größte Bedeutung beim Entstehen von strukturellen Klappenveränderungen zukommt, gilt der Schutz des Bioprothesengewebes vor Kalkeinlagerungen als entscheidender Faktor bei der Weiterentwicklung der Bioprothesentechnologie.

2.1.3.2 Chemische Eigenschaften der α -Amino-Ölsäure

Bei der Herstellung der Mosaic Bioprothese wird diesem Aspekt durch die Antimineralisationsbehandlung des Klappengewebes mit α -Amino-Ölsäure (AOA, *alpha amino oleic acid*) entsprochen. Nach der von Jean-Marie Girardot entwickelten Technik (Biomedical Design, Inc) ¹, die bereits bei der Medtronic Freestyle Bioprothese zum Einsatz kam, wird das mit Glutaraldehyd fixierte Klappengewebe in eine AOA enthaltende Pufferlösung getaucht. AOA wird aus der natürlich vorkommenden Ölsäure unter Substitution einer Aminogruppe am α -C-Atom synthetisiert, ihre chemische Strukturformel ist in Abbildung 4 zu sehen.

Abbildung 4. Strukturformel der α -Amino-Ölsäure²



¹ Girardot JM. US Patent No. 4,976,733

² Girardot N et al. Int J Artif Organs 1994;17:76-82

Es wird vermutet, dass das Molekül kovalent an das fixierte Klappenmaterial bindet, indem es zur Ausbildung von Schiff'schen Basen zwischen den Aminogruppen des AOA und freien Aldehydgruppen, die aus der Fixierung mit Glutaraldehyd stammen, kommt ^{1 2}. Für diese sehr wahrscheinliche Theorie konnte jedoch bislang kein eindeutiger Nachweis erbracht werden. Die Beobachtung, dass glutaraldehydfixiertes Gewebe mehr AOA aufnimmt als nicht mit Glutaraldehyd behandeltes Material, unterstreicht allerdings eine Interaktion zwischen AOA und Glutaraldehyd ³.

2.1.3.3 Antikalzifizierender Wirkmechanismus der α -Amino-Ölsäure

Der Mechanismus, wie die α -Amino-Ölsäure ihre antimineralische Wirkung erzielt, ist bis heute Inhalt von Spekulationen: Golomb et al. berichteten, dass nach Fixierung des Klappengewebes mit niedrigdosiertem Glutaraldehyd schwere Entzündungs- und Abstoßungsreaktionen seitens des Empfängerorganismus mit degenerativen Auswirkungen auf das Spendermaterial erfolgten. Die deshalb erforderliche Erhöhung der Glutaraldehydkonzentration konnte zwar die genannten immunologischen Reaktionen beseitigen, ging jedoch mit einer diffusen Verkalkung des Klappengewebes einher. Golomb et al. nahmen an, dass das Klappengewebe (hier: bovines Perikard) durch den Kontakt mit Glutaraldehyd modifiziert und in der Folge die kollagenen Strukturen verkalkt würden, und, dass devitalisierte Zellstrukturen durch das Glutaraldehyd stabilisiert und anschließend ebenfalls verkalkt würden ⁴. Schoen et al. vermuteten, dass die Glutaraldehydbehandlung bestimmte, bereits vorgeschädigte Zellen, insofern verändert, als diese den passiven Einstrom von Kalziumionen erlauben und den Transporter zur Entfernung des Kalziums aus der Zelle heraus inaktivieren ⁵. Levy et al. erwogen in ähnlicher Weise eine Stabilisierung von Gewebestrukturen durch Glutaraldehyd, die dadurch anfälliger für Verkalkung werden sollten ⁶. Eine Studie von Girardot et al. zeigte einen direkten Zusammenhang zwischen der Anzahl freier Aldehydgruppen des Glutaraldehyds und dem Grad der Verkalkung ⁷. Folgt man dieser Theorie, so scheint das Wirkprinzip der α -Amino-Ölsäure darauf zu beruhen, dass durch die Ausbildung von Schiff'schen Basen zwischen AOA und den freien Aldehyden im Gewebe die negativen Auswirkungen des Glutaraldehyds auf die Verkalkung des Gewebes reduziert werden können ⁸ (siehe Abbildung 5).

¹ Cheung DT et al. Connect Tissue Res 1982;10:187-199

² Korn AH et al. J Mol Biol 1972;65:525-29

³ Chen W et al. Circulation 1994;90:323-9

⁴ Golomb G et al. Am J Pathol 1987;127:122-30

⁵ Schoen FJ et al. Am J Pathol 1986;123:134-45

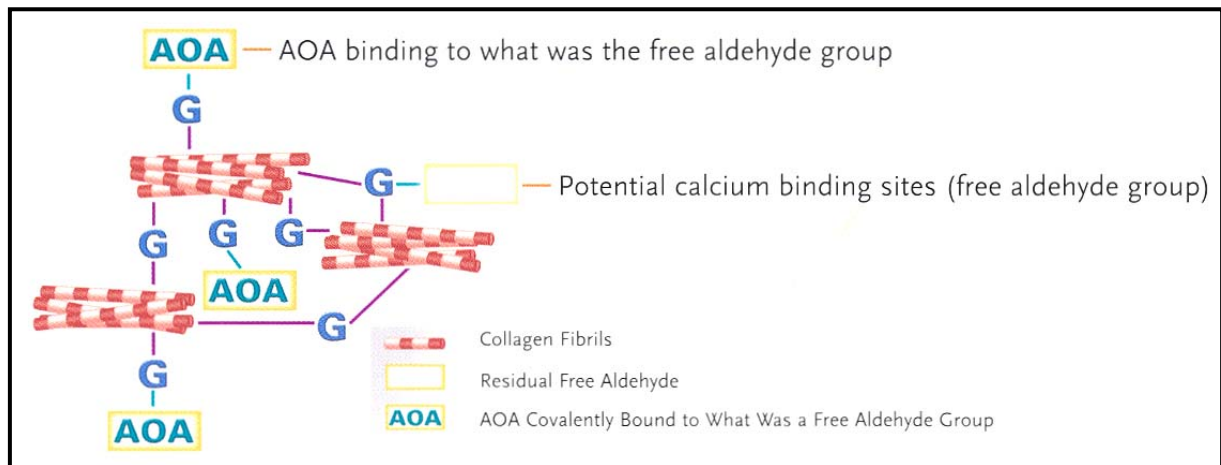
⁶ Levy RJ. J Heart Valve Dis 1994;3:101-4

⁷ Girardot MN et al. In: Gabbay S et al. First ed. Austin, TX: Silent Partners, 1994:41-52

⁸ Gott JP et al. Ann Thorac Surg 1997;64:50-58

Neben der genannten Einflußnahme von AOA auf den den Verkalkungsprozess fördernden Effekt der Glutaraldehydfixierung, kommt einem weiteren Prinzip der Antimineralisation durch AOA auf Stoffwechselebene eine Bedeutung zu: Durch die Interaktion zwischen im glutaraldehydfixierten Klappengewebe reichlich befindlichem Phosphor und einströmenden Kalziumionen kommt es zur Ausbildung von Kalzium-Phosphat-Komplexen, wodurch die Verkalkung des Bioprothesenmaterials beginnt. AOA scheint den initial nach Implantation der Bioprothese auftretenden und für die Verkalkung des Materials entscheidenden Kalziumeinstrom zu verhindern bzw. mindestens zu reduzieren. Wie die α -Amino-Ölsäure diesen Effekt erzielt, ist jedoch bis heute ebenfalls ungeklärt.

Abbildung 5. Interaktion zwischen AOA und Glutaraldehyd ¹



2.1.3.4 Nachweis der antikalzifizierenden Eigenschaft von α -Amino-Ölsäure

Auch wenn die genauen Mechanismen der antimineralischen Wirkung der α -Amino-Ölsäure nicht aufgedeckt werden konnten, so erbrachten doch mehrere experimentelle Studien den Nachweis über die Wirksamkeit dieser Methode: Walther et al. implantierten Gewebestücke aus der mit AOA behandelten Medtronic Freestyle Bioprothese und, zur Kontrolle, unbehandeltes Material in das subkutane Gewebe von Ratten. Nach neun bis zwölf Wochen erfolgte die Explantation und die mikroskopische Untersuchung der nach Von-Kossa gefärbten Präparate ^{2 3}. Gott et al. untersuchten die antimineralische Wirksamkeit von AOA, indem sie Schafen eine mit AOA behandelte oder eine unbehandelte Bioprothese in Mitralposition implantierten und nach 20 Wochen ihren Kalziumgehalt prüften ⁴. In einer

¹ Medtronic Inc., 2001

² Walther T et al. Ann Thorac Surg 1998;66:249-54

³ Walther T et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;47:23-5

⁴ Gott JP et al. Ann Thorac Surg 1992;53:207-16

Veröffentlichung von Chen et al. wird ebenfalls über ein Schafmodell berichtet. Dabei wurde mit AOA behandeltes und unbehandeltes Material als Verbindung zwischen linksventrikulärem Apex und Aorta descendens implantiert. 150 Tage später wurde das Gewebe hinsichtlich des Kalziumgehalts untersucht ¹. Duarte et al. implantierten Mosaic-Klappen mit AOA, Mosaic-Klappen ohne AOA und Hancock I-Klappen in Mitralposition bei Schafen und explantierten die Materialien nach fünf Monaten ². Die Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 2 dargestellt. Sie beweisen, dass die Behandlung mit α -Amino-Ölsäure die Kalkeinlagerung im Bioprothesenmaterial signifikant reduziert.

Tabelle 2. Untersuchungen des antimineralischen Effekts von AOA

Untersucher	Beobachtungs- zeitraum	Kalziumgehalt in mg / g Gewebe \pm SA ^a	
		AOA-Gruppe	Kontrollgruppe
Walther et al. 1998	12 Wochen	0,8 \pm 0,7	225,0 \pm 20,7
Gott et al. 1992	20 Wochen	7,7 \pm 5,8	129,0 \pm 21,0
Chen et al. 1994	21 Wochen	5,5 \pm 3,0	91,2 \pm 19,5
Duarte et al. 2001	20 Wochen	9,6 \pm 13,9	96,3 \pm 63,8 ^b

^a SA = Standardabweichung

^b Mosaic ohne AOA

Wie oben erwähnt, kommt dem initialen Kalziumeinstrom eine entscheidende Bedeutung bei der Verkalkung von Bioprothesengewebe zu. Chen et al. untersuchten den Einfluss von AOA auf den Kalziumeinstrom, indem sie in einer Diffusionskammer eine Kalziumchlorid-Lösung mit AOA-behandelten oder unbehandelten Bioprothesengewebe kombinierten und in bestimmten Zeitabständen die Kalziumkonzentration in der Lösung maßen. Das Ergebnis dieser Untersuchung – innerhalb einer Stunde diffundierten $33,1 \pm 1,7 \mu\text{g Ca}^{2+}$ in AOA-behandeltes Material, dagegen $78,2 \pm 3,8 \mu\text{g Ca}^{2+}$ in unbehandeltes – zeigte deutlich, dass AOA den Kalziumtransport ins Gewebe signifikant verzögert. Daraus kann gefolgert werden, dass AOA tatsächlich direkt mit den Kalziumionen interagiert ³.

¹ Chen W et al. Circulation 1994;90:323-9

² Duarte IG et al. Ann Thorac Surg 2001;71:92-9

³ Chen W et al. Circulation 1994;90:323-9

Weitere Untersuchungen konnten außerdem nachweisen, dass AOA biokompatibel, weder mutagen, noch toxisch, noch thrombogen ist und sich nicht negativ auf die hämodynamische Funktion und die Widerstandsfähigkeit des Gewebes auswirkt ^{1 2 3 4 5}.

2.1.3.5 Problematik bei der Behandlung mit α -Amino-Ölsäure

Neben den erfolgreichen und vielversprechenden Ergebnissen der α -Amino-Ölsäure hinsichtlich ihrer antikalzifizierenden Wirkung sind aber auch zwei bedenkliche Aspekte zu erwähnen:

Wie oben dargelegt, scheint ein wichtiger Faktor des antimineralischen Effekts der AOA in der Ausbildung von Schiff'schen Basen mit freien, aus dem Fixierungsprozess stammenden Aldehyden zu liegen. Diese Form der chemischen Bindung ist jedoch bekannt für ihre Reversibilität. Langzeituntersuchungen werden zeigen, ob die befürchtete Lösung der Bindungen erfolgt und inwieweit darunter die antimineralische Potenz der α -Amino-Ölsäure leidet ⁶.

Außerdem zeigten histologische Untersuchungen von mit AOA behandelten Bioprothesen Degenerationserscheinungen wie Hämatome, strukturelle Auflockerung und Aufrauung der Klappenoberflächen, die zu vorzeitigem Verschleiß der Bioprothesen führen könnten ⁷. Gott et al. erforschten die Ursache dieser Veränderungen, indem sie sowohl die Auswirkungen der ursprünglich verwendeten AOA-Lösung auf das Klappengewebe elektronenmikroskopisch untersuchten, als auch, indem sie die AOA-Lösung filtrierten und entscheidende Eigenschaften der Lösung änderten, nämlich pH-Wert, AOA- und NaCl-Konzentration. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten, dass die ursprüngliche AOA-Lösung die Klappenoberfläche beschädigt und die Entstehung von lipidähnlichen Knötchen im Gewebe fördert. Wahrscheinlich sind diese Veränderungen auf die ständige Reibung von ungelösten AOA-Partikeln auf der Klappenoberfläche während der Inkubation in einer Schüttelmaschine und auf das Eindringen dieser Partikel in das Klappengewebe zurückzuführen. Die infolgedessen im Gewebe entstehenden Knötchen stellen wahrscheinlich einen Komplex aus AOA-Partikeln, Glutaraldehyd und Gewebeproteinen dar. Schrumpfen diese Knötchen nach Implantation der Bioprothese, so hinterlassen sie Höhlen, in denen sich Blutbestandteile – nach Penetration der defekten Oberfläche – ablagern können. Dieser Prozess würde die entdeckten Hämatome und Erythrozytenkonglomerate

¹ Myers DJ et al. Int J Artif Org 1993;16:453

² Girardot MN et al. Trans Soc Biomater 1991;14:114-6

³ Girardot MN et al. Trans Soc Biomater 1993;16:266

⁴ Hall JD et al. ASAIO Proc 1993:24

⁵ Gott JP et al. Ann Thorac Surg 1992;53:207-16

⁶ Chen W et al. Circulation 1994;90:323-9

⁷ Gott JP et al. Ann Thorac Surg 1992;53:207-16

erklären. Wichtigstes Ziel bei der Weiterentwicklung der AOA-Lösung war demnach die Eliminierung der für die Schäden verantwortlichen ungelösten AOA-Partikel. Mit Hilfe eines 0,45 µm-Filters und einer kompensatorischen Erhöhung der AOA-Konzentration ließen sich die negativen Auswirkungen auf das Klappengewebe beseitigen, ohne die erfolgreiche antiminerale Potenz zu reduzieren. Letztere wurde erneut anhand eines Ratten- und Schafmodells überprüft und bestätigt. Die Variation der anderen genannten Parameter (pH, AOA-, NaCl-Konzentration) hatte keine Konsequenzen¹.

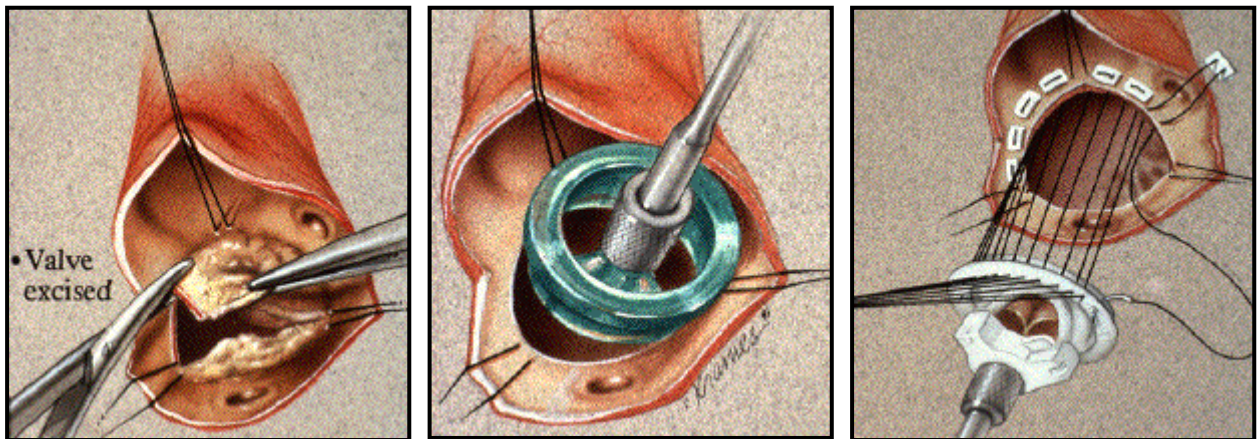
2.2 Operatives Vorgehen bei der Implantation der Mosaic Bioprothese

Nach Einleitung der Intubationsnarkose durch den Anästhesisten erfolgt die mediane Sternotomie an dem sich in Rückenlage befindlichen Patienten. Anschließend werden Teile des Thymus reseziert und das Perikard längs eröffnet. Nach der Applikation von Heparin werden der venöse Schenkel der Herz-Lungen-Maschine durch Kanülierung des rechten Vorhofs und der arterielle Schenkel durch Kanülierung der Aorta ascendens mit dem Patienten verbunden. Die extrakorporale Zirkulation beginnt. Mit Hilfe des Wärmeaustauschers der Herz-Lungen-Maschine wird die Körpertemperatur des Patienten auf ca. 32°C reduziert, das Herz wird lokal durch Begießen mit eiskalter Kochsalzlösung gekühlt. Zur Entlastung des linken Herzens wird ein sogenannter Vent-Katheter durch eine Pulmonalvene in den linken Ventrikel positioniert. Nach Abklemmen der Aorta wird diese durch eine Schräginzision eröffnet. In die Aortenwurzel werden nun 1500 ml einer Kardioplegielösung (Bretschneider) zur Myokardprotektion instilliert. Anschließend wird die native Aortenklappe reseziert und die Größe der zu verwendenden Prothese festgelegt (siehe Abbildung 6 und 7). Bei der Bestimmung der Klappengröße ist folgendes zu beachten: Bislang war es üblich, biologische Herzklappenprothesen in intra- oder supraannulärer Position zu implantieren. Die Problematik dieser Technik liegt darin, dass sowohl in supraannulärer als im besonderen in intraannulärer Stellung der Stent der Bioprothese in die Strömungsbahn reicht bzw. in ihr sogar zu liegen kommt. Dadurch reduziert man künstlich den Querschnitt der Strömungsbahn im Vergleich zu den anatomischen Gegebenheiten und nimmt höhere Druckgradienten gerade bei kleinen Klappengrößen in Kauf. Ziel bei der Entwicklung der Mosaic Bioprothese war es, den Stent so zu konstruieren, dass er supraannulär implantierbar ist und sein Profil den Blutstrom in der Systole nicht behindert (siehe Abbildungen 9, 10). Die Kombination aus profilarmem Stentdesign und supraannulärer Positionierung wird Supra-x-Implantation genannt. Bei der Auswahl der Klappengröße ist es wichtig, den Original-Mosaic-Sizer zu verwenden. Dieser ist so

¹ Gott JP et al. Ann Thorac Surg 1997;64:50-58

konstruiert, dass er den supraannulären Durchmesser angibt, nicht den intraannulären. Dadurch entscheidet sich der Operateur für eine im Durchschnitt 2mm größere Bioprothese als er dies nach Bestimmung des intraannulären Durchmessers tun würde. Die Mosaic Bioprothese wird mit Einzel-U-Nähten platziert (siehe Abbildung 8). Das Ergebnis der Implantation sollte derart sein, dass der Mosaic Stent im Aortenbulbus auf dem Annulus und die Klappenöffnungsfläche in ihrem ganzen Ausmaß über dem linksventrikulären Ausflusstrakt zu liegen kommt. Durch dieses Verfahren ist also die Verwendung eines im Durchmesser ca. 2 mm größeren Klappenmodells mit signifikant größerer Klappenöffnungsfläche möglich als es bei intraannulärer Positionierung der Mosaic oder einer anderen Bioprothese oder bei supraannulärer Implantation einer Bioprothese mit Mosaic-verschiedenem Stentdesign wäre¹. Das beschriebene Vorgehen ist in den Abbildungen 6-10 veranschaulicht.

Abbildungen 6, 7, 8. Exzision der nativen Aortenklappe (6), Größenbestimmung (7) und Einnähen der Prothese (8)²



¹ Craver J. Eur J Cardiothorac Surg 1999;15(Suppl I): 3-11

² <http://www.heart-surgeon.com>

Abbildung 9. Relation des Innendurchmessers des Prothesengerüsts zum Durchmesser des Annulus¹

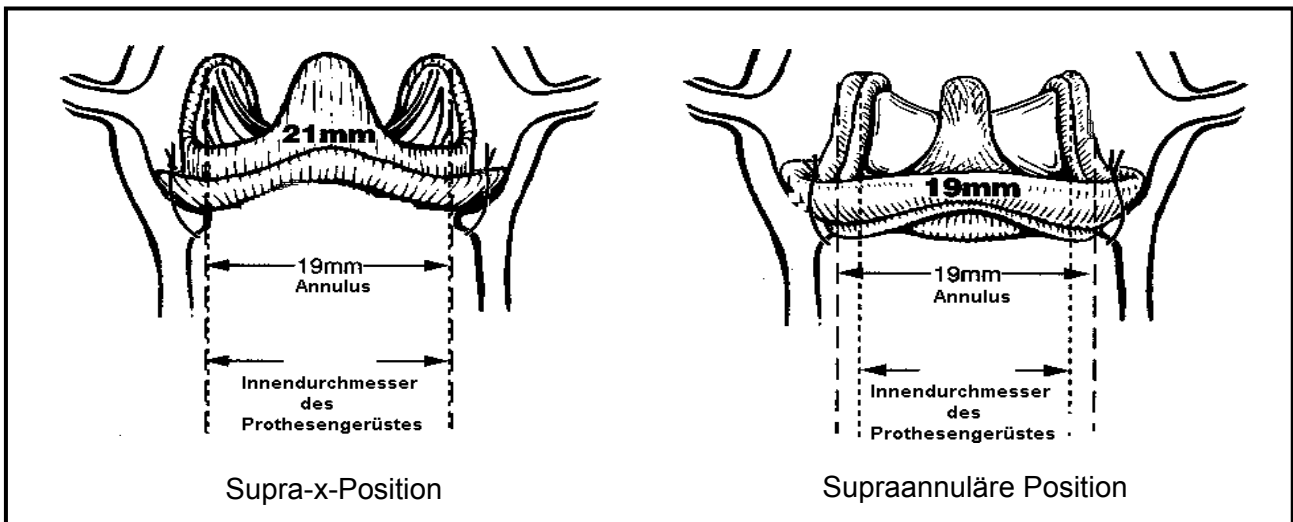
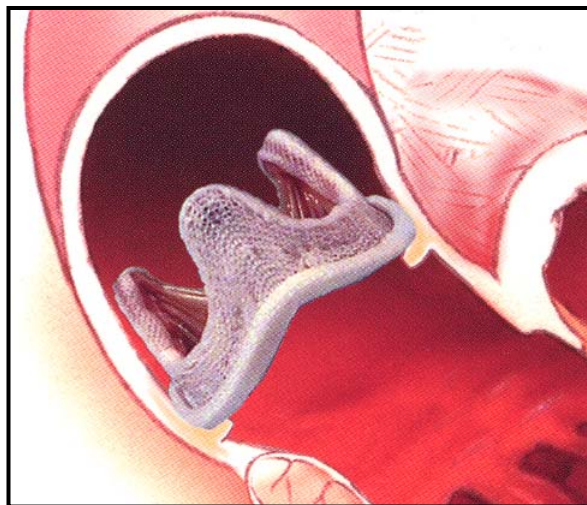


Abbildung 10. Supra-x-Position der Mosaic Bioprothese in Aortenposition¹



Nach Implantation der Prothese wird die Aortotomie mit fortlaufender Naht verschlossen. Die Körpertemperatur des Patienten wird mit Hilfe des Wärmeaustauschers der Herz-Lungen-Maschine bis zum Erreichen normaler Verhältnisse erhöht. Durch Punktion der Herzspitze und der Aorta wird das Herz entlüftet. Die Aortenklemme wird entfernt und damit die Reperfusion der Koronararterien eingeleitet. Kommt es nicht zum spontanen Einsetzen eines regelmäßigen Herzrhythmus, erfolgt die direkte kardiale Defibrillation. Anschließend werden Schrittmacherdrähte auf den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel genäht. Bei stabilem

¹ Medtronic Inc., 2001

Kreislauf und regelmäßigem Herzrhythmus werden der Vent-Katheter, der venöse und der arterielle Schenkel der Herz-Lungen-Maschine entfernt und die Inzisionen übernäht. Nach Applikation von Protamin und sorgfältiger Blutstillung werden eine retrosternale Drainage und – im Falle einer Verletzung der Pleura – eine Pleuradrainage eingelegt. Das Perikard wird locker adaptiert, das Sternum mit Drähten verschlossen und die Haut intrakutan genäht. Im Anschluss an die Operation erfolgt – bei komplikationslosem Verlauf – eine meist zweitägige intensivmedizinische Betreuung. Nach einem Krankenhausaufenthalt von ca. zwölf Tagen kann der Patient in die Anschlussheilbehandlung entlassen werden.

Wegen der im Vergleich zu mechanischen Prothesen zwar geringen, aber dennoch vorhandenen Thrombogenität von Bioprothesen, werden alle Patienten während der ersten drei postoperativen Monate mit einem Vitamin-K-Antagonisten (Marcumar[®]) antikoaguliert. Bei Patienten mit schwerer linksventrikulärer Dysfunktion, chronischem Vorhofflimmern oder einem linksatrialen Durchmesser von mehr als 55mm wird die antikoagulatorische Therapie fortgesetzt. Der Zielwert der *international normalized ratio* (INR) liegt zwischen 2,5 und 3,5. In der Übergangszeit bis zum Erreichen dieses Gerinnungswertes erhalten alle Patienten vom ersten postoperativen Tag an Heparin subkutan.

2.3 Studiendesign

2.3.1 Studienziel

Die Mosaic Bioprothese wird in einer nicht-randomisierten, prospektiven und multizentrischen Studie untersucht. An der Studie sind 17 herzchirurgische Abteilungen beteiligt: Fünf Kliniken in Europa, neun in Kanada, zwei in Australien und eine Klinik in Neuseeland. Alle Abteilungen erheben die erforderlichen Daten einem gemeinsamen Protokoll folgend. Ziele der Studie sind die Evaluation der klinischen und hämodynamischen Funktion der Mosaic Bioprothese und der Nachweis mindestens gleichwertiger Ergebnisse im Vergleich zu anderen biologischen Herzklappen. Die Ergebnisse der 5-Jahres-Untersuchungen sollten dem Hersteller der Mosaic Bioprothese, Medtronic Inc., zum Erhalt der Zulassung für den US-amerikanischen Markt durch die Food and Drug Administration (FDA) dienen. Diese Zulassung erfolgte im Juli 2000.

2.3.2 Zustimmung durch die Ethikkommission und die Patienten

Die Untersuchung der an der Mosaic-Studie teilnehmenden Patienten berücksichtigte die Empfehlungen der World Medical Association Declaration of Helsinki zur Durchführung von

biomedizinischer Forschung¹. Sowohl die Einwilligung der zuständigen Ethikkommission zur Durchführung der Untersuchungen (Freiburger Ethikkommission, registriert bei der German Federal Agency for Drugs and Medical Products mit der File-Nr. GS 4.1-A 1871-2375/95), als auch die Zustimmung jedes einzelnen Patienten zur Teilnahme an der Studie lagen vor. Die Patienten wurden über das Ziel, die Dauer und den Ablauf der Studie, Eigenschaften und mögliche Risiken der Mosaic Bioprothese und die Möglichkeit, nicht an der Studie teilzunehmen, ohne negative Auswirkungen auf die Betreuung durch den behandelnden Arzt befürchten zu müssen, aufgeklärt. Das Zustimmungsförmular für Patienten ist im Anhang A abgebildet.

2.3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Faktoren entschieden darüber, ob ein Patient an der Studie teilnehmen konnte oder nicht.

Eingeschlossen in die Untersuchung der Mosaic Bioprothese in Aortenposition wurden:

- Patienten, bei denen der isolierte Ersatz der Aortenklappe indiziert war aufgrund einer Klappenstenose, einer Klappeninsuffizienz oder eines kombinierten Aortenklappenvitiums.
- Patienten, die in Aortenposition bereits über eine Herzklappenprothese verfügten.
- Patienten mit aktiver Endokarditis zum Zeitpunkt der Implantation der Mosaic Bioprothese.
- Patienten, bei denen kardiochirurgische Begleiteingriffe, z. B. eine aortokoronare Bypassoperation oder die Rekonstruktion der Mitral-, Trikuspidal- oder Pulmonalklappe durchgeführt wurden.

Ausgeschlossen von der Untersuchung der Mosaic Bioprothese in Aortenposition wurden:

- Patienten, deren Mitral-, Trikuspidal- oder Pulmonalklappe ebenfalls durch eine Herzklappenprothese ersetzt werden sollte, oder, die bereits über eine Herzklappenprothese in diesen Positionen verfügten.
- Patienten, die neben der Herzklappenproblematik unter einer anderen Krankheit litten, die die Wahrscheinlichkeit, innerhalb des ersten Jahres nach Implantation der Mosaic Bioprothese zu sterben, deutlich erhöhen würde.
- Dialysepflichtige Patienten.
- Patienten, die unfähig oder nicht bereit zur Teilnahme an sämtlichen Follow-up-Untersuchungen waren.
- Patienten, deren Krankengeschichte eine ungenügende Compliance aufwies.
- Patienten, die parallel bereits in anderen medizinischen Studien involviert waren.

¹ World medical Association Declaration of Helsinki. JAMA 1997;277-925-6

2.3.4 Zeitlicher Ablauf der Studie

Zur Evaluation der klinischen und hämodynamischen Funktion der Mosaic Bioprothese im Vergleich zum präoperativen Zustand des Patienten und im Vergleich zu anderen biologischen Herzklappen ist es notwendig, die in die Studie aufgenommenen Patienten über einen längeren Zeitraum in regelmäßigen Abständen zu untersuchen.

2.3.4.1 Erhebung der präoperativen Daten

Vor der Implantation der Bioprothese wurde ein ausgiebiges Profil der Patienten erstellt: Neben demographischen Angaben (Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Größe, Gewicht) wurden alle für den allgemeinen Gesundheitsstatus und im besonderen für den Aspekt der Herzerkrankung entscheidenden Parameter notiert. Dazu zählten die Erhebung der Krankengeschichte, vor allem die Erfragung von aktuellen Begleiterkrankungen, von kardiovaskulären Risikofaktoren und früheren kardiovaskulären invasiven Eingriffen; außerdem die Anfertigung eines Elektrokardiogramms und eines Ausgangslabors unter besonderer Berücksichtigung der Hämolyseparameter und die Graduierung des Schweregrades der Herzklappenventilen mittels Herzkatheteruntersuchung und transthorakaler Echokardiographie.

2.3.4.2 Erhebung der operativen Daten

Im Anschluss an die Implantation der Mosaic Bioprothese wurden die entscheidenden operativen Daten in das Studienprotokoll eingetragen: Der Zustand der explantierten Klappe und des Annulus, die Ätiologie der Klappenveränderungen, die Größe der verwendeten Mosaic Bioprothese, eventuelle Begleiteingriffe, das Auftreten von intraoperativen Komplikationen und die Dauer der Operation wurden festgehalten.

2.3.4.3 Erhebung der postoperativen Daten

Die erste postoperative Prüfung des Operationsergebnisses, das sogenannte *early follow-up*, musste erfolgen, ehe der Patient aus dem Krankenhaus entlassen wurde, bzw. innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ, sollte sich die Entlassung aus dem Krankenhaus verzögern. Diese Untersuchung beinhaltete die Bestimmung des Herzrhythmus mittels Elektrokardiographie, die Erhebung der Gerinnungsparameter bei antikoagulatorischer Therapie und die Beurteilung der Herzmaße und -funktion mittels transthorakaler Echokardiographie.

Drei bis sechs Monate nach Implantation der Mosaic Bioprothese wurden die Patienten erneut zur Untersuchung in das Krankenhaus bestellt. Dieses sogenannte *late follow-up* bestand aus der Bestimmung des Herzrhythmus, der Belastbarkeit des Patienten entsprechend der Klassifikation der New York Health Association (Definition siehe Tabelle 3), des Gerinnungsprofils bei antikoagulatorischer Medikation und der Hämolyseparameter im Blut und zusätzlich aus der Durchführung einer transthorakalen echokardiographischen Untersuchung von Herzgröße und -funktion.

Elf bis 14 Monate postoperativ und dann in jährlichen Abständen erfolgten weitere, dem *late follow-up* im Ablauf und Inhalt gleichende Untersuchungen der Patienten.

Die Formulare zur Dokumentation der Ergebnisse der jeweiligen Untersuchung sind im Anhang B abgebildet.

Tabelle 3. Belastbarkeit nach Einteilung der New York Heart Association (NYHA) ¹

Klasse I	Herzranke ohne Einschränkung der Leistungsfähigkeit. Bei gewohnten körperlichen Betätigungen kommt es nicht zu anginösen Schmerzen oder Palpitationen.
Klasse II	Patienten mit geringer Einschränkung der körperlichen Leistung. Sie fühlen sich bei leichter Tätigkeit wohl, erst bei stärkeren Belastungen treten Beschwerden auf.
Klasse III	Patienten mit starker Beschränkung der körperlichen Leistung. Sie fühlen sich noch wohl, weisen aber schon bei leichten Graden der gewohnten Tätigkeit Beschwerden auf.
Klasse IV	Patienten, die keine körperlichen Tätigkeiten beschwerdefrei ausüben können. Symptome der Herzinsuffizienz werden schon in Ruhe bemerkt.

2.3.5 Echokardiographische Untersuchung der Patienten

Die bereits erwähnte transthorakale Echokardiographie stellt einen wesentlichen Bestandteil bei der funktionellen und strukturellen Untersuchung einer Herzklappenprothese dar. Im folgenden soll näher auf die technische Durchführung der echokardiographischen

¹ Denecke H et al. Huber, Bern 1996¹¹

Untersuchung, die Berechnung der Ergebnisse und deren Dokumentation eingegangen werden.

2.3.5.1 Technische Durchführung der Echokardiographie

Zur Durchführung der transthorakalen Echokardiographie wurde ein handelsübliches Gerät (General Electric E058, Modell: LOGIQ 400) verwendet, das über die erforderlichen bildgebenden Funktionen B-Modus, M-Modus, CW- (*continuous wave*), PW- (*pulsed wave*), und Farbdoppler und über computergestützte Rechenfunktionen verfügt. Die Schallwandlerpositionen und Schnittebenen wurden entsprechend den Vorschlägen des Standardisierungskomitees der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie gewählt¹. Alle quantitativen Abstandsmessungen richteten sich nach der *leading-edge*-Methode entsprechend den Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie². Während der echokardiographischen Untersuchung wurde ein Elektrokardiogramm abgeleitet, um die Bewegungsabläufe des Herzens zeitlich dessen Erregungszustand zuordnen zu können.

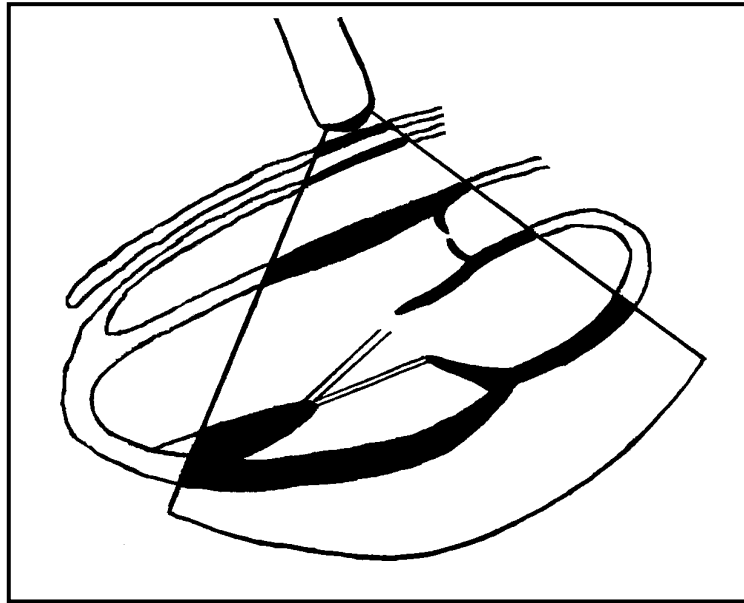
2.3.5.1.1 Linksparasternale Längsschnittebene

Zunächst wurde mittels eines 3,5 MHz-Schallkopfes das Herz in links-parasternaler Längsachsenebene angeschallt. Dadurch können rechter und linker Ventrikel, linker Vorhof, Aorta ascendens, Aorten- und Mitralklappe dargestellt werden (siehe Abbildung 11). Ziel dieser Einstellung war die Beurteilung von Mitralklappe (Beweglichkeit, Verdickung, Auflagerungen), die Ausmessung des sinutubulären Übergangs, der Sinusebene und der Aorta ascendens, die Bestimmung des linksatrialen Durchmessers im M-Mode und der Ausschluss eines Perikardergusses.

¹ Henry WL et al. Circulation 1980;62:212-5

² Sahn DJ et al. Circulation 1978;58:1072-81

Abbildung 11. Linksparasternale Längsachse im B-Mode



2.3.5.1.2 Linksparasternale Querschnittebene

Nach Drehen des Schallkopfes um 90° in Richtung linke Schulter des Patienten erfolgte die Darstellung der linksparasternalen Querachsebene (Abbildung 12). War im Monitorbild das linksventrikuläre Kavum rund und der rechte Ventrikel bogenförmig darüberliegend zu sehen (siehe Abbildung 13), schaltete man in den M-Modus, um die Maße des Interventrikularseptums, der Hinterwand und den enddiastolischen und endsystolischen linksventrikulären Durchmesser zu bestimmen. Dabei war darauf zu achten, den Schallwandler so weit zu kippen, dass die M-förmigen Bewegungen der Mitralklappe nicht mehr zu sehen waren, also am Übergang vom Mitralsegel in die Sehnenfäden, und dass das Septum und die Hinterwand systolisch und diastolisch eine durchgehende Linie darstellten.

Abbildung 12. Linksparasternale Querachse im B-Mode

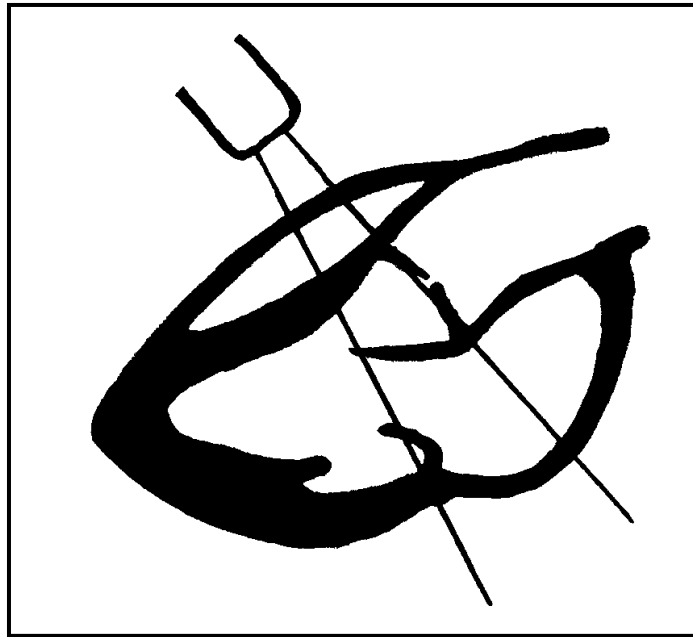
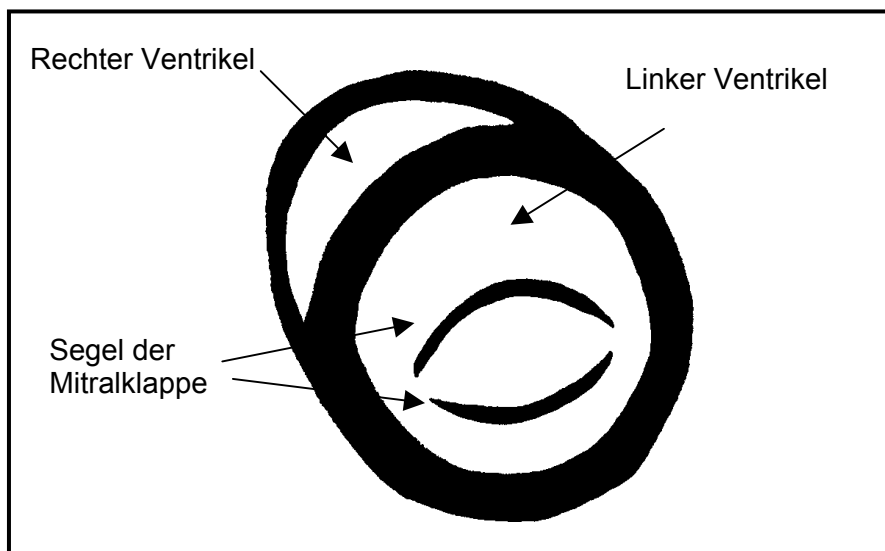


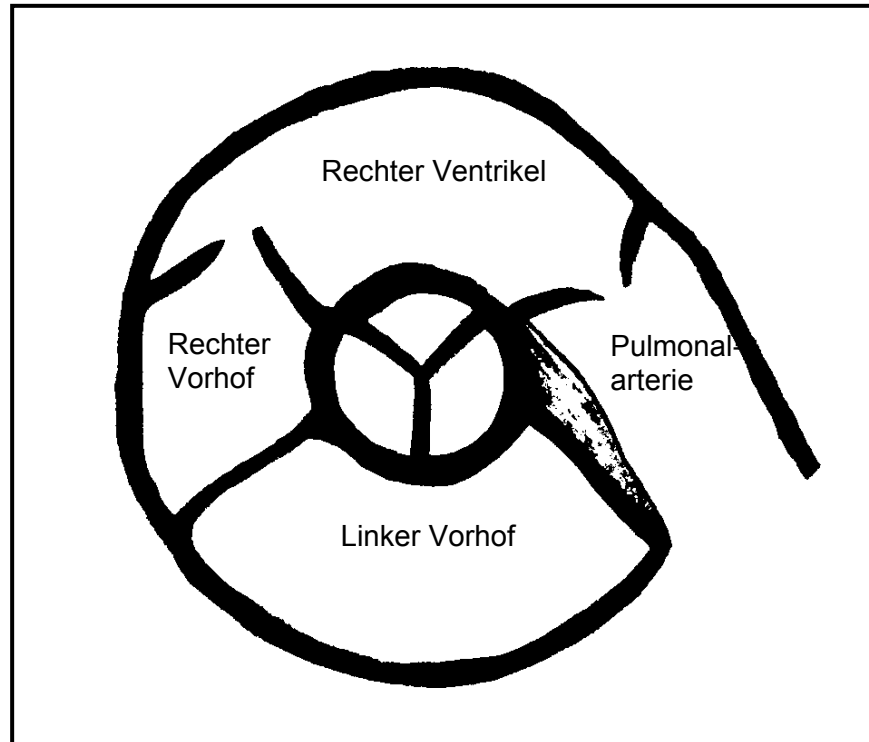
Abbildung 13. Linksparasternale Querachse: Mitralklappenebene im B-Mode



Durch Kippen des Schallwandlers in Richtung Herzbasis stellten sich im zweidimensionalen Bild von vorn nach hinten der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt, das Lumen der Aortenwurzel mit der diastolisch sichtbaren Aortenklappe und dahinter der linke Vorhof dar. Abgetrennt vom interatrialen Septum zeigte sich (im Uhrzeigersinn) der rechte Vorhof, der mit der Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel übergeht, dann, nach der Pulmonalklappe, die Pulmonalarterie (siehe Abbildung 14). Die echokardiographische Untersuchung der

Herzbasis in der Querachsebene diente vor allem der Beurteilung von Aorten-, Trikuspidal-, und Pulmonalklappe hinsichtlich Bewegung, Beschaffenheit und Auflagerungen.

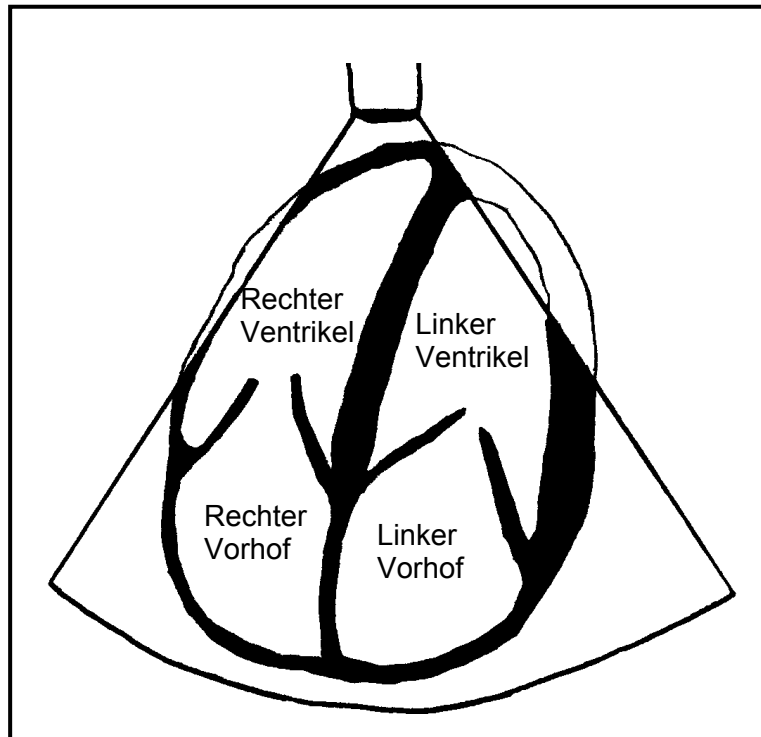
Abbildung 14. Linksparasternale Querachse: Aortenklappenebene im B-Mode



2.3.5.1.3 Apikale Vier- bzw. Fünf-Kammer-Ebene

Anschließend wurde, nach Kalibrierung des 2,5 MHz-Schallwandlers und Umlagerung des Patienten in Linksseitenlage, von apikal die Vier-Kammer-Ebene eingestellt. Schallwandlernah, im Bild oben, zeigten sich die beiden durch das Kammerseptum getrennten Ventrikel. Hinter den Atrioventrikularklappen lagen die durch das interatriale Septum getrennten Vorhöfe. Die linke Herzhälfte ist am Monitor rechts zu sehen, die rechte links (siehe Abbildung 15).

Abbildung 15. Vier-Kammer-Blick im B-Mode



Durch geringfügiges Kippen des Schallkopfes nach vorn konnte die Aortenklappe an der Kreuzungsstelle von Vorhof- und Kammerseptum auf Höhe der Atrioventrikularklappen dargestellt werden (Fünf-Kammer-Blick). Die Vier- bzw. Fünf-Kammer-Ebene im zweidimensionalen Bild diente der Beurteilung der Größe der Herzhöhlen, des Bewegungsmusters von Herzwand und Septum, der Beweglichkeit und Beschaffenheit von Mitral-, Trikuspidal- und Aortenklappe und dem Ausschluss eines Perikardergusses. Durch Aktivierung des gepulsten Dopplerstrahles (PW-Doppler) konnten punktuell Flussbeschleunigungen an den Atrioventrikularklappen, an der Aortenklappe und im linksventrikulären Ausflusstrakt erkannt werden. Zur Ermittlung des transmitralen und transtrikuspidalen Blutflusses wurde in den CW-Modus gewechselt und die Messebene durch die Atrioventrikularklappen gelegt. Auf diese Weise konnten quantitative Messungen der Flussgeschwindigkeiten und der Druckverhältnisse an der jeweiligen Klappe erfolgen. Zum Ausschluss einer Insuffizienz der Atrioventrikularklappen wurde das Messfenster des PW-Dopplers im jeweiligen Vorhof platziert und sowohl nach lateral als auch in Längsrichtung verschoben. In gleicher Weise ging man bei der Untersuchung der Aortenklappe vor: Um den Aortenfluss zu bestimmen und quantitative Messungen vorzunehmen, legte man im Fünf-Kammer-Blick die CW-Messebene durch die Aortenklappenebene. Zur qualitativen und quantitativen Untersuchung der Flussverhältnisse

im linksventrikulären Ausflusstrakt positionierte man das Messfenster des PW-Dopplers heraus aus der Aortenklappenebene in den linksventrikulären Ausflusstrakt. Ergänzend konnte die farbkodierte Doppleruntersuchung angewandt werden, um die Flussverhältnisse (laminar oder turbulent) und die Flussrichtung farblich sichtbar zu machen. Blau entsprach einer Flussrichtung weg vom Schallkopf, rot zum Schallkopf hin, Mischformen deuteten auf turbulente Strömungen hin. Die Kombination aus Farbdoppler, M-Modus und Elektrokardiogramm eignete sich besonders gut zur Darstellung von Klappeninsuffizienzen.

2.3.5.2 Berechnung der echokardiographischen Daten

Die Rechenfunktion des Echokardiographiegerätes ermöglichte die direkte Anzeige bestimmter Messwerte, andere Parameter mussten mittels einfacher Formeln manuell ergänzt werden.

Zunächst wurden, wie in 2.3.5.1.1 erwähnt, im linksparasternalen Längsschnitt direkt der Durchmesser der Aorta ascendens, der Abstand von der vorderen zur hinteren Aortenwand auf Sinusebene und auf Höhe der sinutubulären Verbindung gemessen. Anschließend erfolgte die Bestimmung des Durchmessers des linken Vorhofs nach Umschaltung in den M-Modus. Der Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes (*LVOT, left ventricular outflow tract*) wurde ebenfalls im linksparasternalen Längsschnitt im zweidimensionalen Bild direkt bestimmt. War die Einstellung dieser Struktur nicht möglich, wurde ersatzweise der Nahringdurchmesser der Bioprothese für die weiteren Berechnungen verwendet.

Wie in 2.3.5.1.2 beschrieben, wurde durch Drehen des Schallwandlers um 90° im Uhrzeigersinn die kardiale Querschnittsebene so eingestellt, dass mit der Messfunktion im M-Modus direkt die Dicke des interventrikulären Septums und der Hinterwand (diastolisch) und der enddiastolische und endsystolische Durchmesser des linken Ventrikels bestimmt werden konnten. Diese Messergebnisse erlaubten nun, durch Anwendung folgender Formel nach Devereux et al., die linksventrikuläre Masse und den linksventrikulären Massenindex zu berechnen^{1 2}:

$$\text{LV Masse [g]:} \quad \{1,04 \times [(IVS_{\text{dia}} + HW_{\text{dia}} + LVD_{\text{dia}})^3 - LVD_{\text{dia}}^3]\} - 13,6\text{g}$$

$$\text{LV Massenindex [g/m}^2\text{]:} \quad \{1,04 \times [(IVS_{\text{dia}} + HW_{\text{dia}} + LVD_{\text{dia}})^3 - LVD_{\text{dia}}^3]\} - 13,6\text{g} / \text{KOF}$$

IVS_{dia} = Interventrikularseptum in der Diastole in mm

HW_{dia} = Hinterwand in der Diastole in mm

LVD_{dia} = Linksventrikulärer Durchmesser in der Diastole in mm

¹ Devereux RB et al. Circulation 1977;55:613-8

² Devereux RB et al. Am J Cardiol 1986;57:450-8

$$\begin{aligned} \text{KOF} &= \text{Körperoberfläche in m}^2 \text{ (BSA, body surface area)} \\ &= [\text{Körpergröße [cm]}^{0,725} \times \text{Gewicht [kg]}^{0,425} \times 71,84] / 10000 \text{ (Dubois Formel)} \end{aligned}$$

Nach Einstellung der Fünf-Kammer-Ebene und Positionierung des PW-Dopplers in den linksventrikulären Ausflusstrakt, war das Flusssignal mit der Konturmessfunktion zu umfahren, um die Flussgeschwindigkeit (*LVOT velocity*), das Zeitgeschwindigkeitsintegral (*LVOT TVI, time velocity integral*) und den Druckgradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt, ermittelt durch die vereinfachte Bernoulli-Gleichung $\delta p = 4 \times v^2$ ($v = \text{velocity}$), zu bestimmen. Durch folgenden Rechenansatz ließen sich aus den bisher erhobenen Daten das Schlagvolumen (*stroke volume*), das Herzminutenvolumen (*cardiac output*) und der Herzminutenvolumenindex (*cardiac index*) berechnen:

$$\begin{aligned} \text{Schlagvolumen [ml]:} & \quad A_{\text{LVOT}} \times \text{TVI}_{\text{LVOT}} \\ \text{Herzminutenvolumen [ml/min]:} & \quad A_{\text{LVOT}} \times \text{TVI}_{\text{LVOT}} \times \text{HF} \\ \text{Herzminutenvolumenindex [ml/min} \times \text{m}^2\text{]:} & \quad (A_{\text{LVOT}} \times \text{TVI}_{\text{LVOT}} \times \text{HF}) / \text{KOF} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} A_{\text{LVOT}} &= \text{Fläche des linksventrikulären Ausflusstraktes in cm}^2 \\ &= (\text{LVOT Durchmesser})^2 \times 0,785 \\ \text{TVI}_{\text{LVOT}} &= \text{Zeitgeschwindigkeitsintegral im linksventrikulären Ausflusstrakt in cm} \\ \text{HF} &= \text{Herzfrequenz in Schlägen pro Minute} \\ \text{KOF} &= \text{Körperoberfläche in m}^2 \text{ (BSA, body surface area)} \\ &= [\text{Körpergröße [cm]}^{0,725} \times \text{Gewicht [kg]}^{0,425} \times 71,84] / 10000 \text{ (Dubois Formel)} \end{aligned}$$

Anschließend wurde, ebenfalls im Fünf-Kammer-Blick, der CW-Doppler in der Aortenklappenebene so platziert, dass das maximale Signal ersichtlich war, und erneut das vom Echokardiographiegerät angezeigte Flussprofil mittels Konturmessfunktion umfahren. Es erfolgte die Berechnung der Flussgeschwindigkeit (*valve velocity*), des Zeitgeschwindigkeitsintegrals (*valve TVI, valve time velocity integral*) und des Druckgradienten an der Aortenklappe entsprechend der vereinfachten Bernoulli-Gleichung (siehe oben). Aus den erhobenen Daten konnten sowohl die Klappenöffnungsfläche (*EOA, effective orifice area*) als auch der mittlere systolische Druckgradient an der Aortenklappe (*MPG, mean systolic pressure gradient*) gefolgert werden. Die hier angewandte Berechnung des mittleren systolischen Druckgradienten berücksichtigte auch eine mögliche Erhöhung der Flussgeschwindigkeit bereits vor der Aortenklappe, indem der Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt von dem Druckgradienten an der Klappe subtrahiert wurde. Der so ermittelte mittlere systolische Druckgradient der Aortenklappe ist also korrekter als die direkte Übernahme des Ergebnisses des Druckgradienten aus der Bernoulli-Gleichung.

Klappenöffnungsfläche [cm²]: $(A_{LVOT} \times TVI_{LVOT}) / TVI_{Klappe}$

A_{LVOT} = Fläche des linksventrikulären Ausflustraktes in cm²

= (LVOT Durchmesser)² × 0,785

TVI_{LVOT} = Zeitgeschwindigkeitsintegral im linksventrikulären Ausflustrakt in cm

TVI_{Klappe} = Zeitgeschwindigkeitsintegral an der Klappe in cm

Mittlerer systolischer Druckgradient [mmHg]: $MG_{Klappe} - MG_{LVOT}$

MG_{Klappe} = Mittlerer Druckgradient an der Klappe in mmHg

MG_{LVOT} = Mittlerer Druckgradient im linksventrikulären Ausflustrakt in mmHg

2.3.5.3 Dokumentation der echokardiographischen Ergebnisse

Die für die Dokumentation der echokardiographischen Daten vorgesehenen Formulare sind im Anhang C abgebildet.

2.3.6 Definition der prothesenbedingten und nicht-prothesenbedingten Komplikationen

Die Diagnosestellung und Dokumentation von Komplikationen im Rahmen der Studie der Mosaic Bioprothese folgte den „*Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations*“ der *Society of Thoracic Surgeons (STS)* und der *American Association for Thoracic Surgery (AATS)* ¹. Die für die Erfassung der Zwischenfälle vorgesehenen Formulare sind im Anhang D zu sehen.

2.3.6.1 Thromboembolie

Die Thromboembolie ist definiert als ein embolisches Geschehen ohne Zeichen einer Infektion. Neurologische Ausfälle werden entsprechend der zeitlichen Dauer des Defizits gegliedert in die transiente ischämische Attacke (TIA, *transient ischemic attack*, voll reversibel, Dauer <24 Stunden), den PRIND (*prolonged ischemic neurological deficit*, voll reversibel, Dauer >24 Stunden, aber <3 Wochen), und den apoplektischen Insult (nicht reversibel, Dauer >3 Wochen oder Tod). Als nicht-prothesenbedingte Thromboembolieform gilt, wenn der Patient nach der Narkose nicht wieder erwacht oder nach der Narkose Zeichen

¹ Edmunds LH et al. Ann Thorac Surg 1996;62:932-5

eines neuen Schlaganfalls zeigt. Die periphere arterielle Embolie definiert sich durch Symptome eines teilweisen oder vollständigen Verschlusses einer peripheren, nicht-zerebralen Arterie oder wird während einer Operation oder Autopsie diagnostiziert. Der Myokardinfarkt wird nur dann als Folge der Herzklappenprothese anerkannt, wenn ein Embolus in den Koronararterien mittels Operation, Autopsie oder klinischer Untersuchung nachgewiesen werden kann. Das Auftreten eines Myokardinfarkts nach Erwachen aus der Narkose wird nicht eingeschlossen. Außerdem sind alle thromboembolischen Ereignisse ausgeschlossen, die nachweislich auf nichtthrombotisches Material (z. B. Atherosklerose, Myxom) zurückzuführen sind.

2.3.6.2 Klappenthrombosierung

Eine Klappenthrombosierung wird von einem Thrombus hervorgerufen, der sich direkt an der Prothese oder in ihrer nahen Umgebung befindet und entweder die Klappenfunktion negativ beeinflusst oder den Blutfluss behindert. Zeichen einer Infektion dürfen nicht vorherrschen. Die Klappenthrombosierung lässt sich durch eine Operation, Autopsie oder klinische Untersuchung nachweisen.

2.3.6.3 Strukturelle Prothesendysfunktion

Der strukturellen Prothesendysfunktion liegt eine Veränderung des Klappenmaterials zugrunde, die sich in einer Stenose oder Insuffizienz der Prothese äußert und sich klinisch durch eine Verschlechterung in der NYHA-Klassifikation bemerkbar macht. Derartige Veränderungen der Klappenstruktur sind zum Beispiel Verkalkung, Segeleinriss oder andere Abnutzungserscheinungen. Nicht erfasst in dieser Kategorie werden eine Infektion oder Thrombosierung der Prothese.

2.3.6.4 Nichtstrukturelle Prothesendysfunktion

Die nichtstrukturelle Prothesendysfunktion ist definiert als jegliches Auftreten einer Stenose oder Insuffizienz der Herzklappenprothese, das nicht auf eine direkte Strukturveränderung der Prothese zurückzuführen ist. Beispiele einer nichtstrukturellen Klappendysfunktion sind Gewebewucherungen (z. B. Pannus), ein paravalvuläres Leck, eine unsachgemäße Größenanpassung oder Positionierung der Prothese, eine Obstruktion der Klappe durch die Implantation und eine sich klinisch manifestierende hämolytische Anämie. Eine plötzlich auftretende oder langsam fortschreitende Klappendysfunktion kann sowohl struktureller als auch nichtstruktureller Natur sein oder beide Varianten gleichzeitig als Ursache haben.

Ausgeschlossen von dieser Definition werden eine Infektion oder Thrombosierung der Prothese.

2.3.6.5 Prothesenendokarditis

Die Prothesenendokarditis schließt jede Infektion ein, die die Herzklappenprothese involviert. Die Diagnose der Prothesenendokarditis basiert auf dem Vorhandensein von klinischen Zeichen einer Infektion und dem Nachweis positiver Blutkulturen und/oder histologischer Veränderungen bei der Reoperation oder Autopsie. Diese Kategorie umfasst zusätzlich alle Folgeerkrankungen einer Endokarditis, wie z. B. Klappenthrombosierung, Thromboembolie, Blutungen und paravalvuläres Leck. Diese Komplikationen dürfen in diesem Fall nicht als eigenständige Ereignisse dokumentiert werden.

2.3.6.6 Blutungsereignis

Als Blutungsereignis wird jedes Auftreten einer inneren oder äußeren Blutung bezeichnet, das einen Krankenhausaufenthalt nach sich zieht, permanente Ausfälle (z. B. Visusverlust) verursacht, zum Tode führt oder den Einsatz von Transfusionen erfordert. Die Erfassung eines Blutungsereignisses ist unabhängig davon, ob sich der Patient einer antikoagulatorischen Therapie unterzieht oder nicht, da Blutungen auch bei nicht-antikoagulierten Patienten auftreten können. Die zerebrale Massenblutung zählt zu den neurologischen Ereignissen in der Kategorie der Thromboembolie und wird nicht separat als Blutungsereignis erfasst. Bei der Dokumentation sollte sowohl die Einnahme einer antikoagulatorisch wirksamen Substanz als auch der Gerinnungsstatus (als *International Normalized Ratio, INR*) angegeben werden.

2.3.6.7 Reoperation

Als Reoperation wird jede Operation bezeichnet, die eine zuvor implantierte Herzklappenprothese verändert, repariert oder ersetzt. Die Gründe der Reoperation sollten dokumentiert werden und schließen auch Umstände ein, die nicht zu den prothesenbedingten Krankheiten zählen. Damit sind z. B. eine Rückrufaktion des Herstellers, das Auftreten unerträglicher Geräusche oder die prophylaktische Entfernung der Prothese gemeint.

2.3.6.8 Mortalität

Die 30-Tage-Mortalität (*operative mortality, early mortality*) beschreibt den Eintritt des Todes innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage, unabhängig vom Aufenthaltsort des Patienten. Die sogenannte Krankenhaus-Mortalität (*hospital mortality*) umfasst alle Todesereignisse während des primären Krankenhausaufenthalts vor der Entlassung, unabhängig von der Dauer der postoperativen Periode. Eine Überweisung von einem Krankenhaus in ein anderes wird nicht als Entlassung eingestuft. Eine Verlegung in ein Pflegeheim oder in eine Rehabilitationsklinik gilt nicht als Entlassung aus dem Krankenhaus, wenn der Patient an den direkten Folgen der Operation verstirbt.

Bei den Todesformen werden die prothesenbedingte, die plötzliche oder ungeklärte, die nichtkardiale und die kardiale Form unterschieden. Die prothesenbedingte Mortalität umfasst alle Todesursachen, die Folgen von struktureller oder nichtstruktureller Klappendysfunktion, von Thromboembolie, Klappenthrombosierung, Blutungen oder Prothesenendokarditis sind, und den Tod infolge Reoperation einer Herzklappenprothese. Ausgeschlossen sind Patienten, die bei fortgeschrittenen Herzmuskelerkrankungen an Herzversagen versterben, deren Herzklappenprothese jedoch eine regelrechte Funktion aufweist. Plötzliche oder ungeklärte Todesfälle bei Patienten, die über eine Herzklappenprothese verfügen, zählen zur prothesenbedingten Mortalität. Da hier die Todesursache und der Zusammenhang mit der Prothese unbekannt sind, bilden die plötzlichen und ungeklärten Todesfälle eine eigene Unterkategorie der prothesenbedingten Mortalität. Die Gruppe der kardialen Mortalität umfasst alle Todesereignisse mit kardialer Ursache, wie z. B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder Arrhythmien. Die Gesamtmortalität schließt alle Todesfälle nach Implantation einer Herzklappenprothese ein.

Neben den oben genannten, durch die „*Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations*“ der *Society of Thoracic Surgeons (STS)* und der *American Association for Thoracic Surgery (AATS)* ¹ definierten Komplikationen wurden im Rahmen dieser Untersuchung der Mosaic Bioprothese weitere prothesenbedingte und nicht-prothesenbedingte Zwischenfälle registriert:

2.3.6.9 Hämodynamische Prothesendysfunktion

Diese Kategorie ist definiert als jegliche Dysfunktion der Mosaic Bioprothese, die sich im Echokardiogramm oder in der Herzkatheteruntersuchung als Stenose oder Insuffizienz Grad 2 - 4 zeigt.

¹ Edmunds LH et al. Ann Thorac Surg 1996;62:932-5

2.3.6.10 Kongestive Herzinsuffizienz

Der Begriff Herzinsuffizienz bezeichnet ein Syndrom, das die Folge einer Erkrankung des Herzmuskels selbst oder die Konsequenz einer Beeinträchtigung der kardialen Pumpfunktion durch extrakardiale Faktoren darstellt. Die Herzinsuffizienz verursacht ein Missverhältnis der geförderten Blutmenge und des Bedarfs der verschiedenen Körpergewebe zur regelrechten Aufrechterhaltung ihres Metabolismus. Unter kongestiver Herzinsuffizienz versteht man eine Herzinsuffizienz mit Stauungszeichen¹. Bei der Dokumentation erfolgte eine Unterscheidung in prothesenbedingte und nicht-prothesenbedingte Ursachen der kongestiven Herzinsuffizienz.

2.3.6.11 Nicht-prothesenbedingte Komplikationen

Diese Kategorie erfasst alle kardiovaskulären, pulmonalen, neurologischen, gastrointestinalen, hepatischen und renalen Komplikationen, deren Ursachen nicht im Zusammenhang mit der Herzklappenprothese stehen.

2.3.6.12 Nicht-prothesenbedingte Operation

Die nicht-prothesenbedingten Operationen umfassen eine besondere Auswahl von operativen Eingriffen, die entweder durch Folgeerscheinungen des ursprünglichen Klappenvitiums (z. B. Arrhythmien) oder der operativen Prothesenimplantation (z. B. Wundheilungsstörungen) indiziert sind, oder die bei Erkrankung einer der anderen Herzklappen indiziert sind.

2.3.6.13 Andere prothesenbedingte Komplikationen

2.3.6.14 Andere nicht-prothesenbedingte Komplikationen

Diese Kategorien schließen alle Komplikationen ein, die nicht durch eine der oben genannten Definitionen erfasst werden.

2.4 Statistische Methoden

Die statistischen Berechnungen und graphischen Darstellungen wurden unter Zuhilfenahme der englischen Version der Software Statistica von Statsoft (Hamburg) durchgeführt. Die

¹ Classen M et al. Urban und Schwarzenberg, München 1998⁴

errechneten Werte wurden, soweit sinnvoll, mit einer Standardabweichung (\pm SA) angegeben. Beim Vergleich der prä- und postoperativen Parameter und der einzelnen Jahresuntersuchungen untereinander wurde bei Normalverteilung der Werte der t-Test für verbundene Stichproben, bei nicht gegebener Normalverteilung der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummentest angewandt. Bei unverbundenen Stichproben (z. B. Vergleich der nach Klappengröße gegliederten Patientendaten) wurde der t-Test für unverbundene Stichproben bzw. der Mann-Whitney-U-Test (auch als Wilcoxon-Rangsummentest bekannt) herangezogen ¹. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt. Die linearisierten Häufigkeiten der in 2.3.6 definierten Komplikationen wurden erhoben, indem die Anzahl der Ereignisse der jeweiligen Kategorie durch die Gesamtbeobachtungszeit geteilt wurde. Die Freiheitsraten von den in 2.3.6 genannten Zwischenfällen und die Überlebensraten wurden entsprechend der von Kaplan und Meier entwickelten Methode ermittelt und als Stufendiagramme dargestellt ². Korrelationen zwischen zwei Parametern wurden mit Hilfe des Pearson Product-Moment Korrelationsverfahrens hergestellt.

¹ Hüsler et al. Huber, Bern 1996²

² Kaplan EL et al. J Am Stat Assoc 1958;53:457

3 PATIENTEN

Im Februar 1994 erfolgte die erste Implantation einer Mosaic Bioprothese bei einem Patienten im Krankenhaus München Bogenhausen. Die entsprechend den in 2.3.3 definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführte Rekrutierungsphase erfasste 100 Studienteilnehmer und erstreckte sich bis Mai 1999. Das mittlere Alter der Patienten am Tag der Implantation der Mosaic Bioprothese betrug 73,4 Jahre (31,3 - 86,8 Jahre), 51% der Patienten sind männlich und bei 40% der Teilnehmer wurde ein kardiovaskulärer Begleiteingriff vorgenommen.

3.1 Präoperative Daten

Die präoperativen demographischen und klinischen Daten der Patienten sind in den Tabellen 4, 5 und 6 dargestellt.

Tabelle 4. Präoperative Daten

Variable	Ergebnis	Variable	Ergebnis
1. Anzahl der Patienten	100	6. NYHA (n=%)	
2. Alter (Jahre)		Klasse I	0
$\bar{x} \pm SA^a$	73,4 \pm 7,3	Klasse II	5
Min. - Max.	31,3 - 86,8	Klasse III	88
3. Altersverteilung (n=%)		Klasse IV	7
< 70 Jahre	18	7. Aortenklappenvitium (n=%)	
70 - 80 Jahre	75	Stenose	28
> 80 Jahre	7	Insuffizienz	3
4. Geschlecht (n=%)		Kombination	69
männlich	51	8. Frühere kardiovaskuläre operative Eingriffe (n=%)	
weiblich	49	keine	88
5. Herzrhythmus (n=%)		Herzklappenersatz	1
Sinusrhythmus	80	Aortokoronarer Bypass	2
Vorhofflimmern	16	Schrittmacher	4
Schrittmacher	4	Carotis-Operation	2
AV-Block	0	Perkutane transluminale Koronarangioplastie	2
		Sonstiges	1

^a SA = Standardabweichung

Tabelle 5. Risikofaktoren und Vorerkrankungen ^a (n=100 → n=%)

Variable	Ergebnis	Variable	Ergebnis
Adipositas	26	Koronare Herzerkrankung	73
Alkoholabusus	6	Krebsleiden	10
Apoplektischer Insult	8	Lebererkrankung	9
Carotisstenose	28	Linksatriale Hypertrophie	25
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	22	Linksventrikuläre Wandbewegungsstörungen	36
Chronische Niereninsuffizienz	16	Linksventrikuläre Dilatation	35
Diabetes mellitus	28	Linksventrikuläre Hypertrophie	86
Ejektionsfraktion <50%	16	Nikotinabusus	8
Gastrointestinales Ulcus	14	Pulmonaler Hypertonus	25
Hyperlipidämie	43	Systemischer Hypertonus	42
Hyperthyreose	7	Transiente ischämische Attacke	5
Hypothyreose	2	Vorhofflimmern	8
Kongestive Herzinsuffizienz	32	Sonstiges	40

^a pro Patient mehr als eine Angabe möglich

Tabelle 6. Präoperative Ergebnisse der Linksherzkatheteruntersuchung

	N	Mittelwert	SA ^a
1. Aorta (mmHg)			
Maximaler systolischer Druckgradient	89	148,62	31,79
Diastolischer Druckgradient	89	69,64	11,80
Mittlerer Druckgradient	75	96,05	18,31
2. Aortenklappe (mmHg)			
Maximaler systolischer Druckgradient	55	73,84	28,75
Mittlerer Druckgradient	69	56,04	20,10
3. Klappenöffnungsfläche (cm²)	82	0,60	0,25
4. Herzminutenvolumen (l/min)	78	4,64	1,24
Herzminutenvolumenindex (l/min/m²)	72	2,62	0,67
5. Auswurffraktion (%)	82	65,09	16,69

^a SA = Standardabweichung

3.2 Operative Daten

Bedeutsame Daten der operativen Implantation der Herzklappenprothese, wie die Verteilung der verwendeten Klappengrößen, die Ätiologie der nativen Herzklappe, eventuelle Begleiteingriffe und die Aortenabklemmzeit, werden in Tabelle 7 gezeigt.

Tabelle 7. Operative Daten

Variable	Ergebnis
1. Klappengröße	
21 mm	35
23 mm	43
25 mm	17
27 mm	5
2. Begleiteingriffe (n=%)	
Keine	60
Aortokoronarer Bypass	37
Sonstiges	3
3. Abklemmzeit der Aorta (min. ± SA ^a)	
Isolierter AKE ^b	47,9 ± 10,5
Mit Begleiteingriffen	75,4 ± 22,5

Variable	Ergebnis
4. Ätiologie der explantierten Aortenklappe (n=%) ^c	
Senile degenerative Verkalkung	96
Angeborene Abnormalität	1
Geheilte Endokarditis	1
Rheumatisches Fieber	3
Myxomatöse Degeneration	1
Sonstiges	5

^a SA = Standardabweichung

^b AKE = Aortenklappenersatz

^c pro Patient mehr als eine Ätiologie möglich

3.3 Beobachtungszeitraum

Die Follow-up-Untersuchungen der 100 Patienten, einschließlich der Ergebnisse der transthorakalen Echokardiographie und der Registrierung der Komplikationen, sind für alle Teilnehmer komplett. Bei 19 Patienten endete der Beobachtungszeitraum zum Zeitpunkt ihres Todes, bei zwei Patienten mit Explantation der Mosaic Bioprothese und Ersatz durch eine mechanische Herzklappe (Patient 1: nach 1,0 Jahr; Patient 2 nach 3,6 Jahren). Bei den beiden anderen der insgesamt vier Fälle einer Explantation der Mosaic Bioprothese ging die Reoperation mit dem Tod des Patienten einher. Die Dauer der Studienteilnahme reichte von 0,01 bis 7,08 Jahren bei einer mittleren Beobachtungsperiode von 3,83 Jahren. Bis zum 31.03.2001 ergab sich damit ein Gesamtbeobachtungszeitraum von 383,07 Patientenjahren. 97 der 100 Patienten wurden über die ersten 30 postoperativen Tage hinaus verfolgt mit einer Gesamtbeobachtungszeit der sogenannten „late experience“ von 345,60 Patientenjahren.

4 ERGEBNISSE

4.1 Hämodynamische Funktion der Mosaic Bioprothese

4.1.1 Mittlerer systolischer Druckgradient

4.1.2 Effektive Klappenöffnungsfläche

Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse der transthorakalen echokardiographischen Erhebung des mittleren systolischen Druckgradienten an der Bioprothese und der effektiven Klappenöffnungsfläche. Die Darstellung beschränkt sich auf die Messwerte der *early*-Untersuchung und der 1-, 3-, 5-, und 7-Jahres-Untersuchung und ist nach der Klappengröße geordnet. Im Anhang E befindet sich die vollständige Liste der Ergebnisse inklusive der *late*-, 2-, 4-, und 6-Jahres-Untersuchung, gegliedert nach Zeitpunkt der Untersuchung. Die Ermittlung und Berechnung dieser hämodynamischen Daten wurden bereits in den Kapiteln 2.3.5.1.3 bzw. 2.3.5.2 beschrieben.

Tabelle 8. Mittlerer systolischer Druckgradient und effektive Klappenöffnungsfläche

Klappen- größe	Unter- suchung	Mittlerer systolischer Druckgradient (mmHg)		Effektive Klappenöffnungsfläche (cm ²)	
		N	Durchschnitt ± SA ^a	N	Durchschnitt ± SA ^a
Alle	Early	97	11,52 ± 5,14	97	1,94 ± 0,67
	1 Jahr	84	14,31 ± 5,73	84	1,64 ± 0,49
	3 Jahre	52	15,37 ± 7,25	51	1,77 ± 0,52
	5 Jahre	19	15,12 ± 4,54	19	1,83 ± 0,44
	7 Jahre	9	15,19 ± 5,41	9	1,79 ± 0,51
	21 mm	Early	34	12,24 ± 6,07	34
1 Jahr		27	15,25 ± 6,68	27	1,36 ± 0,42
3 Jahre		20	15,17 ± 6,71	19	1,52 ± 0,35
5 Jahre		9	17,19 ± 4,03	9	1,57 ± 0,26
7 Jahre		4	18,60 ± 2,83	4	1,48 ± 0,28
23 mm		Early	43	11,80 ± 4,69	43
	1 Jahr	36	14,54 ± 5,72	36	1,68 ± 0,38
	3 Jahre	22	15,84 ± 6,35	22	1,93 ± 0,53
	5 Jahre	8	14,08 ± 4,33	8	1,98 ± 0,32
	7 Jahre	5	12,46 ± 5,62	5	2,04 ± 0,53

Fortsetzung Tabelle 8

Klappen- größe	Unter- suchung	Mittlerer systolischer Druckgradient (mmHg)		Effektive Klappenöffnungsfläche (cm ²)	
		N	SA	N	SA
25 mm	Early	15	9,37 ± 4,45	15	2,34 ± 0,77
	1 Jahr	16	12,66 ± 4,13	16	1,76 ± 0,44
	3 Jahre	10	14,75 ± 10,39	10	1,87 ± 0,62
	5 Jahre	2	10,00 ± 3,11	2	2,45 ± 0,78
	7 Jahre	0	—	0	—
	27 mm	Early	5	10,57 ± 2,81	5
1 Jahr	5	12,98 ± 4,75	5	2,57 ± 0,35	
	3 Jahre	0	—	0	—
	5 Jahre	0	—	0	—
	7 Jahre	0	—	0	—

^a SA = Standardabweichung

4.1.3 Protheseninsuffizienz

Die diastolische Schlussfähigkeit der Mosaic Bioprothese wurde, wie in Kapitel 2.3.5.1.3 beschrieben, mittels PW- und Farbdoppler echokardiographisch verifiziert. Tabelle 9 zeigt die Häufigkeit, den Schweregrad und die Lokalisation von Klappeninsuffizienzen bei der *early*-, 1-, 3- und 7-Jahres-Untersuchung. Die Ergebnisse der *late*-, 2-, 4-, 5-, und 6-Jahres-Untersuchungen sind im Anhang E dargestellt.

Tabelle 9. Protheseninsuffizienz

Unter- suchung	Schwere- grad	N	%	Zentral	Para- valvulär	Un- bestimmt
Early	keine	74	76,29	—	—	—
	< 1 / 4	7	7,22	—	—	7
	1 / 4	15	15,46	7	2	6
	2 / 4	1	1,03	—	—	1
	3 / 4	0	—	—	—	—
	1 Jahr	keine	61	73,49	—	—
< 1 / 4	12	14,46	1	—	11	
1 / 4	9	10,84	3	2	4	
2 / 4	1	1,20	—	—	1	
3 / 4	0	—	—	—	—	

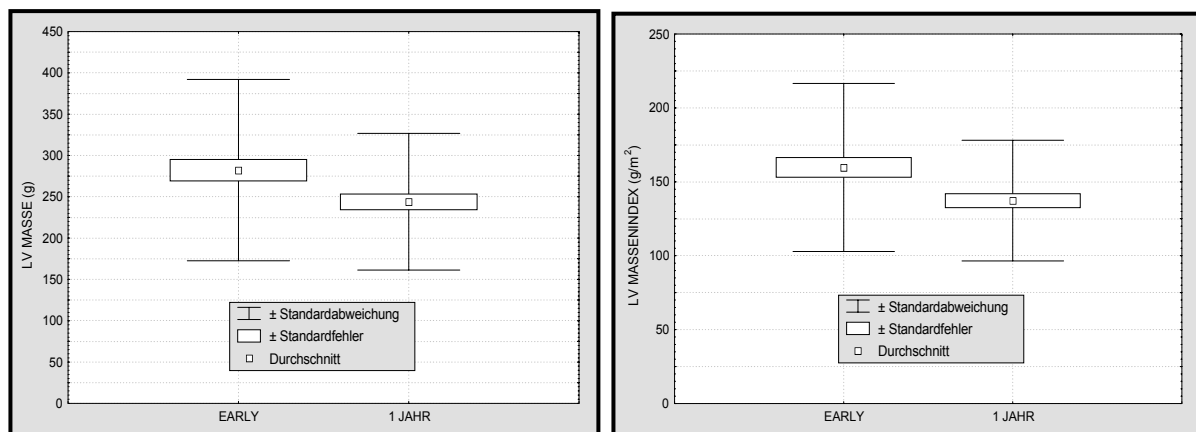
Fortsetzung Tabelle 9

Unter-suchung	Schwere-grad	N	%	Zentral	Para-valvulär	Un-bestimmt
3 Jahre	keine	40	75,47			
	< 1 / 4	4	7,55	—	—	4
	1 / 4	9	16,98	4	1	4
	2 / 4	0		—	—	—
	3 / 4	0		—	—	—
7 Jahre	keine	7	77,78			
	< 1 / 4	0		—	—	—
	1 / 4	2	22,22	—	—	2
	2 / 4	0		—	—	—
	3 / 4	0		—	—	—

4.2 Veränderung der linksventrikulären Masse

Die linksventrikuläre Masse wurde, wie in Kapitel 2.3.5.2 beschrieben, gemäß der Formel nach Devereux berechnet. Fasst man die Ergebnisse aller Patienten zusammen und vergleicht die Werte der *early*- mit denen der 1-Jahres-Untersuchung mittels t-Test für verbundene Stichproben, so zeigte sich ein Jahr nach Implantation der Mosaic Bioprothese ein signifikanter Rückgang der linksventrikulären Masse von $282,29 \text{ g} \pm 109,71 \text{ g}$ auf $244,04 \text{ g} \pm 82,76 \text{ g}$. Der linksventrikuläre Massenindex reduzierte sich ebenfalls signifikant von $159,70 \text{ g/m}^2 \pm 56,80 \text{ g/m}^2$ auf $137,27 \text{ g/m}^2 \pm 40,80 \text{ g/m}^2$ (siehe Abbildung 16).

Abbildung 16. Veränderung von linksventrikulärer Masse und Massenindex: Alle Patienten



Trennt man die Patienten nach der Größe der erhaltenen Bioprothese und vergleicht erneut die Ergebnisse der *early*- mit denen der 1-Jahres-Untersuchung, ergeben sich lediglich für die 21 mm-Gruppe ($252,59 \text{ g} \pm 82,69 \text{ g}$ auf $212,84 \text{ g} \pm 58,01 \text{ g}$) und die 27 mm-Gruppe ($468,77 \text{ g} \pm 87,28 \text{ g}$ auf $295,15 \text{ g} \pm 42,63 \text{ g}$) signifikante Massenänderungen. Der linksventrikuläre Massenindex reduzierte sich bei diesen Patienten von $154,11 \text{ g/m}^2 \pm 51,19 \text{ g/m}^2$ auf $129,05 \text{ g/m}^2 \pm 34,61 \text{ g/m}^2$ (21 mm) bzw. von $237,65 \text{ g/m}^2 \pm 59,19 \text{ g/m}^2$ auf $146,69 \text{ g/m}^2 \pm 20,60 \text{ g/m}^2$ (27 mm) (siehe Abbildungen 17 und 18). In der 23 mm- und 25 mm-Gruppe war kein signifikantes Ergebnis zu verzeichnen. Die errechneten linksventrikulären Massen und Massenindices der jeweiligen Jahresuntersuchung und die Ergebnisse der statistischen Analysen sind nach Klappengröße geordnet in Anhang E abgebildet.

Abbildung 17. Veränderung von linksventrikulärer Masse und Massenindex: 21 mm-Gruppe

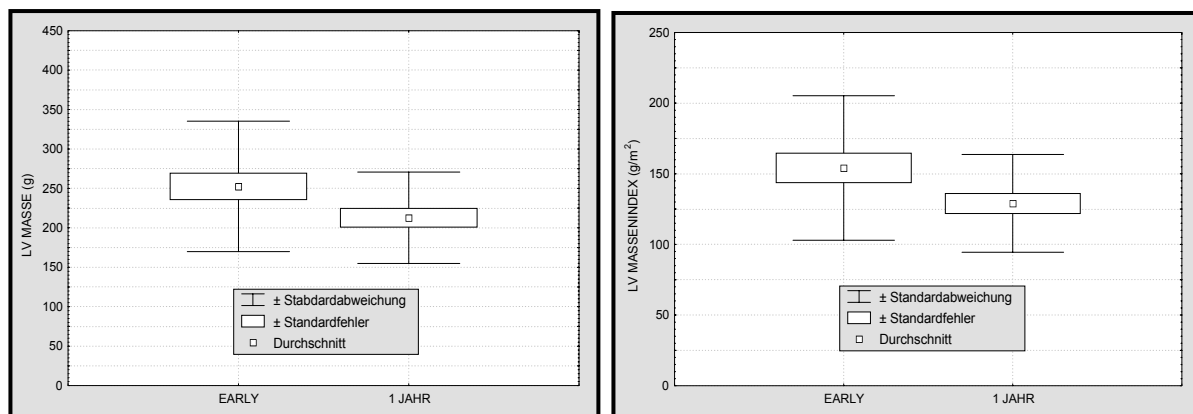
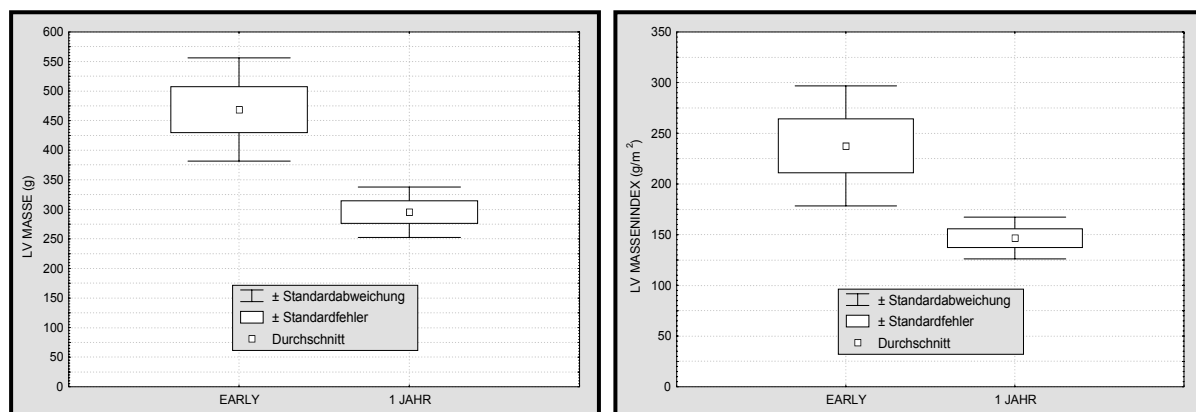


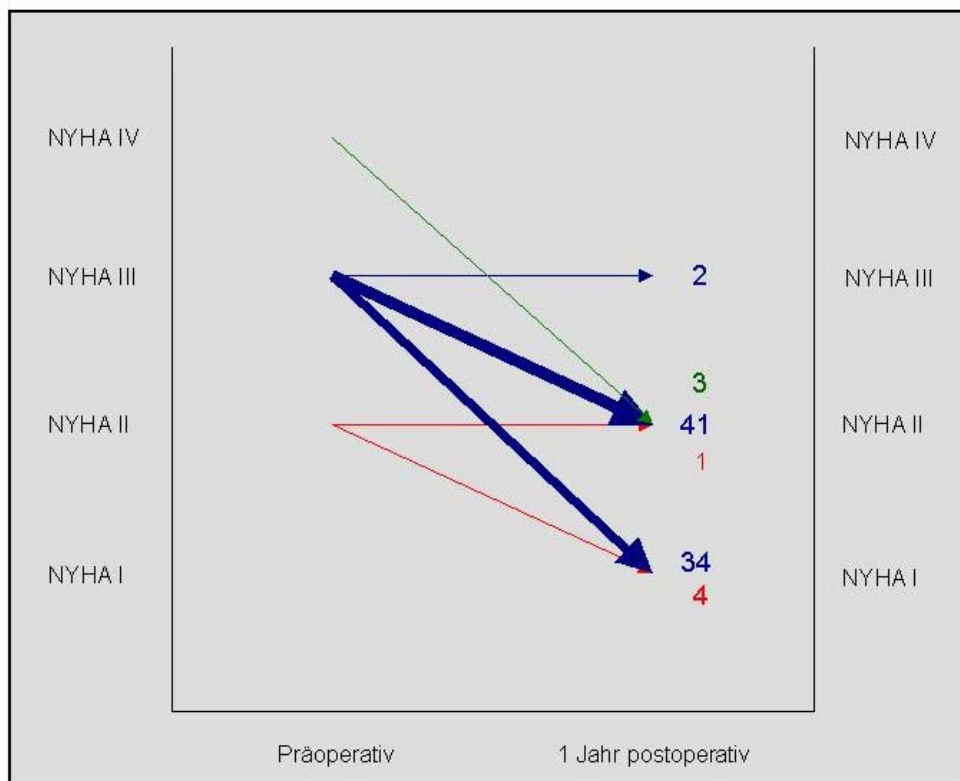
Abbildung 18. Veränderung von linksventrikulärer Masse und Massenindex: 27 mm-Gruppe



4.3 Veränderung der Belastbarkeit der Patienten gemäß NYHA-Klassifikation

Wie unter 3.1 (Tabelle 4) bereits erwähnt, befanden sich präoperativ 5,0 % der Patienten in NYHA-Klasse II, 88,0 % in NYHA III und 7,0 % in NYHA IV. Die *late*-Untersuchung ergab für 41 Patienten (45,6 %) NYHA-Klasse I, für 47 (52,2 %) NYHA II und für zwei (2,2 %) NYHA III. Die Belastbarkeit der beiden letztgenannten Patienten war nicht aufgrund der implantierten Mosaic Bioprothese, sondern aufgrund deren Allgemeinzustandes eingeschränkt. Bei den Untersuchungen nach drei Jahren zeigten sich 16 Patienten (29,6 %) entsprechend den Kriterien von NYHA I belastbar, 36 (66,7 %) entsprechend NYHA II und zwei (3,7 %) entsprechend NYHA III - ebenfalls als Folge ihres reduzierten Allgemeinzustandes. Sieben Jahre nach Implantation der Mosaic Bioprothese konnten ein Patient (11,1 %) in NYHA I und acht Patienten (88,9 %) in NYHA II eingestuft werden. Abbildung 19 verdeutlicht graphisch die Veränderung der Belastbarkeit der Patienten zwischen dem präoperativen Status und einem Jahr nach der Operation. Es zeigt sich, dass sich 45 (52,9 %) Patienten um eine NYHA-Klasse und 37 (43,5 %) um zwei NYHA-Klassen verbessern konnten. Bei drei (3,5 %) Patienten ist keine Steigerung der Belastbarkeit zu verzeichnen. Die vollständige Zuordnung zu den NYHA-Klassen während der *early*- bis 7-Jahres-Untersuchungen ist im Anhang E dargestellt.

Abbildung 19. Veränderung der Belastbarkeit der Patienten gemäß NYHA-Klassifikation



4.4 Prothesenbedingte und nicht-prothesenbedingte Komplikationen

Die Definitionen und die Dokumentation der prothesenbedingten und nicht-prothesenbedingten Komplikationen sind in Kapitel 2.3.6 beschrieben. Die Freiheitsrate wird als % \pm Standardfehler angegeben.

4.4.1 Thromboembolie

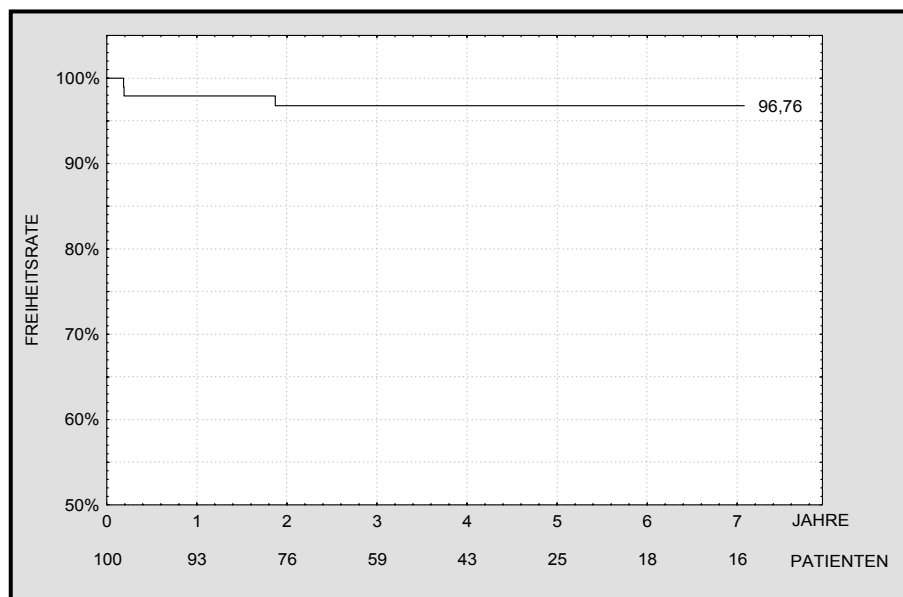
Während der gesamten Beobachtungszeit traten drei Fälle einer Thromboembolie auf: Zwei Monate nach Implantation der Mosaic Bioprothese erlitt ein Patient eine transiente ischämische Attacke (TIA) mit partieller Amnesie. Der Patient war zum Zeitpunkt des Zwischenfalls mit Marcumar[®] auf einen Quick-Wert von 41 % eingestellt. Vorhofflimmern oder bereits abgelaufene Thromboembolien in der Krankengeschichte lagen nicht vor. Unter Fortsetzung der antikoagulatorischen Therapie mit Marcumar[®] und durch eine rheologische Behandlung mit Hydroxy-Ethyl-Stärke waren die Symptome gänzlich reversibel. Der weitere Krankheitsverlauf des Patienten war bis heute unauffällig. Ein Fall von prolongiertem ischämischem neurologischem Defizit (PRIND) trat zwei Monate nach Implantation der Herzklappenprothese auf und zeigte sich mit einer linksseitigen Hemiparese. Bei der Patientin lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Vorhofflimmern und ein in der transösophagealen Echokardiographie sichtbarer Thrombus im linken Herzohr vor. Der Quick-Wert betrug bei Marcumar[®]-Therapie 38 % (INR 2,0). Durch Fortsetzung der antikoagulatorischen Medikation mit Marcumar[®] und Krankengymnastik bildeten sich die Symptome vollständig zurück. Sechs Monate nach diesem Zwischenfall wurde bei dieser Patientin ein permanenter Herzschrittmacher implantiert. Zwei Jahre nach Auftreten des PRIND klagte die Patientin über Schwindelanfälle. Eine erneute thromboembolische Genese konnte nicht bewiesen werden, die Ursache blieb unklar. Der weitere Krankheitsverlauf der Patientin war unauffällig. Ein weiterer Fall von PRIND trat zwei Jahre nach Implantation der Mosaic Bioprothese auf und äußerte sich durch eine hochgradige Ataxie des Körperstamms mit zunehmender Gehunfähigkeit, Parästhesie beider Beine und beidseitigem Ausfall des Achillessehnenreflexes. Zum Zeitpunkt des Auftretens der Symptome stand die Patientin nicht unter Antikoagulation, das EKG zeigte Sinusrhythmus. Durch täglich zweimalige subkutane Applikation von 7500 IE Heparin konnten die Symptome partiell behoben werden, eine eingeschränkte Fähigkeit, ohne Hilfe zu gehen, blieb jedoch bestehen. Bereits beim Erwachen aus der Narkose am ersten postoperativen Tag zeigten sich bei dieser Patientin Symptome einer zerebrovaskulären Attacke mit linksseitig betonter Arm- und Beinschwäche. In der Computertomographie konnten sowohl eine Embolisation als auch eine Blutung als Ursachen ausgeschlossen werden. Gemäß der Definition in Kapitel 2.3.6.1 ist dieser

Zwischenfall nicht als prothesenbedingtes thromboembolisches Ereignis zu bewerten. Die Patientin verstarb 3,3 Jahre nach Implantation der Mosaic Bioprothese aus ungeklärter Ursache, eine Autopsie wurde nicht durchgeführt.

Fälle von Myokardinfarkt und peripherer arterieller Embolie traten nicht auf.

Die Freiheitsrate von einem thromboembolischen Ereignis betrug nach sieben Jahren $96,76\% \pm 1,84\%$. Die lineare Häufigkeit, bezogen auf 345,60 *late* Patientenjahre, lag bei $0,87\%$ /Patientenjahr. Abbildung 20 zeigt den Verlauf der Freiheitsrate nach Kaplan-Meier.

Abbildung 20. Freiheit von Thromboembolie

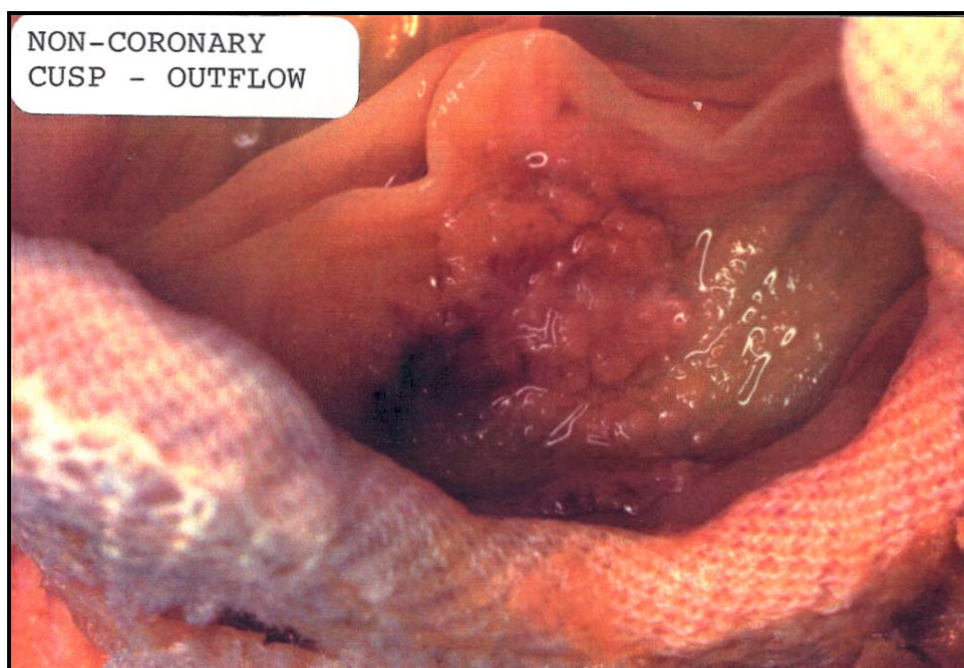


4.4.2 Prothesenthrombosierung

Während der sieben Jahre Beobachtungsdauer trat in zwei Fällen eine Thrombosierung der Mosaic Bioprothese auf. Der erste ereignete sich vier Monate nach Implantation. Die Patientin musste wegen einer milden transvalvulären Aorteninsuffizienz, die bereits bei der ersten postoperativen Echokardiographie während der *early*-Untersuchung entdeckt wurde, und einer zunehmenden zentralen Mitralinsuffizienz reoperiert werden. Die Inspektion der Mosaic Bioprothese zeigte einen kleinen Thrombus auf der linken Seite der akoronaren Tasche, der die Protheseninsuffizienz verursachte (siehe Abbildungen 21, 22). Die thrombosierte Mosaic Prothese wurde durch eine mechanische Herzklappe (Carbomedics, 23 mm) ersetzt, die native Mitralklappe wurde ebenfalls ersetzt (Omnicarbon, 29 mm). Die histologische Untersuchung der explantierten Mosaic Bioprothese bewies einen wandständigen Thrombus auf der Ausflusseite der Tasche und an der angrenzenden Aortenwand mit diffuser polymorphkerniger Infiltration. Die Gram-Färbung auf Bakterien war

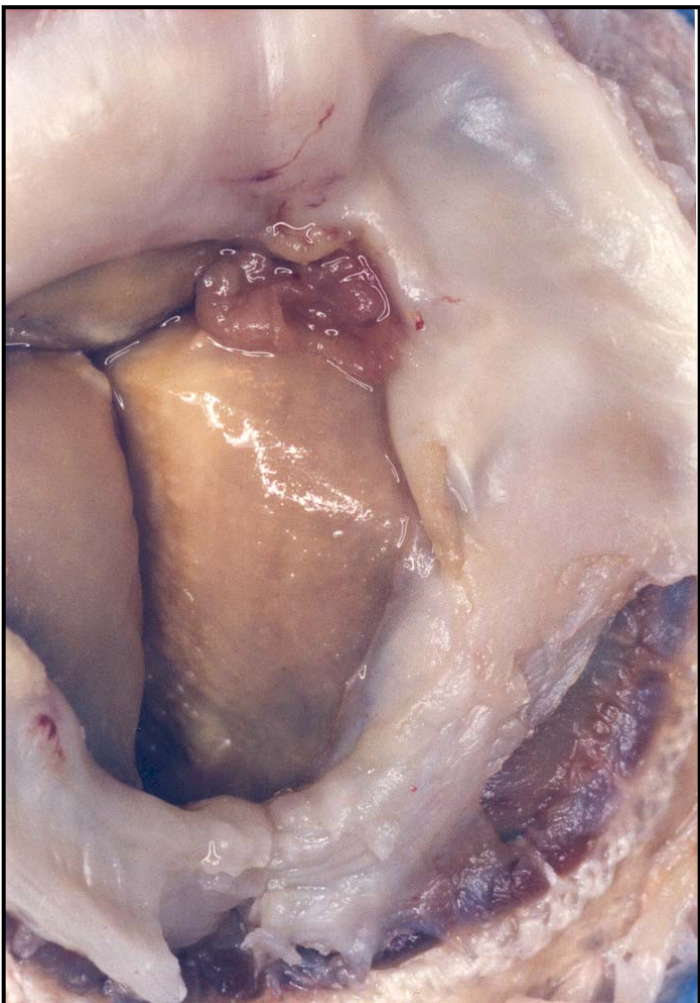
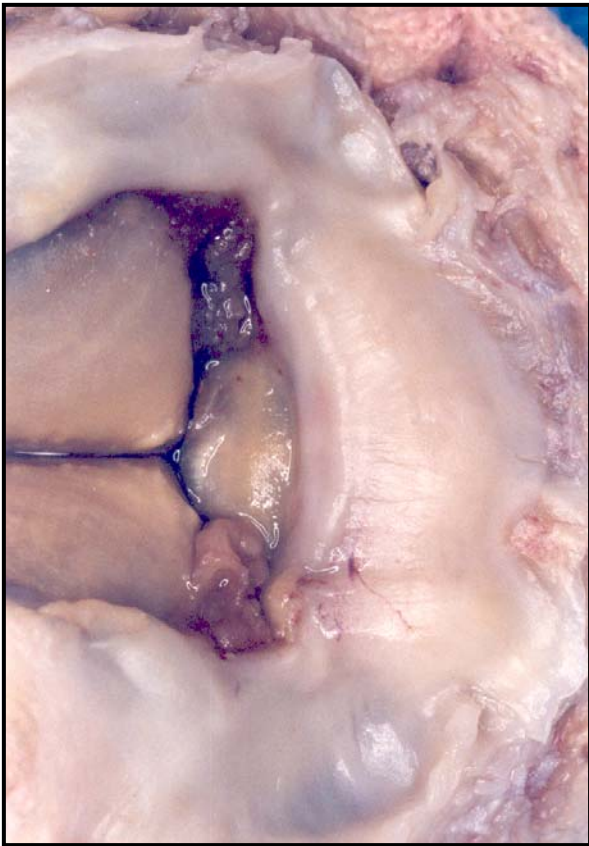
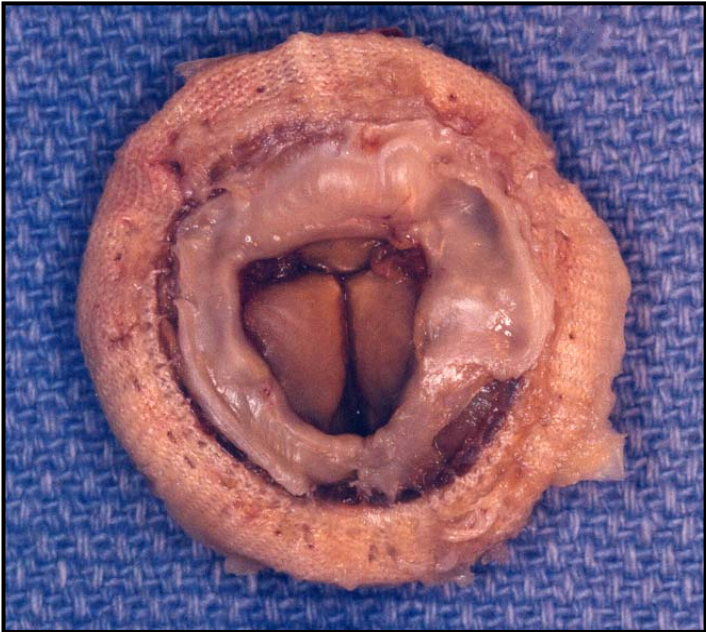
negativ, eine Infektion konnte ausgeschlossen werden. Eine Kalzifizierung in diesem Bereich wurde mittels der Von-Kossa-Färbung widerlegt. Die Gewebearchitektur des Prothesenmaterials war - abgesehen von generalisierten geringgradig degenerativen Veränderungen - unversehrt. Die Patientin, die bereits vor der Operation durch die Klappendysfunktionen in ihrer Belastbarkeit stark eingeschränkt war (NYHA IV), starb am zweiten postoperativen Tag infolge Multiorganversagens.

Abbildungen 21, 22. Explantierte Mosaic Bioprothese mit Prothesenthrombosierung

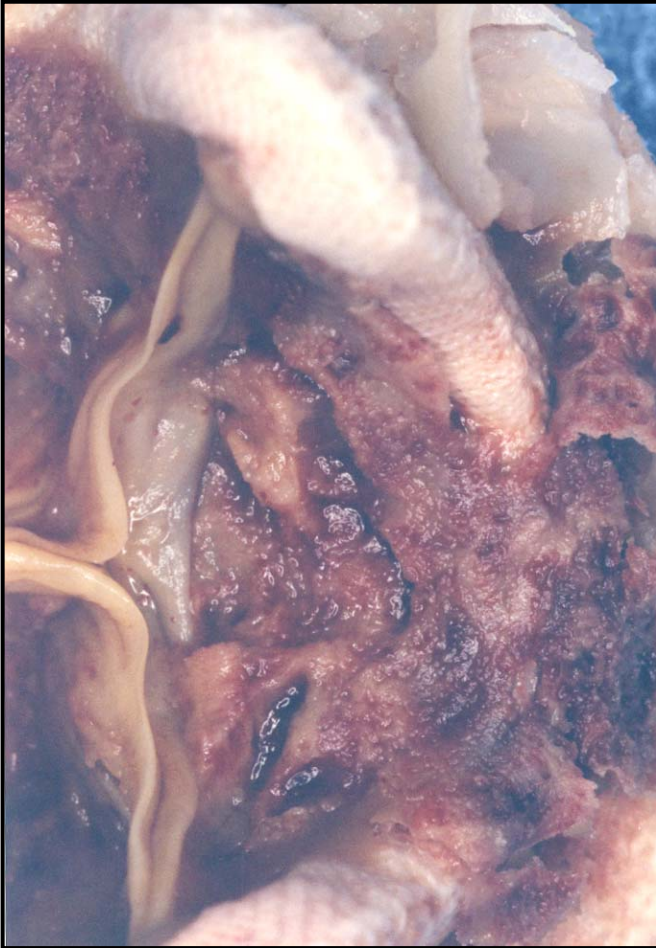


Der zweite Fall von Prothesenthrombosierung ereignete sich 3,5 Jahre nach Implantation der Mosaic Bioprothese. Der Patient litt unter schwerer Globalherzinsuffizienz (NYHA IV). Echokardiographie und Herzkatheteruntersuchung zeigten eine hochgradige Stenose der Mosaic Bioprothese, nahezu ohne jegliche Bewegung der Klappensegel. Die Reoperation, Explantation und pathohistologische Untersuchung der Bioprothese ergaben folgendes Bild (siehe Abbildungen 23-30): Makroskopisch zeigte sich eine deutliche Bewegungseinschränkung der Segel infolge massiver Ansammlung fibrotischen Materials (Pannus) auf der Einflusseite der Prothese und infolge Auflagerung thrombusähnlichen Materials auf der Ausflusseite. Die Kommissuren waren intakt – abgesehen von einer leichten Gewebeschädigung der Kommissur zwischen dem rechten und dem akoronaren Segel. Der Pannus auf der Einflusseite erstreckte sich 7 mm auf das akoronare und das linke Segel und 5 mm auf das rechte Segel und verlegte ca. 50 % der gesamten Klappenöffnungsfläche. Teilweise befand sich auf dem Pannus granuläres, thrombusähnliches Material. Auf der Klappenoberfläche der Ausflusseite des rechten und linken Segels war eine dicke Schicht thrombusähnlichen Materials zu erkennen. Dieses Gewebe füllte das akoronare Segel gänzlich aus und ragte über den Stent hinaus. Mikroskopisch stellten sich die Veränderungen auf der Ausflusseite als relativ frische, gering organisierte, thrombotische Auflagerung dar, die sich einflusswärts bis zu dem beschriebenen Pannus ausdehnte. Die Segel zeigten in der Mikroskopie mäßig ausgeprägte, degenerative Veränderungen mit abgeflachtem und ausgedünntem Gewebe, Hyalinisierung der kollagenen Fasern, Verlust der Grenzen zwischen den verschiedenen Gewebeschichten und Verklumpung der Proteine. Vereinzelt waren polymorphkernige Leukozyten im untersuchten Gewebe nachweisbar, eine akute Entzündung konnte jedoch ausgeschlossen werden. Die Gramfärbung aller Präparate verlief negativ. Weder mikroskopisch noch in der Radiographie waren Merkmale einer Verkalkung des Klappengewebes zu erkennen. Zusammenfassend ergab sich als pathologischer Befund ein primäres Pannuswachstum an der Einflusseite der Prothese mit sekundärer Thrombusbildung an der Ausflusseite. Unterstützend für diese Diagnose wirkten die massive Pannuswucherung mit Obstruktion der Klappenöffnungsfläche, der geringe Organisationsgrad und damit das junge Alter des Thrombus, und die umschriebene Lokalisation des Thrombus an den Stellen verminderter Mobilität infolge des Pannuswachstums. Die Mosaic Bioprothese wurde durch eine mechanische Herzklappe (Sorin, 25 mm) ersetzt. Der weitere Krankheitsverlauf des Patienten war unauffällig.

Abbildungen 23-26. Explantierte Mosaic Bioprothese mit Prothesenthrombosierung infolge Pannuswucherung: Einflusseite der Prothese

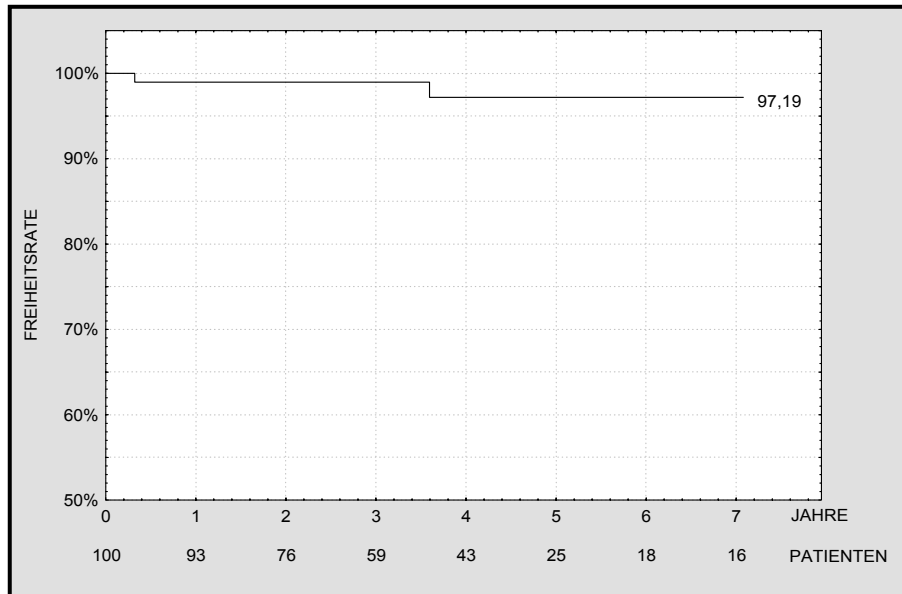


Abbildungen 27-30. Explantierte Mosaic Bioprothese mit Prothesenthrombosierung infolge Pannuswucherung: Ausflusseite der Prothese



Die Freiheitsrate von einer Thrombosierung der Mosaic Bioprothese betrug nach sieben Jahren $97,19\% \pm 2,03\%$. Die lineare Häufigkeit lag bei $0,58\%/Patientenjahr$. Abbildung 31 zeigt die Freiheitsrate nach Kaplan-Meier.

Abbildung 31. Freiheit von Prothesenthrombosierung

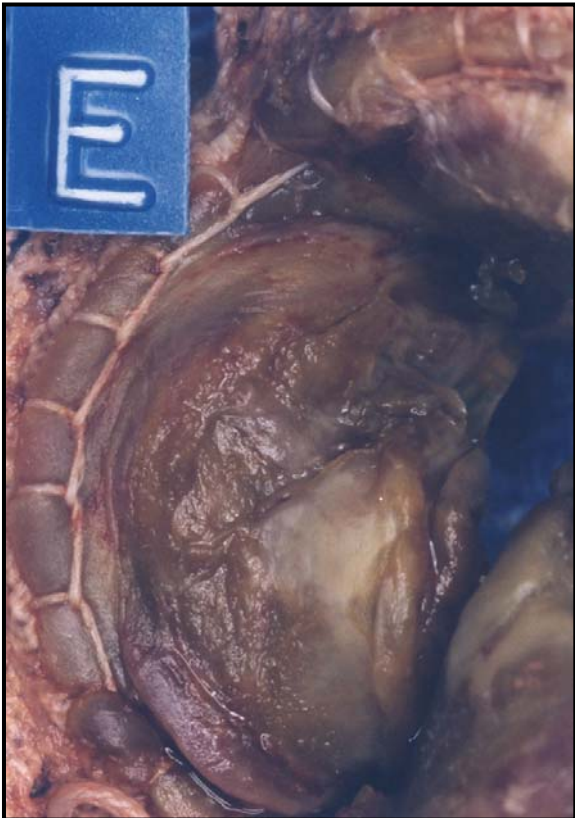
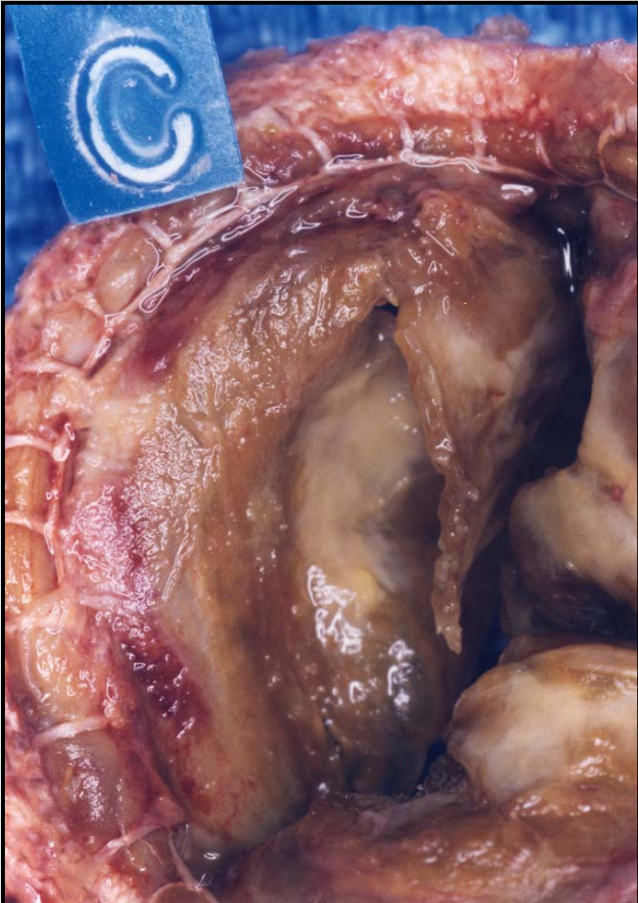
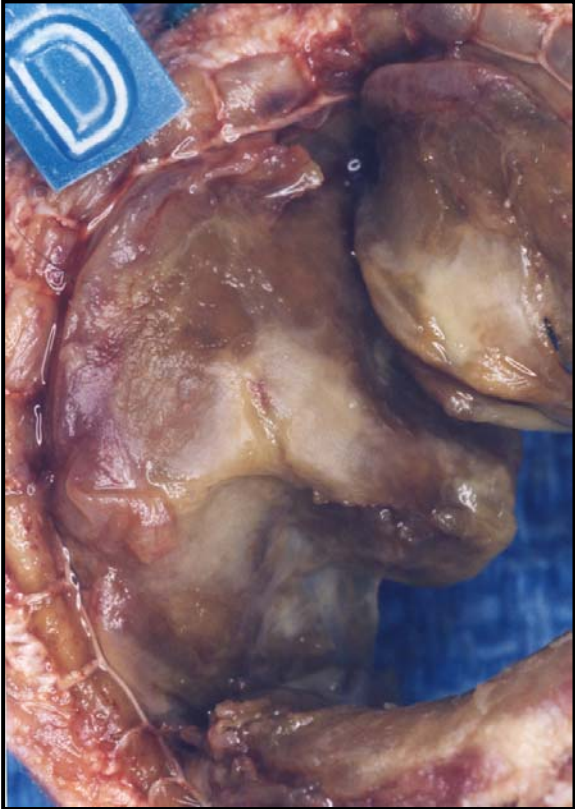


4.4.3 Strukturelle Prothesendysfunktion

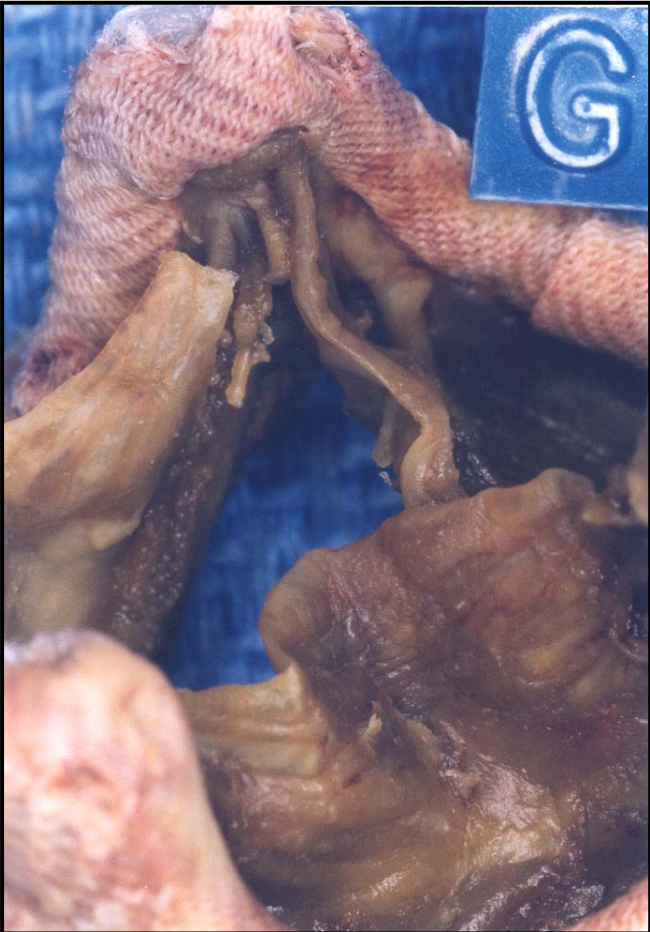
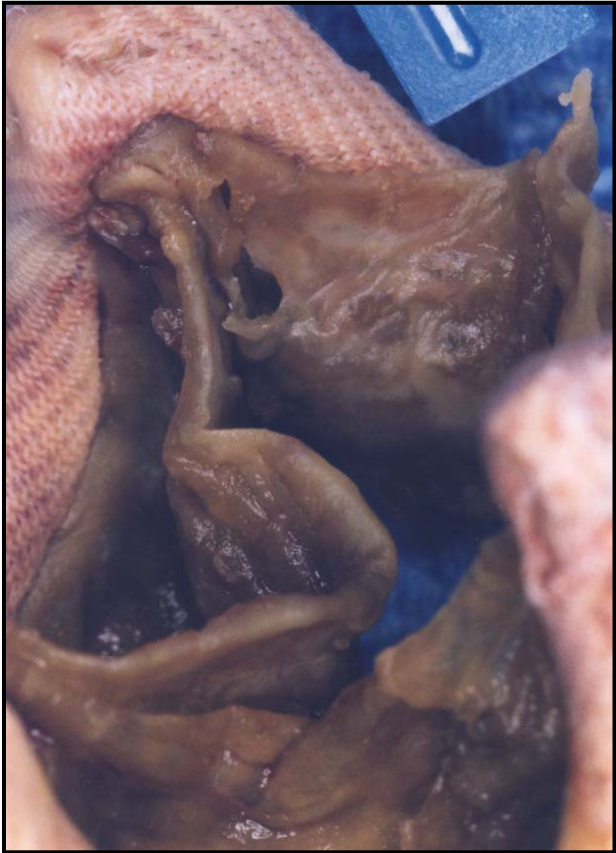
Es traten zwei Fälle von struktureller Dysfunktion der Mosaic Bioprothese auf. Eine Patientin litt vier Jahre nach der Implantation unter schwerer Globalherzinsuffizienz (NYHA III), die zunächst mit Diuretika behandelt wurde. Drei Wochen später zeigten Echokardiographie und Herzkatheter deutliche degenerative Veränderungen des Prothesenmaterials mit Verkalkung und Versteifung, die zu einer Protheseninsuffizienz mit transvalvulärem Fluss führten. Die histopathologische Untersuchung der explantierten Mosaic Bioprothese (siehe Abbildungen 32-39) ergab folgende Befunde: Die Taschen waren sehr steif und unbeweglich und zeigten eine bräunlich-marmorierte Verfärbung. Auf der Einflusseite der linken Tasche war ein ausgedehnter Riss zu erkennen, der sich vom Taschenzentrum bis zum freien Rand der Ausflusseite erstreckte. Die rechte Tasche war von einem ca. 4 mm langen Riss durchzogen. Auf der Ausflusseite zeigten sich kleine Risse an den freien Rändern aller Taschen. Die Kommissuren waren ebenfalls durch kleine Risse verändert. Vier Stücke weißlich-glänzenden Pannusgewebes wurden bereits intraoperativ von der Ein- und Ausflusseite der Bioprothese entfernt und separat untersucht. Die Radiographie erbrachte den Nachweis von Verkalkungen des rechten Taschenzentrums und der von der Klappe entfernten Pannusstücke (siehe Abbildungen 40, 41). Die Mosaic Bioprothese wurde durch

eine mechanische Herzklappe (Sorin, 22m) ersetzt. Die Patientin verstarb vier Tage nach der Reoperation infolge Herzversagens.

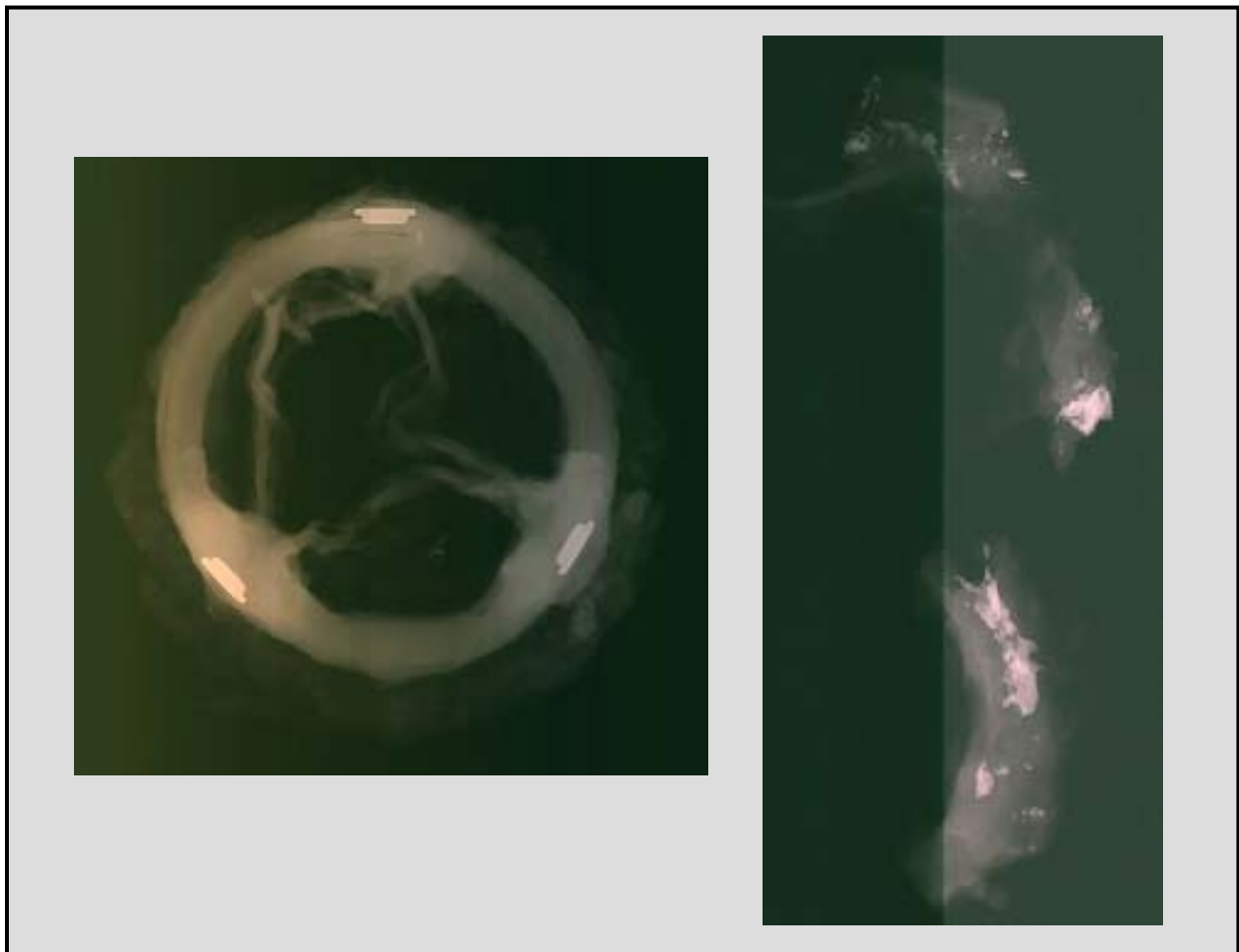
Abbildungen 32-35. Explantierte Mosaic Bioprothese mit struktureller Klappendysfunktion: Einflussseite der Prothese



Abbildungen 36-39. Explantierte Mosaic Bioprothese mit struktureller Klappendysfunktion:
Ausflusseite der Prothese

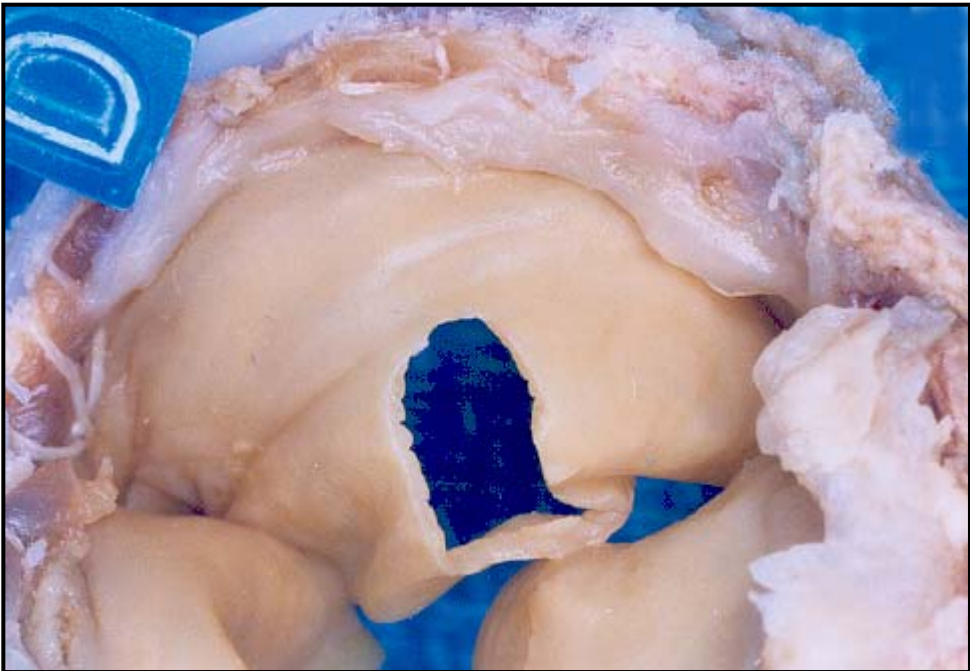
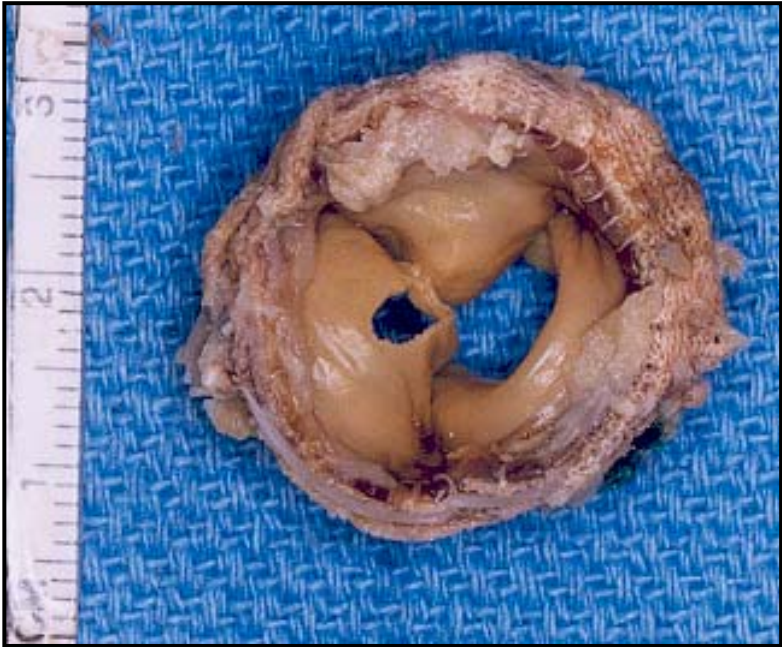


Abbildungen 40, 41. Explantierte Mosaic Bioprothese mit struktureller Klappendysfunktion:
Radiographie

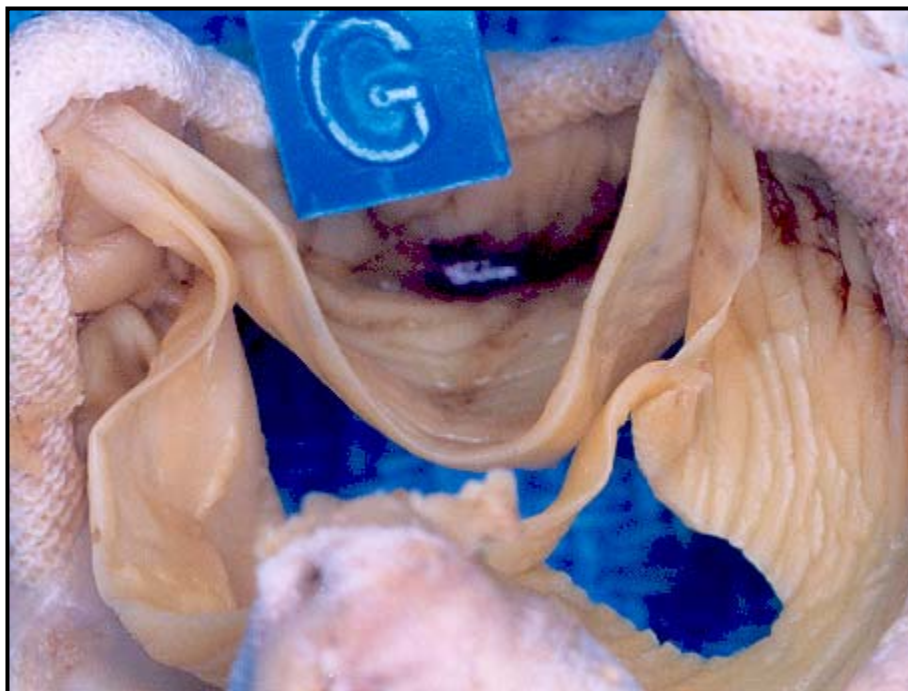


Die zweite Patientin zeigte elf Monate nach Implantation der Mosaic Bioprothese deutliche Symptome einer Protheseninsuffizienz. Die echokardiographische Untersuchung erbrachte eine transvalvuläre Lokalisation der Insuffizienz. Die Untersuchung der explantierten Mosaic Bioprothese (siehe Abbildungen 42-46) wies ein zentrales Leck mit einem wie ausgestanzt erscheinenden Loch in einem der Segel als Ursache der Protheseninsuffizienz nach. Der Hersteller (Medtronic Inc.) vermutete eine iatrogene Beschädigung des Prothesenmaterials durch chirurgisches Instrumentarium (z. B. Pinzette) oder eine manuelle Vorschädigung, die zur strukturellen Klappendysfunktion prädisponierte. Die Mosaic Bioprothese wurde durch eine mechanische Herzklappe (ATS, 20 mm) ersetzt. Der weitere Verlauf war unauffällig.

Abbildungen 42-43. Explantierte Mosaic Bioprothese mit struktureller Klappendysfunktion:
Einflusseite der Prothese

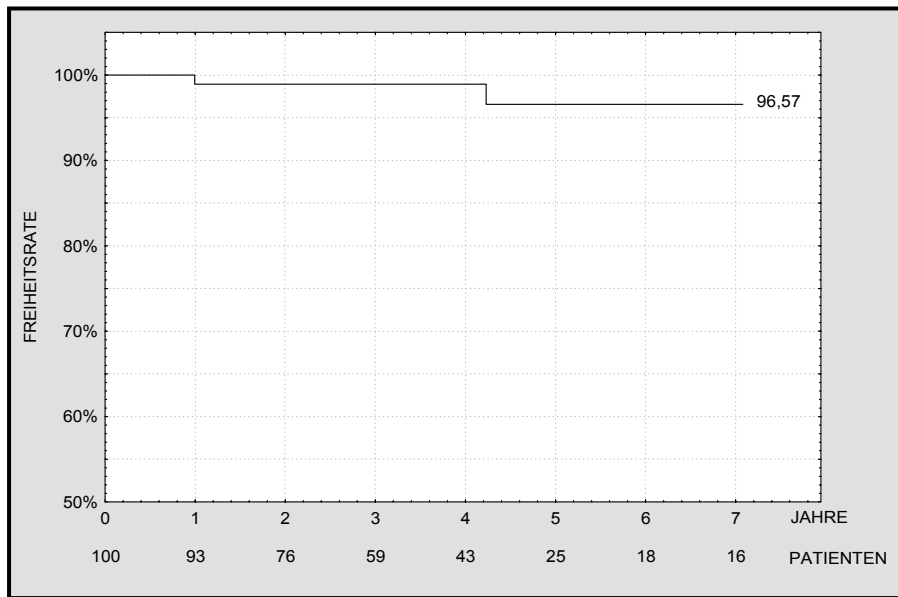


Abbildungen 44-46. Explantierte Mosaic Bioprothese mit struktureller Klappendysfunktion:
Ausflusseite der Prothese



Die Freiheitsrate von struktureller Dysfunktion der Mosaic Bioprothese lag nach sieben Jahren bei $96,57\% \pm 2,55\%$. Die linearisierte Häufigkeit betrug $0,58\%/Patientenjahr$. In Abbildung 47 ist die Kaplan-Meier-Kurve der Freiheitsrate dargestellt.

Abbildung 47. Freiheit von struktureller Prothesendysfunktion

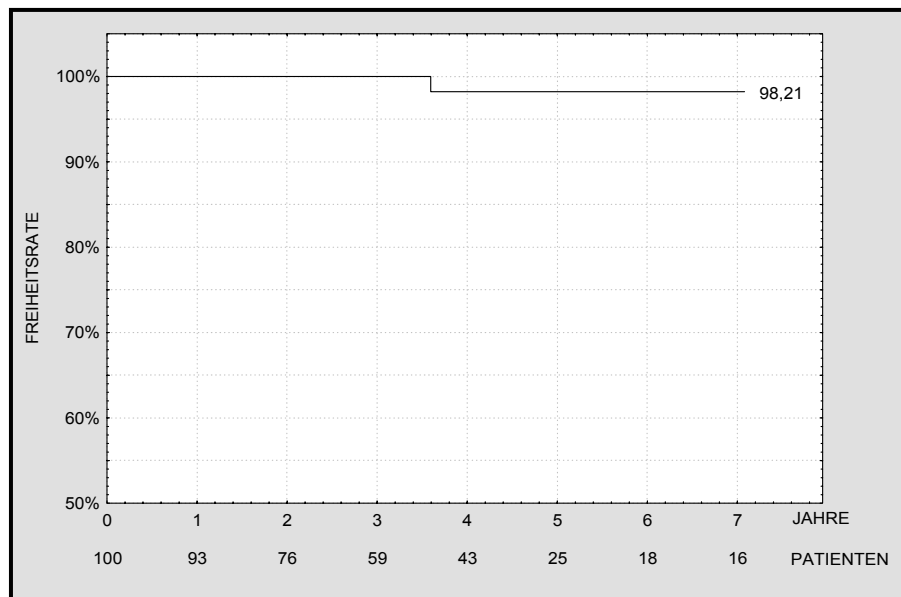


4.4.4 Nichtstrukturelle Prothesendysfunktion

Der einzige Fall von nichtstruktureller Prothesendysfunktion wurde bereits unter 4.3.2 zum Thema Prothesenthrombosierung detailliert dargestellt. 3,5 Jahre nach Implantation der Mosaic Bioprothese führte Pannusgewebe im Einstrombereich unter der Prothese zu deren Stenose und sekundären Thrombosierung. Die Mosaic Bioprothese musste explantiert werden. Die anderen unter 2.3.6.4 definierten Varianten einer nichtstrukturellen Prothesendysfunktion, wie ein paravalvuläres Leck oder eine sich klinisch manifestierende hämolytische Anämie, traten nicht auf.

Die Freiheitsrate von nichtstruktureller Prothesendysfunktion betrug nach sieben Jahren $98,21\% \pm 1,77\%$. Die linearisierte Häufigkeit lag bei $0,29\%/Patientenjahr$. Abbildung 48 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

Abbildung 48. Freiheit von nichtstruktureller Prothesendysfunktion

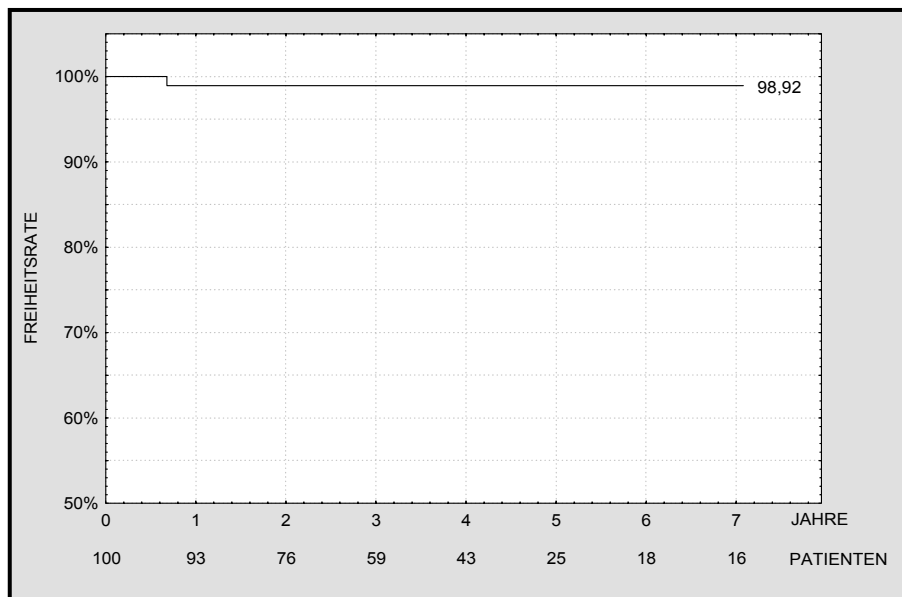


4.4.5 Prothesenendokarditis

Während der sieben Jahre Beobachtungsdauer ereignete sich ein Fall einer Prothesenendokarditis. Acht Monate nach Implantation der Mosaic Bioprothese zeigte die Patientin deutliche klinische Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz (NYHA IV), Fieber und eine Leukozytose. Die Diagnosestellung erfolgte mittels Anlegen einer Blutkultur, die positiv für *Streptococcus viridans* war. Durch eine dreimonatige intravenöse Antibiotikatherapie mit Penicillin und Gentamicin konnte die Endokarditis erfolgreich therapiert werden, die Mosaic Bioprothese musste nicht explantiert werden. Der weitere Krankheitsverlauf der Patientin war unauffällig.

Die Freiheitsrate von Prothesenendokarditis betrug nach sieben Jahren $98,92\% \pm 1,07\%$. Die linearisierte Häufigkeit lag bei $0,29\%/Patientenjahr$. In Abbildung 49 ist die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

Abbildung 49. Freiheit von Prothesenendokarditis



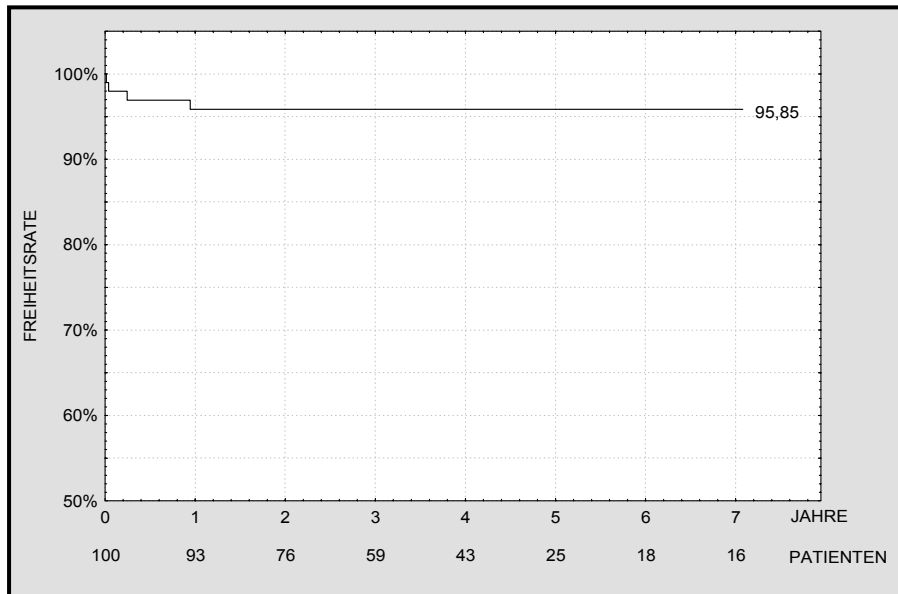
4.4.6 Blutungsereignis

Insgesamt trat in vier Fällen ein Blutungsereignis auf: Am fünften postoperativen Tag entwickelte ein Patient eine Herzbeutelamponade mit beginnenden Symptomen eines Kreislaufschocks. Zu diesem Zeitpunkt war er antikoagulatorisch mit Marcumar® auf einen Quick-Wert von 17 % eingestellt. Therapeutisch wurden das Perikard punktiert und insgesamt 960 ml blutiger Flüssigkeit drainiert. Außerdem erhielt der Patient Gerinnungsfaktoren (PPSB = Prothrombin, Proconvertin, Stuart-Faktor, antihämophiler Faktor B), um den Quick-Wert auf 40 % zu erhöhen. Der weitere Verlauf war unauffällig. Ein weiterer Patient entfernte sich zwei Wochen nach Implantation der Mosaic Bioprothese selbständig den geblockten Blasenkatheter. Infolgedessen kam es zur Makrohämaturie und Tamponade der Harnblase. Zum Zeitpunkt des Zwischenfalls stand der Patient unter antikoagulatorischer Therapie mit Marcumar® bei einem INR-Wert von 2,56. Die Therapie erfolgte mit operativer Ausräumung der Tamponade und Absetzen der Antikoagulation. Drei Monate nach Implantation der Mosaic Bioprothese klagte ein weiterer Patient über Makrohämaturie. Zu diesem Zeitpunkt erhielt der Patient Marcumar® bei einem Quick-Wert von 22 %. Die transurethrale Endoskopie identifizierte eine Resektionsstelle an der Prostata als Blutungsherd. Die Therapie bestand im zweitägigen Aussetzen der Antikoagulation. Der vierte Fall eines Blutungsereignisses ereignete sich ein Jahr nach der Mosaic-Implantation. Der Patient zeigte eine Mikrohämaturie, Petechien an den Unterschenkeln und eine Anämie. Der Quick-Wert war zu diesem Zeitpunkt mittels Marcumar® auf 45 % reduziert. Die

Therapie bestand im Absetzen der antikoagulatorischen Therapie und in der Gabe von Bluttransfusionen.

Insgesamt betrug die Freiheitsrate von einem Blutungsereignis nach sieben Jahren 95,85 % \pm 2,03 %, die linearisierte Häufigkeit 0,58 %. Abbildung 50 zeigt den entsprechenden Kaplan-Meier-Graphen.

Abbildung 50. Freiheit von einem Blutungsereignis

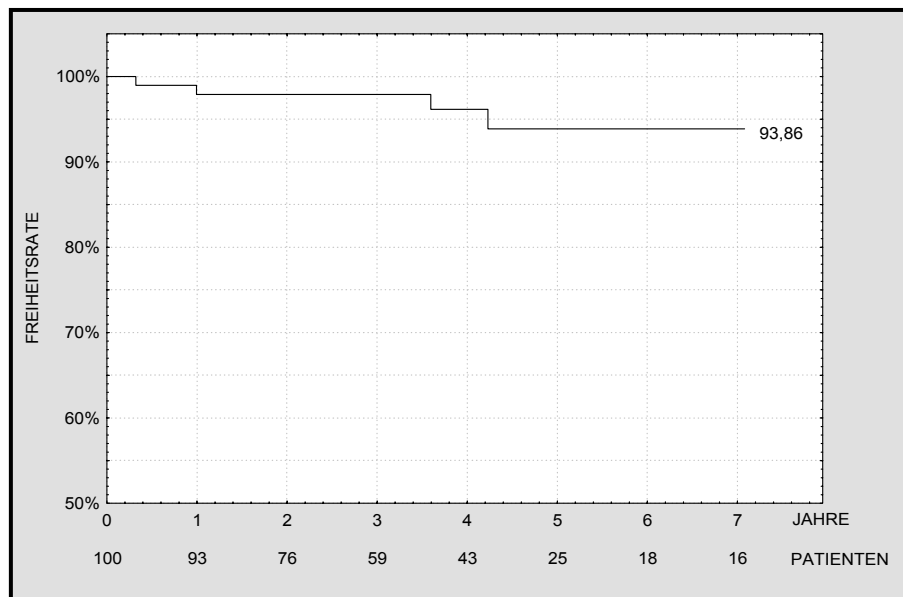


4.4.7 Reoperation und Explantation

In vier Fällen musste eine Reoperation durchgeführt und die Mosaic Bioprothese durch eine mechanische Herzklappe ersetzt werden. Bei zwei Patienten war die Indikation eine thrombosierte Prothese, bei zwei weiteren eine strukturelle Prothesendysfunktion. Diese Fälle wurden bereits detailliert unter 4.3.2 und 4.3.3 beschrieben.

Die Freiheitsrate von Reoperation und Explantation ist identisch. Sie betrug nach sieben Jahren 93,86 % \pm 3,16 %. Die linearisierte Häufigkeit lag bei 1,16 %/Patientenjahr. Abbildung 51 zeigt die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve.

Abbildung 51. Freiheit von Reoperation; Freiheit von Explantation



4.4.8 Hämodynamische Prothesendysfunktion

Die zur Kategorie der hämodynamischen Prothesendysfunktion zählenden Ereignisse wurden bereits durch andere Kategorien abgedeckt und deshalb nicht gesondert dokumentiert. Einzuschließen wären die beiden Fälle von Prothesenthrombosierung und die beiden Fälle von struktureller Prothesendysfunktion, die bereits unter 4.3.2 und 4.3.3 im Detail beschrieben wurden. Die Freiheitsrate, der Verlauf des Graphen und die linearisierte Häufigkeit entsprechen den unter 4.3.7 Reoperation und Explantation genannten Ergebnissen.

4.4.9 Kongestive Herzinsuffizienz

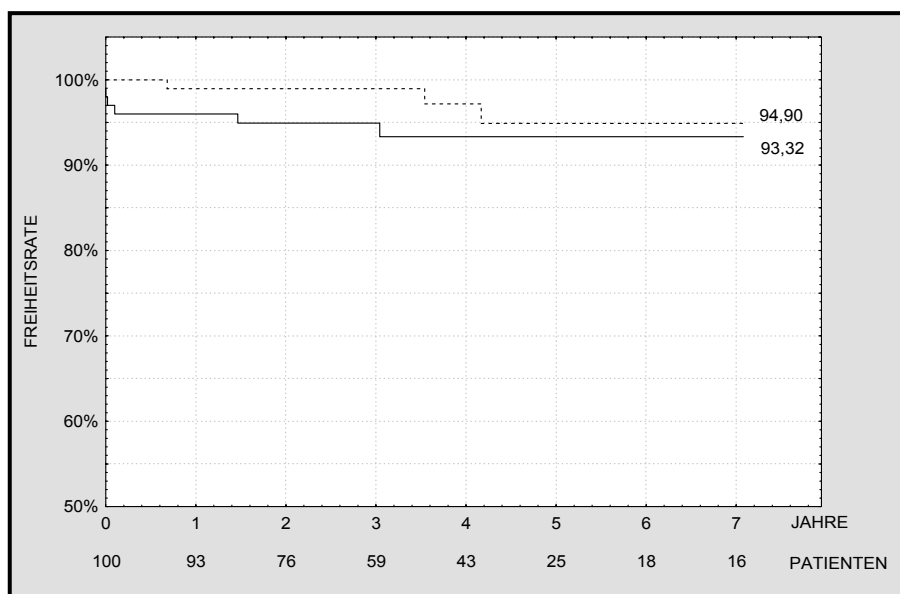
Es traten drei Fälle von prothesenbedingter Herzinsuffizienz auf. Diese wurden in den vorherigen Kapiteln bereits ausführlich behandelt. Ursächlich waren einmal eine Prothesenthrombosierung (siehe 4.3.2) und eine nichtstrukturelle Prothesendysfunktion (siehe 4.3.4), einmal eine strukturelle Prothesendysfunktion (siehe 4.3.3) und einmal eine Prothesenendokarditis (siehe 4.3.5). Die Freiheitsrate von einer prothesenbedingten Herzinsuffizienz betrug nach sieben Jahren $94,90 \% \pm 2,99 \%$, die linearisierte Häufigkeit $0,87 \%$.

Die nicht-prothesenbedingte Herzinsuffizienz trat in sechs Fällen auf. Eine Patientin zeigte noch intraoperativ beim Versuch der Entwöhnung von der extrakorporalen Zirkulation Symptome einer Linksherzinsuffizienz. Ein Embolus hatte die rechte Koronararterie

verschlossen, eine sofortige Bypass-Operation war erforderlich. Eine andere Patientin zeigte direkt postoperativ Zeichen einer Linksherzinsuffizienz. Ihr Zustand stabilisierte sich nach Applikation von Katecholaminen unter intensivmedizinischer Überwachung. Eine Woche nach Implantation der Mosaic Bioprothese zeigte eine weitere Patientin deutliche Symptome einer Herzinsuffizienz. Ursächlich waren eine Sepsis und ein AV-Block III°. Trotz allgemeiner intensivmedizinischer Maßnahmen mit Katecholaminen, Intubation und kardiopulmonaler Reanimation erlag die Patientin ihrer Erkrankung am zweiten postoperativen Tag. Ein weiterer Fall von nicht-prothesenbedingter Herzinsuffizienz trat einen Monat postoperativ auf. Die vorausgegangene Herzklappenerkrankung und eine hinzugesetzte Tachykardie führten zu einer Linksherzinsuffizienz. Der Zustand konnte durch die intravenöse Applikation von Diuretika stabilisiert werden. 18 Monate nach Implantation der Mosaic Bioprothese zeigte ein Patient mit chronischem Nierenversagen und Tachykardie Symptome einer Rechtsherzinsuffizienz (NYHA IV), infolge derer er verstarb. Der sechste Fall dieser Kategorie ereignete sich drei Jahre postoperativ. Die Patientin verstarb an einer durch eine Sepsis verursachten katecholaminresistenten Globalherzinsuffizienz. Die Freiheitsrate von einer nicht-prothesenbedingten Herzinsuffizienz betrug nach sieben Jahren $93,32\% \pm 2,69\%$, die linearisierte Häufigkeit $0,87\%/Patientenjahr$.

Abbildung 52 zeigt den Kaplan-Meier-Graphen der kongestiven Herzinsuffizienz. Die gestrichelte Linie entspricht der prothesenbedingten Form, die durchgezogene Linie der nicht-prothesenbedingten.

Abbildung 52. Freiheit von kongestiver Herzinsuffizienz



4.4.10 Nicht-prothesenbedingte Komplikationen

Während der gesamten Beobachtungszeit ereigneten sich 51 kardiovaskuläre, 24 pulmonale, acht neurologische, vier gastrointestinale, vier hepatische, zehn renale und 18 sonstige nicht-prothesenbedingte Komplikationen. Tabelle 10 zeigt die Art, den Zeitpunkt des Auftretens und die linearisierte Häufigkeit der Zwischenfälle.

Tabelle 10. Nicht-prothesenbedingte Komplikationen

Typ	Early	Late	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	6 Jahre	7 Jahre	Linearisierte Häufigkeit ^a
	N	N	N	N	N	N	N	N	N	%/Pt.Jahr ^a
Kardiovaskulär										
Arrhythmie	39	5	0	0	0	0	1	0	0	1,74
Herzstillstand	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
Tamponade	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
Blutung	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
Perikarderguss	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0,29
KHE	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0,29
Sonstiges	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0,29
Pulmonal										
Lungenembolie	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0,29
Infektion	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0,58
Pleuraerguss	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
Pneumothorax	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
Tumor	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0,29
Sonstiges	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
Neurologisch										
Apoplektischer Insult	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
Subarachnoidalblutung	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0,29
Sonstiges	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
Gastrointestinal										
Ulcus	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0,29
Tumor	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0,58
Hepatisch										
Hepatitis B	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0,29
Tumor	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0,58
Sonstiges	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0,29

Fortsetzung Tabelle 10

Typ	Early	Late	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	6 Jahre	7 Jahre	Lineari- sierte Häufigkeit ^a
	N	N	N	N	N	N	N	N	N	%/Pt.Jahr ^a
Renal										
Niereninsuffizienz	3	0	0	1	0	1	0	0	0	0,58
Infektion	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0,87
Sonstiges	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
Sonstiges										
Durchgangs- syndrom	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
Fieber	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0,29
Sonstiges	0	2	0	2	0	1	0	0	0	1,45

^a Anzahl der Ereignisse ab *late* Untersuchung / Summe der *late* Patientenjahre (345, 60) × 100 %

4.4.11 Nicht-prothesenbedingte Operation

Während der Beobachtungszeit wurde in 24 Fällen eine nicht-prothesenbedingte Operation durchgeführt. Zwei Patienten erhielten einen aortokoronaren Bypass, zehn einen permanenten Herzschrittmacher und ein Patient einen implantierbaren Cardioverter Defibrillator (ICD). Bei drei Patienten war eine chirurgische Blutstillung, bei zwei eine Perikardiozentese und in sechs Fällen ein nicht näher beschriebener sonstiger Eingriff notwendig.

4.4.12 Andere prothesenbedingte Komplikationen

4.4.13 Andere nicht-prothesenbedingte Komplikationen

Außer den in den vorherigen Kapiteln beschriebenen Komplikationen ereigneten sich keine weiteren anderen prothesenbedingten und nicht-prothesenbedingten Zwischenfälle.

4.4.14 Mortalität

Aus nichtkardialer Ursache verstarben während des Gesamtbeobachtungszeitraums sieben Patienten, jeweils einer an einer Pneumonie, einer fulminanten Lungenembolie, einem hepatozellulären Karzinom, einem Morbus Parkinson im Finalstadium, einem kleinzelligen Bronchialkarzinom, einer chronischen Niereninsuffizienz und Pneumonie und an einem

Adenokarzinom des Colon. Die Freiheitsrate von einem nichtkardialen Tod betrug nach sieben Jahren $90,14 \% \pm 3,86 \%$, die linearisierte Häufigkeit $1,74 \%/Patientenjahr$.

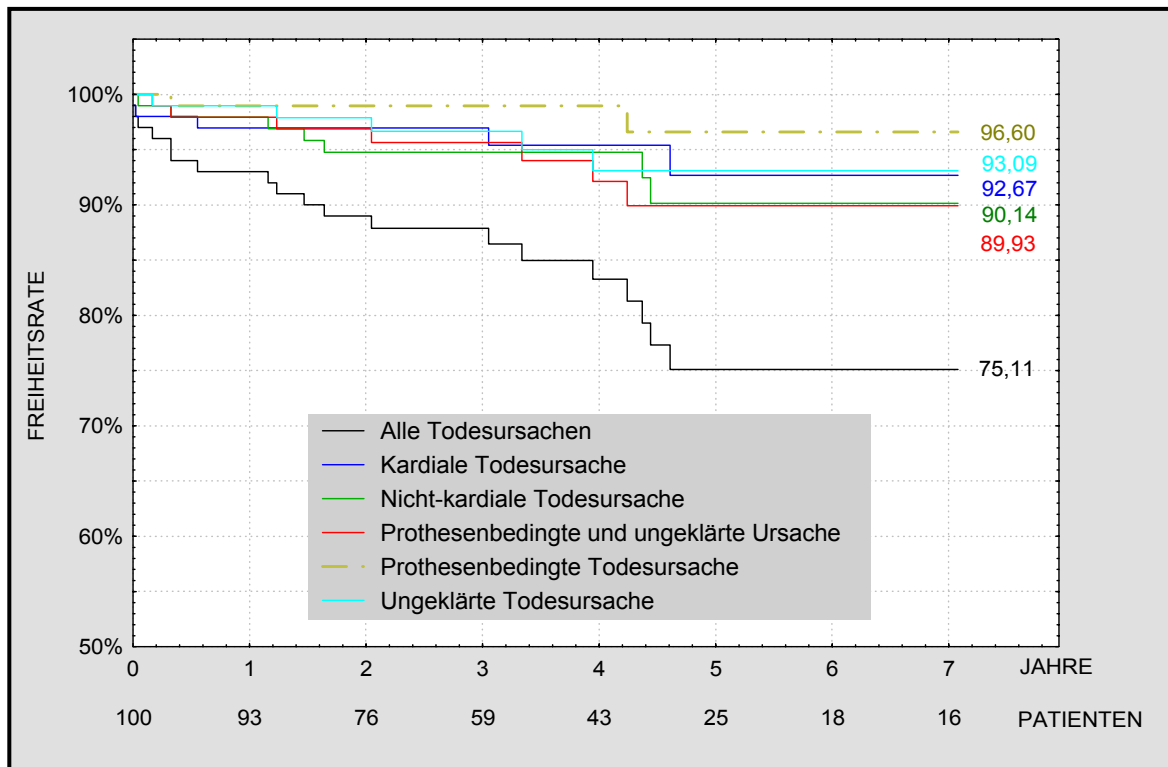
In fünf Fällen war eine kardialbedingte Todesursache gesichert: Zweimal bei dekompensierter Globalherzinsuffizienz, je in einem Fall bei katecholaminresistenter septischer Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz bei septischem Schock und AV-Block III° und bei Herzinsuffizienz nach akutem embolischem Verschluss der rechten Koronararterie und anschließender Bypass-Operation. Die Freiheitsrate von einem kardialen Tod lag nach sieben Jahren bei $92,67 \% \pm 3,50 \%$, die linearisierte Häufigkeit bei $0,87 \%/Patientenjahr$.

Zwei Patienten starben nachgewiesenermaßen an den Folgen einer prothesenbedingten Komplikation und damit einen prothesenbedingten Tod: Beide Fälle wurden bereits im Kapitel Prothesenthrombosierung (siehe 4.3.2) und strukturelle Prothesendysfunktion (siehe 4.3.3) eingehend beschrieben. Sieben Jahre nach Implantation der Mosaic Bioprothese waren $96,60 \% \pm 2,54 \%$ der Patienten frei von einem prothesenbedingten Tod, die linearisierte Häufigkeit war $0,58 \%/Patientenjahr$.

Fünf Patienten erlagen einer ungeklärten Ursache bzw. einem plötzlichen Tod. Die Freiheitsrate von dieser Todesform betrug nach sieben Jahren $93,09 \% \pm 3,09 \%$, die linearisierte Häufigkeit $1,45 \%/Patientenjahr$. Laut Definition der Mortalität (siehe 2.3.6.8) sind die ungeklärten Todesfälle als eine Unterkategorie der prothesenbedingten Todesart zu betrachten. Demnach betrug die Gesamtfreiheitsrate von einem nachgewiesenen prothesenbedingten oder einem ungeklärten Tod nach sieben Jahren $89,93 \% \pm 3,80 \%$, die linearisierte Häufigkeit $2,03 \%/Patientenjahr$.

Fasst man alle Todesursachen zusammen, so verstarben insgesamt 19 Patienten während der sieben Jahre Beobachtungszeit. Es ergab sich eine Überlebensrate von $75,11 \% \pm 5,34 \%$ und eine linearisierte Häufigkeit an Todesfällen von $4,63 \%/Patientenjahr$. Abbildung 53 zeigt die Freiheitgraphen von den verschiedenen Todesformen nach Kaplan-Meier.

Abbildung 53. Überlebenskurve nach Kaplan-Meier



Die jährlichen Freiheitsraten sowie die Anzahl und der Zeitpunkt des Auftretens von prothesenbedingten Komplikationen sind tabellarisch in Anhang E dargestellt.

5 DISKUSSION

5.1 Vergleich der hämodynamischen Funktion der Mosaic Bioprothese mit Ergebnissen anderer Bioprothesen

Im folgenden soll die hämodynamische Funktion der Mosaic Bioprothese mit anderen biologischen Herzklappen verglichen werden. Grundlage dieser Gegenüberstellungen sind die echokardiographischen Ergebnisse der 1-Jahres-Untersuchung, da einerseits die Fallzahl nach einem Jahr ausreichend hoch ist, um ein für die jeweilige Klappengröße repräsentatives Ergebnis zu erzielen, und da sich andererseits die hämodynamische Funktion in der Zeit nach dem ersten postoperativen Jahr nicht merklich ändert. Bei der Auswahl der zum Vergleich herangezogenen Klappenstudien wurde darauf geachtet, dass sich die Verteilungen von Alter, Geschlecht, NYHA, etc. der Studienteilnehmer und die Studiendesigns weitestgehend entsprechen, so dass repräsentative und sinnvolle Vergleiche erstellt werden konnten.

Tabelle 11. Echokardiographische Daten der 1-Jahres-Untersuchung

Klappen- größe		Mittlerer systolischer Druckgradient (mmHg)		Effektive Klappen- öffnungsfläche (cm²)
	N	Durchschnitt ± SA ^a	N	Durchschnitt ± SA ^a
21 mm	27	15,25 ± 6,68	27	1,36 ± 0,42
23 mm	36	14,54 ± 5,72	36	1,68 ± 0,38
25 mm	16	12,66 ± 4,13	16	1,76 ± 0,44
27 mm	5	12,98 ± 4,75	5	2,57 ± 0,35

^a SA = Standardabweichung

Als Vergleichsgrößen dienen die in verschiedenen Studien ebenso echokardiographisch erhobenen Ergebnisse folgender biologischer Herzklappen:

- Porcine gestentete Herzklappen:
- Hancock Modified Orifice
 - Hancock Modified Orifice II (HMO II)
 - Hancock
 - Hancock II
 - Intact
 - Carpentier-Edwards Standard
 - Carpentier-Edwards Supraannular

Bovine gestentete Herzklappen: • Carpentier-Edwards Perimount

Porcine stentlose Herzklappen: • Freestyle
• Toronto SPV
• Extended Biocor
• Cryolife O'Brien

5.1.1 Vergleich zwischen gestenteten und stentlosen Bioprothesen

Ein direkter Vergleich der gestenteten und stentlosen Klappen sowohl hinsichtlich des mittleren Druckgradienten als auch der effektiven Klappenöffnungsfläche ist problematisch, handelt es sich doch um ganz unterschiedliche Prinzipien der Prothesentechnologie. Gerüstlose Bioprothesen erbringen – wie in einigen Studien nachgewiesen – eine deutlich bessere hämodynamische Leistung und zeigen eine längere Haltbarkeit als gerüsthaltige Fabrikate^{1 2 3}. Die Ursache ist in der andersartigen Konstruktion – kein hämodynamisch hinderlicher Stent, stattdessen bleiben die Taschen an der Wand der nativen Spenderaorta befestigt – und in der unterschiedlichen Operationstechnik zu finden. Der Grund für die seltenere Anwendung von stentlosen Bioprothesen liegt in der aufwendigeren Operationstechnik und der damit verbundenen längeren Ischämiezeit des Herzens und der höheren operativen Komplikationsrate. Außerdem stehen Langzeitergebnisse über Haltbarkeit und Hämodynamik noch aus. Die folgenden Abbildungen enthalten jedoch bewußt auch die Ergebnisse gerüstloser Klappen, um eine zunehmende Annäherung bzw. den Unterschied zwischen gestenteten und stentlosen Bioprothesen hinsichtlich ihrer Hämodynamik zu verdeutlichen.

5.1.2 Bedeutung der Klappengröße für die hämodynamische Funktion

Aus dem Hagen-Poiseuille'schem Gesetz folgt, dass die Druckdifferenz in einem zylindrischem Rohr von der vierten Potenz des Radius r abhängig ist. Übertragen auf die Verhältnisse an der Herzklappe bedeutet dies, dass der mittlere systolische Druck an der Prothese um so geringer ist, je größer der Durchmesser d ($d=r/2$) der Prothese gewählt wird. Aus diesem Grund ist der Operateur bei der intraoperativen Bestimmung der Klappengröße bestrebt, eine möglichst große Prothese zu verwenden, um einen optimalen und

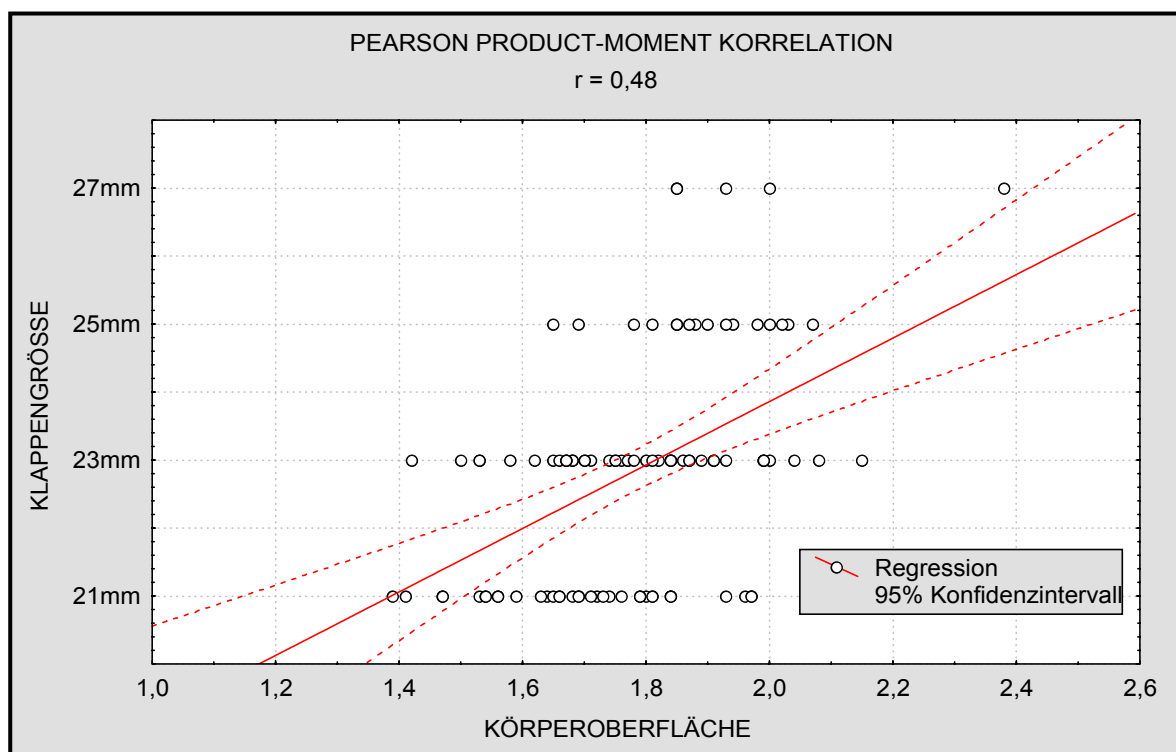
¹ Grunkemeier GL et al. J Heart Valve Dis 1995;4:49-55

² Palareti G et al. Lancet 1996;348:423-8

³ Westaby S et al. Ann Thorac Surg 1998;65:235-40

turbulenzfreien Blutfluss zu gewährleisten. Limitierend sind die anatomischen Größenverhältnisse des Aortenannulus des Patienten, der oftmals nur die Implantation einer kleinen Prothese (Klappengröße: 21 mm, 23 mm) erlaubt. Ein *over-sizing* ist dringend zu vermeiden, da es zu starker Beanspruchung von Prothese, Annulus und Aortenwurzel, zur Funktionseinschränkung der Prothese durch gedehnte und in ihrer natürlichen Lage veränderte umliegende Strukturen und damit zu früh einsetzender Degeneration der Prothese führen würde. Das Pearson Product-Moment Korrelationsverfahren (siehe Abbildung 54) zeigt eine signifikante Beziehung ($r = 0,48$) zwischen der Körperoberfläche (KÖF) eines Patienten und der verwendeten Klappengröße: Je geringer die KÖF, desto kleiner in der Regel die verwendete Bioprothese.

Abbildung 54. Korrelation zwischen Körperoberfläche und Klappengröße



Der t-test für unverbundene Stichproben ergibt, dass ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen der Körperoberfläche von Patienten besteht, die eine 21 mm Mosaic Bioprothese erhalten haben, verglichen mit den Empfängern einer 23 mm, 25 mm und 27 mm Herzklappe. Dasselbe gilt für die 23 mm-Gruppe im Vergleich zur 25 mm- und 27 mm-Gruppe. Die Problematik hinsichtlich der hämodynamischen Funktion besteht nun darin, dass sich das Herzminutenvolumen bzw. der Herzminutenvolumenindex nicht in gleicher Weise verhalten: Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Patientengruppen. Das bedeutet, dass ein etwa gleiches Blutvolumen in derselben Zeit

durch eine signifikant kleinere Klappenöffnungsfläche fließen muss. Daraus resultiert zwangsläufig ein relativ höherer mittlerer systolischer Druckgradient für kleine Klappengrößen (21 mm, 23 mm), der mit zunehmender Klappengröße (25 mm, 27 mm) abnimmt. Diesem Umstand versuchte man bei der Konstruktion der Mosaic Bioprothese zu begegnen, indem der Stent profilarm gestaltet und die supraannuläre Implantation ermöglicht wurde, um den Radius r und damit die Klappenöffnungsfläche trotz geringen Durchmessers des Annulus zu maximieren. Inwieweit diese technischen Eigenschaften der Mosaic Bioprothese deren hämodynamische Funktion beeinflussen, ist aufgrund der derzeitigen Datenlage noch nicht endgültig geklärt.

5.1.3 Bedeutung der linksventrikulären Masseregression nach Aortenklappenersatz

Bevor ein stenosierendes Aortenklappenvitium Symptome wie Schwindel, Synkopen, Abgeschlagenheit, reduzierte Belastbarkeit, Dyspnoe, Angina pectoris etc. verursacht, führt es zu adaptiven Veränderungen des linksventrikulären Myokards. Um trotz der erhöhten Nachlast ein reguläres Herzminutenvolumen aufrechtzuerhalten, nehmen der linksventrikuläre systolische Druck und die Herzfrequenz zu. Wegen der chronischen Druckbelastung erhöht sich die linksventrikuläre Wandstärke, um eine normale Wandspannung zu bewahren (Gesetz von LaPlace). Diese Anpassung resultiert in einer konzentrischen Hypertrophie des linksventrikulären Myokards. Eines der Hauptziele des Aortenklappenersatzes ist demzufolge die Aufhebung des hohen Druckgradienten und damit die Ermöglichung einer Regression der linksventrikulären Masse ¹. Verschiedene Studien konnten nämlich zeigen, dass der Grad der linksventrikulären Hypertrophie bzw. das Ausmaß des linksventrikulären Masserückgangs nach Aortenklappenersatz wichtige Prognosefaktoren für das Auftreten von Komplikationen und für das Überleben darstellen ^{2 3 4 5 6 7}. Liao et al. halten die linksventrikuläre Hypertrophie sogar für einen stärkeren Überlebensindikator als die koronare Herzkrankheit ⁸. Das Ausbleiben einer signifikanten Regression der linksventrikulären Masse nach Aortenklappenersatz steht in deutlichem Zusammenhang mit dem Auftreten von systolischer und diastolischer ventrikulärer Dysfunktion ^{9 10 11}, von myokardialer Ischämie und von ventrikulären Arrhythmien verbunden

¹ Khan SS et al. Ann Thorac Surg 2000;69:531-5

² Koren MJ et al. Ann Intern Med 1991;114:345-52

³ Levy D et al. N Engl J Med 1990;322:1561-6

⁴ Bikina M et al. JAMA 1994;272:33-6

⁵ He GW et al. Ann Thorac Surg 1995;59:1056-62

⁶ Craver JM et al. Circulation 1988;78(Suppl I):85-90

⁷ Orsinelli DA et al. J Am Coll Cardiol 1993;22:1679-83

⁸ Liao Y et al. JAMA 1995;273:1592-7

⁹ Lund O et al. Eur Heart J 1988;9:1234-43

¹⁰ Natsuaki M et al. Ann Thorac Surg 1998;65:1634-8

¹¹ Taniguchi KT et al. Circulation 1990;82:798-807





mit plötzlichem Herztod^{1 2}. Gerade gestentete Bioprothesen kleiner Klappengröße gehen mit relativ hohen Druckgradienten und geringen Klappenöffnungsflächen einher. Sie können dadurch die linksventrikuläre Massenrückbildung verhindern und sich negativ auf die linksventrikuläre Funktion und die Überlebenswahrscheinlichkeit auswirken. Diese These konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden: Aortenklappenersatz mit gestenteten Bioprothesen kleiner Größe geht nicht mit einem signifikanten Rückgang der linksventrikulären Masse einher^{3 4}. Jones et al. forderten sogar, gerüsthaltige Bioprothesen der Größen 19 mm und 21 mm wegen dieser Nachteile nicht mehr zu verwenden⁵. Herzchirurgen entwickelten aus diesen Gründen Operationstechniken, die die Aortenwurzel vergrößerten und so die Implantation einer größeren Prothese erlaubten^{6 7}. Im folgenden soll untersucht werden, inwieweit diese Befürchtungen auf die kleinen Größen der Mosaic Bioprothese zutreffen.

5.1.4 Diskussion der Ergebnisse der 21 mm Mosaic Bioprothese

5.1.4.1 Mittlerer systolischer Druckgradient der 21 mm Mosaic Bioprothese

Vergleicht man die echokardiographischen Ergebnisse der 1-Jahres-Untersuchung der 21 mm Klappe mit denen anderer biologischer Herzklappen, ergibt sich folgendes Bild (Abbildung 55):

Zur Erklärung der Farbauswahl der folgenden Abbildungen:

	1-Jahres-Ergebnisse dieser Mosaic-Studie
	Ergebnisse anderer Mosaic-Studien
	Gestentete biologische Herzklappen
	Stentlose biologische Herzklappen

Die 21 mm Mosaic Bioprothese zeigt in dieser Studie einen durchschnittlichen und zufriedenstellenden systolischen Druckgradienten für eine gestentete Herzklappe. Die Carpentier-Edwards Perimount unterbietet das Ergebnis um 1,45 mmHg, die Hancock Modified Orifice II um 2,85 mmHg. Die Intact, die Carpentier-Edwards Perimount einer anderen Serie und die Hancock II zeigen höhere Druckgradienten als die

¹ Hoffmann A et al. Am Heart J 1990;120:1142-7

² Gonzalez-Juanatey JR et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112:273-80

³ Jin XY et al. Ann Thorac Surg 1996;62(3):683-90

⁴ Gonzalez-Juanatey JR et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112:273-80

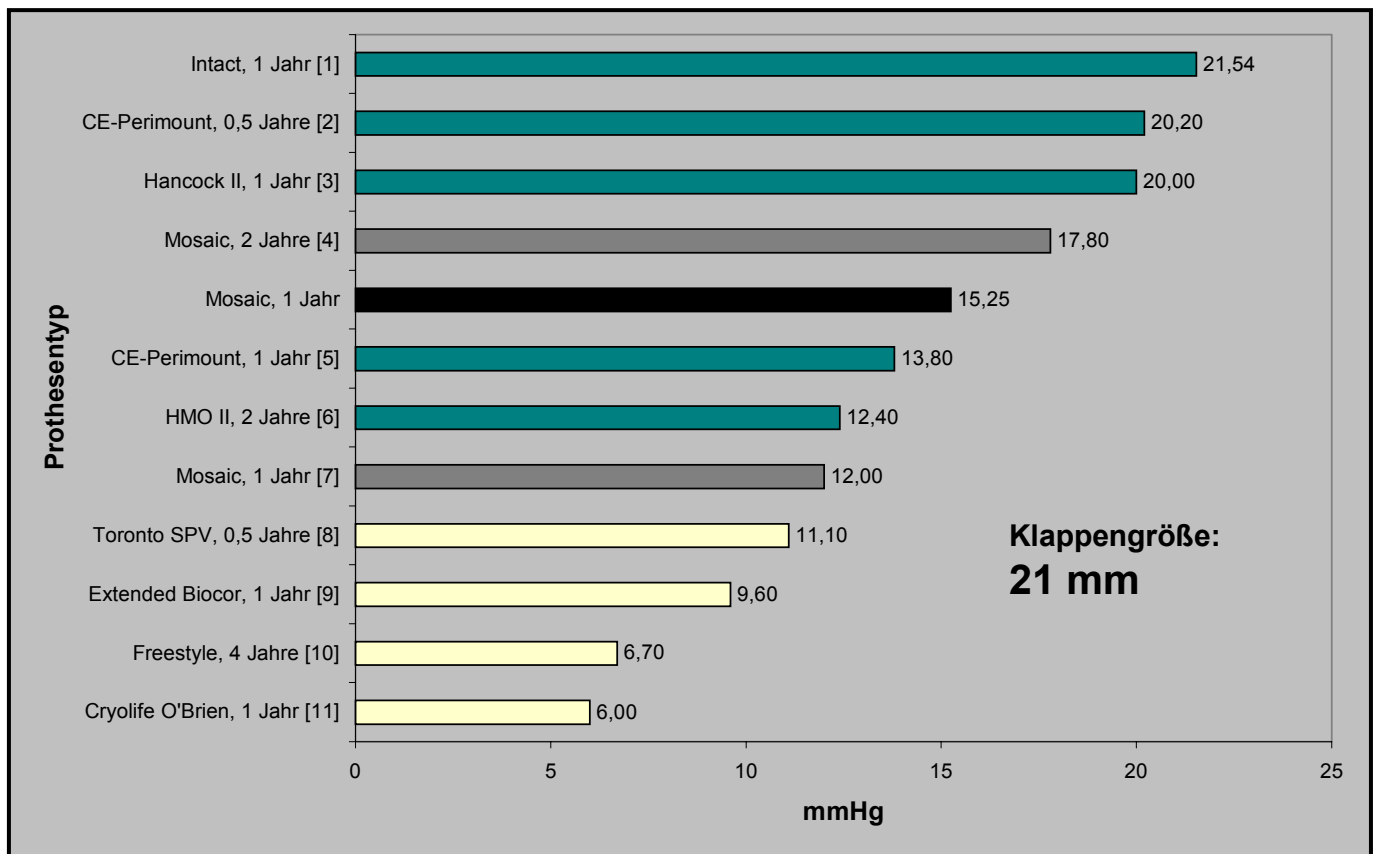
⁵ Jones EL et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1978;75:300-8

⁶ Manouguian S et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1979;78:402-12

⁷ Rittenhouse E et al. Ann Thorac Surg 1979;27:367-73

Mosaic Bioprothese in dieser Untersuchung. Welche Ergebnisspanne allerdings innerhalb desselben Fabrikats zwischen verschiedenen Studien entstehen kann, zeigt sich am Vergleich der zwei unterschiedlichen Ergebnisse der Carpentier-Edwards Perimount (Differenz: 6,40 mmHg) und der drei Ergebnisse der verschiedenen Mosaic-Studien (Differenz: 5,80 mmHg). Vor diesem Hintergrund müssen diese Daten zurückhaltend betrachtet und Schlüsse auf die hämodynamische Funktion vorsichtig gezogen werden. Erst das Gesamtbild aus Druckgradient, effektiver Klappenöffnungsfläche, linksventrikulärer Regenerierung und Belastbarkeit des Patienten erlauben weitergehende Folgerungen hinsichtlich der Hämodynamik.

Abbildung 55. Vergleich der mittleren systolischen Druckgradienten von biologischen Herzklappen der Größe 21 mm ^{1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11}

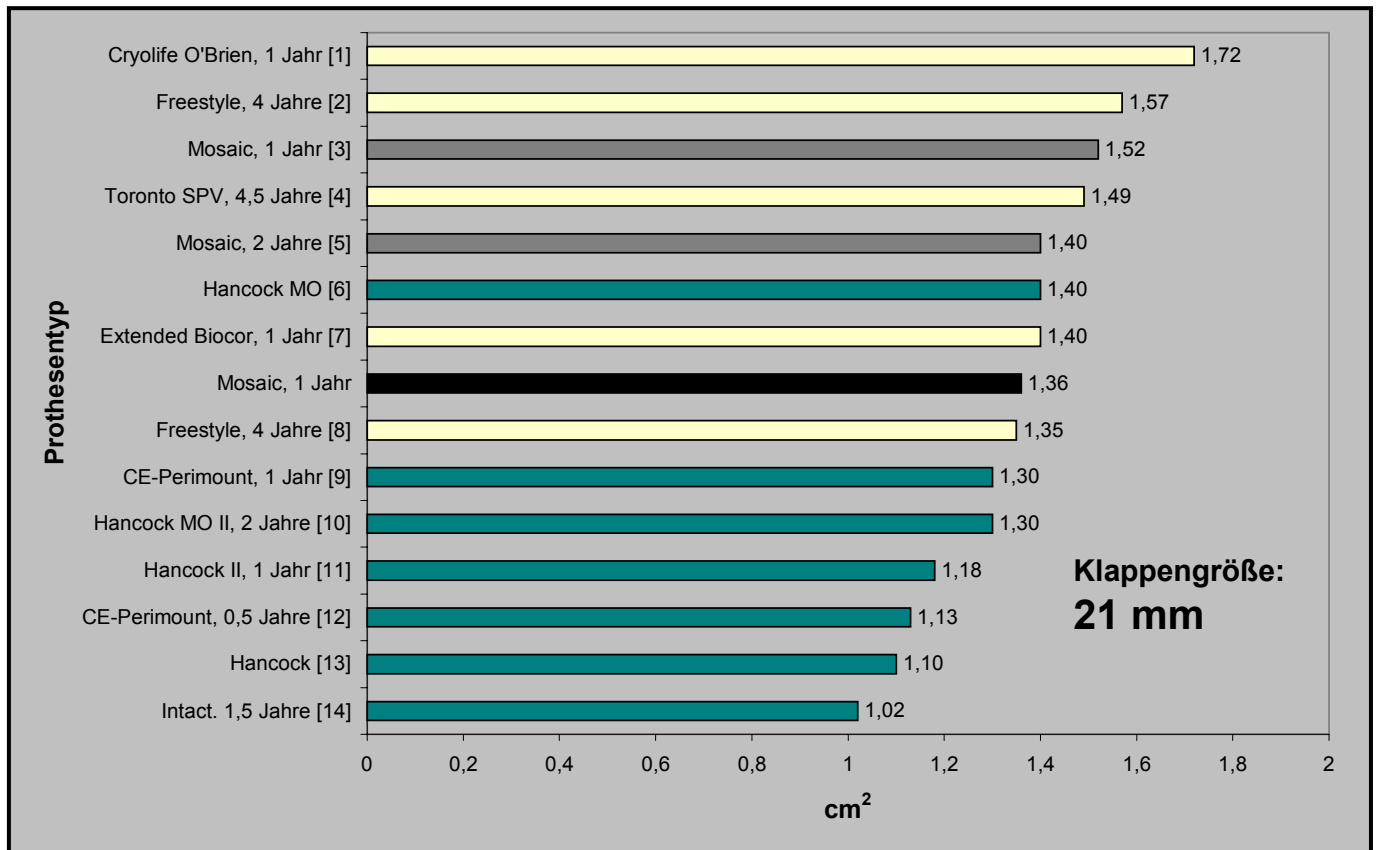


- ¹ Lemieux MD et al. Ann Thorac Surg 1995;60:258-63
- ² Pelletier LC et al. J Cardiac Surg 1988;3(Suppl):405-12
- ³ David TE et al. Ann Thorac Surg 1992;54:661-8
- ⁴ Wong SP et al. Ann Thorac Surg 2000;69:1846-50
- ⁵ Aupart MR et al. Eur J Cardiothorac Surg 1994;8:277-80
- ⁶ Eichinger WB et al. Ann Thorac Surg 1998;66:126-9
- ⁷ Thomson D et al. Ann Thorac Surg 1998;66:122-5
- ⁸ Mohr FW et al. Ann Thorac Surg 1995;60:171-5
- ⁹ Eriksson MJ et al. J Heart Valve Dis 1997;6(6):653-60
- ¹⁰ Yun KL et al. Circulation 1999;100(Suppl II):17-23
- ¹¹ Hvass U et al. Ann Thorac Surg 1998;66:134-8

5.1.4.2 Effektive Klappenöffnungsfläche der 21 mm Mosaic Bioprothese

Vergleicht man die effektive Klappenöffnungsfläche der 1-Jahres-Untersuchung der 21 mm Mosaic Bioprothese mit den Ergebnissen anderer biologischer Herzklappen, ergibt sich Abbildung 56.

Abbildung 56. Vergleich der effektiven Klappenöffnungsfläche von biologischen Herzklappen der Größe 21 mm ^{1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14}



Es zeigt sich, dass in diesem Vergleich außer der Hancock Modified Orifice Klappe keine gestentete Bioprothese eine größere effektive Klappenöffnungsfläche aufweist als die 21 mm

- ¹ Hvass U et al. Ann Thorac Surg 1998;66:134-8
- ² Yun KL et al. Circulation;100(Suppl II):17-23
- ³ Dumesnil J et al. Ann Thorac Surg 1998;66:S130-3
- ⁴ Danton MH et al. J Heart Valve Dis 2000;9(5):644-52
- ⁵ Wong SP et al. Ann Thorac Surg 2000;69:1846-50
- ⁶ Rossiter SJ et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1980;80:54-60
- ⁷ Eriksson MJ et al. J Heart Valve Dis 1997;6(6):653-60
- ⁸ Cartier PC et al. Ann Thorac Surg 1999;67:345-51
- ⁹ Aupart MR et al. Eur J Cardiothorac Surg 1994;8:277-80
- ¹⁰ Eichinger WB et al. Ann Thorac Surg 1998;66:126-9
- ¹¹ David TE et al. Ann Thorac Surg 1992;54:661-8
- ¹² Pelletier LC et al. J Cardiac Surg 1988;3(Suppl):405-12
- ¹³ Rossiter SJ et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1980;80:54-60
- ¹⁴ Dumesnil J et al. Ann Thorac Surg 1998;66:S130-3

Mosaic Klappe (1,36 cm²). Allerdings bleibt zu betonen, dass sich die Unterschiede zwischen den einzelnen Fabrikaten im 1/10 cm²- und 1/100 cm²-Bereich bewegen, so dass – im Wissen um die Datenerhebung durch Echokardiographie – die hier dargestellte Überlegenheit gegenüber Carpentier-Edwards Perimount (1,30 cm²) und Hancock MO II (1,30 cm²) und die Unterlegenheit gegenüber Hancock MO (1,40 cm²) nicht überbewertet werden dürfen. Sicherlich sind Klappenöffnungsflächen ab 1,30 cm² zufriedenstellende Werte, das Mosaic-Ergebnis im besonderen.

5.1.4.3 Veränderung der linksventrikulären Masse der 21 mm Mosaic Bioprothese

Trotz der unter 5.1.3 genannten Nachteile gestenteter Bioprothesen kleiner Größen und trotz des relativ hohen mittleren Druckgradienten der 21mm Mosaic Bioprothese reduzierte sich in der 21 mm-Gruppe die linksventrikuläre Masse während des ersten postoperativen Jahres signifikant von 252,59 g ± 82,69 g auf 212,84 g ± 58,01 g, bzw. der linksventrikuläre Massenindex von 154,11 g/m² ± 51,19 g/m² auf 129,05 g/m² ± 34,61 g/m². Der Behauptung, eine derartige linksventrikuläre Masseänderung wirke sich auf das Überleben der Patienten aus, entspricht auch das Ergebnis dieser Studie: Während sich für die Gesamtheit aller Teilnehmer dieser Untersuchung eine Überlebensrate von 75,11 % ± 5,34 % nach sieben Jahren errechnet, beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit für die 21 mm-Gruppe 82,59 % ± 0,74 %. Der Unterschied ist allerdings nicht signifikant im Log-Rank Test. Die Verbesserung der kardialen Situation der Patienten zeigt sich auch durch die Verbesserung in der NYHA-Klassifikation. Während der 6- und 7-Jahres-Untersuchung befinden sich alle Teilnehmer aus der 21 mm-Gruppe in NYHA-Klasse II, während vor Implantation der Mosaic Bioprothese 94,29 % in die Klassen III und IV eingestuft wurden. Ein wichtiges Maß für die funktionelle Erholung des linken Ventrikels ist überdies die Abnahme des endsystolischen Durchmessers des linken Ventrikels (LVESD, *left ventricular endsystolic diameter*) im postoperativen Verlauf. Diese Größe geht nicht in die Berechnung der linksventrikulären Masse nach Devereux ein. Zwar geht in der 21mm-Gruppe der LVESD nach sieben Jahren von 27,75 mm auf 26,75 mm zurück, ein signifikantes Ergebnis im t-Test für verbundene Stichproben wird jedoch nicht erzielt.

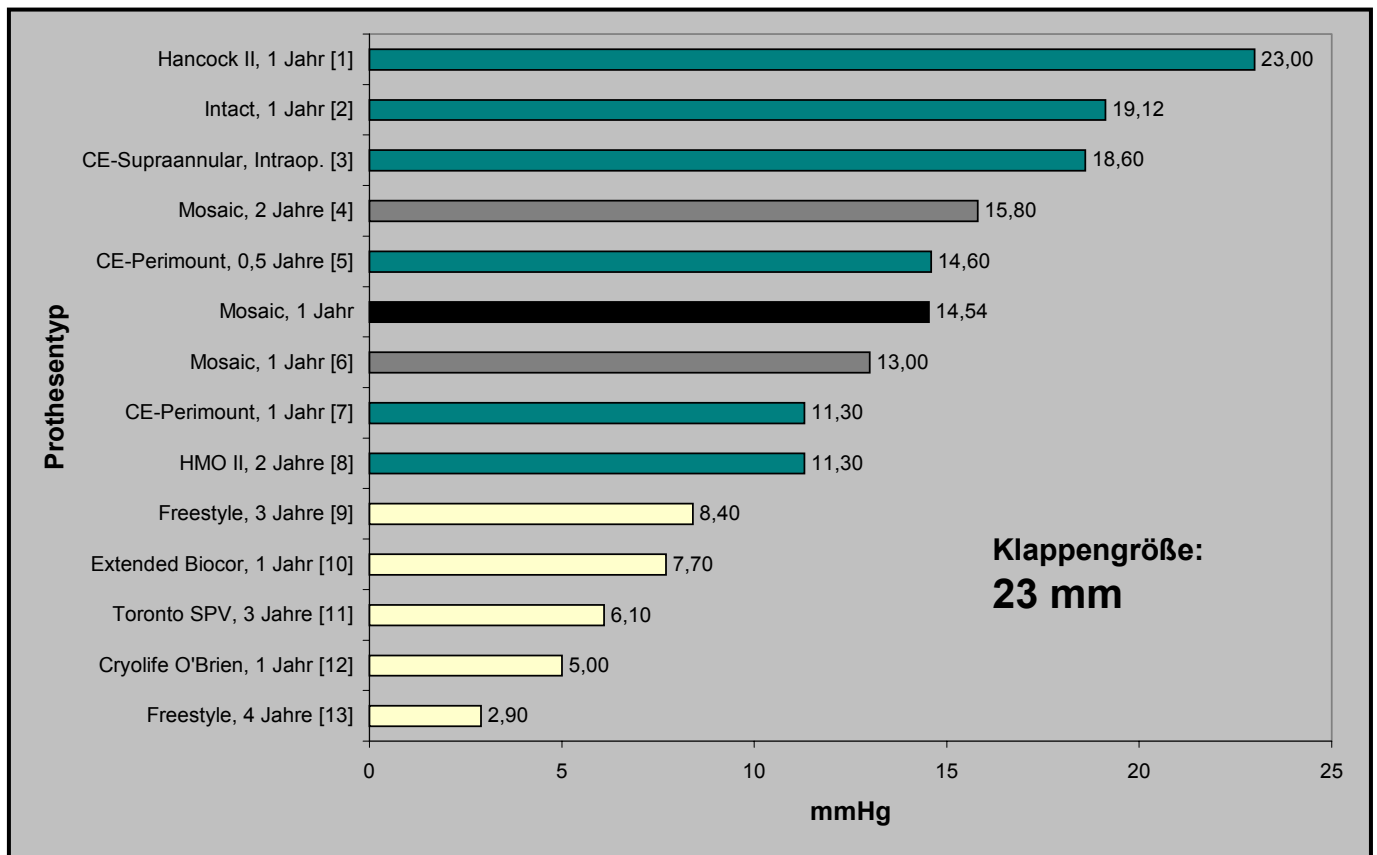
5.1.5 Diskussion der Ergebnisse der 23 mm Mosaic Bioprothese

5.1.5.1 Mittlerer systolischer Druckgradient der 23 mm Mosaic Bioprothese

Abbildung 57 zeigt die Ergebnisse der 1-Jahres-Untersuchung der Mosaic Bioprothese im Vergleich zu anderen Bioprothesen. Die Graphik verdeutlicht die sehr gute hämodynamische

Leistung der Mosaic Bioprothese. Zwar sind die Druckgradienten stentloser Prothesentypen weitaus niedriger, unter den gerüsthaltigen zeichnen sich jedoch lediglich die Hancock Modified Orifice II und die Carpentier-Edwards Perimount durch einen geringeren Druckabfall aus.

Abbildung 57. Vergleich des mittleren systolischen Druckgradienten von biologischen Herzklappen der Größe 23 mm ^{1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13}

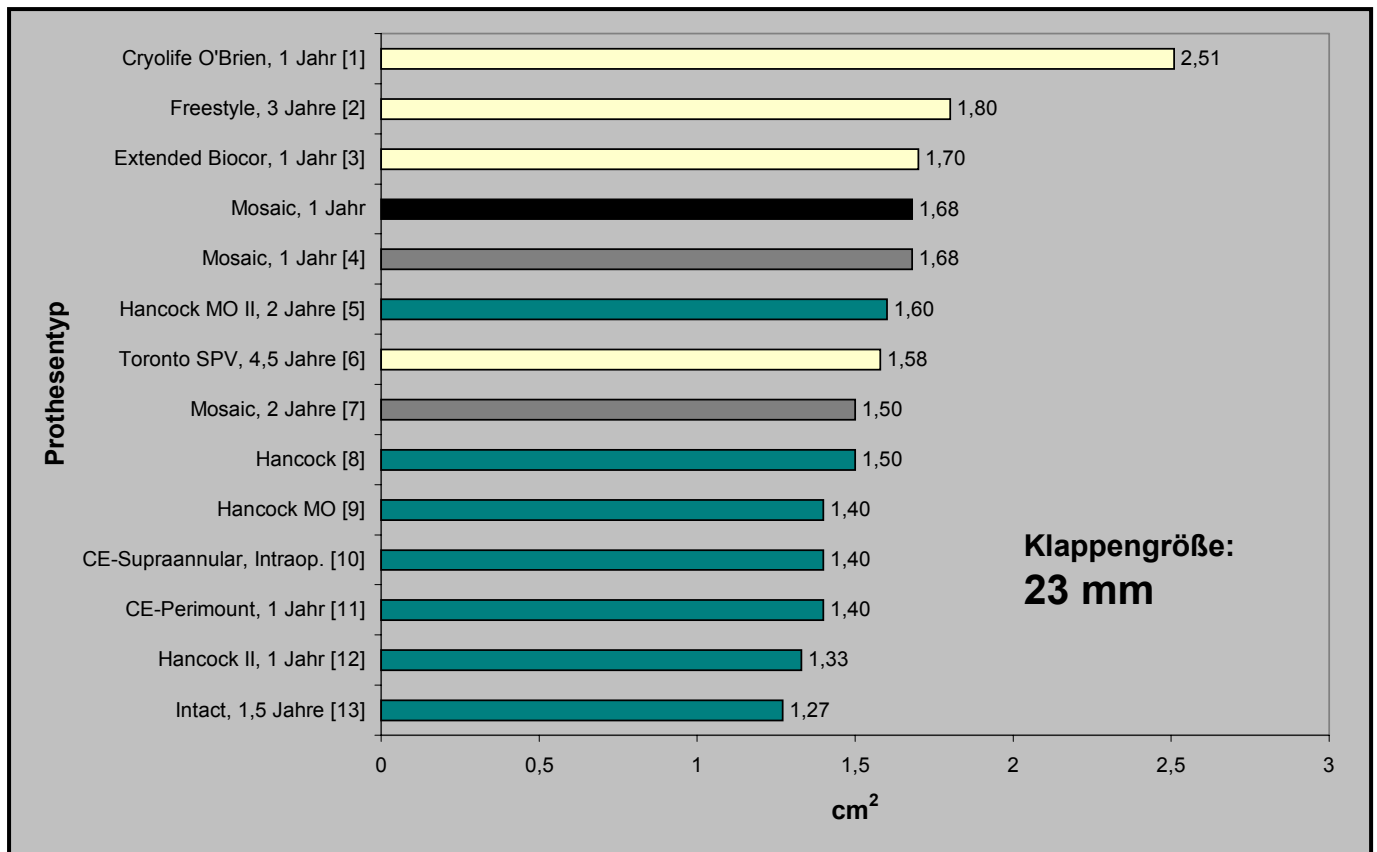


- ¹ David TE et al. Ann Thorac Surg 1998;66:122-5
- ² Lemieux MD et al. Ann Thorac Surg 1995;60:258-63
- ³ Cosgrove DM et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1985;89:358-68
- ⁴ Wong SP et al. Ann Thorac Surg 2000;69:1846-50
- ⁵ Pelletier LC et al. J Cardiac Surg 1988;3(Suppl):405-12
- ⁶ Thomson D et al. Ann Thorac Surg 1998;66:122-5
- ⁷ Aupart MR et al. Eur J Cardiothorac Surg 1994;8:277-80
- ⁸ Eichinger WB et al. Ann Thorac Surg 1998;66:126-9
- ⁹ Del Rizzo DF et al. J Cardiac Surg 1998;13:398-407
- ¹⁰ Eriksson MJ et al. J Heart Valve Dis 1997;6(6):653-60
- ¹¹ Del Rizzo DF et al. J Cardiac Surg 1998;13:398-407
- ¹² Hvass U et al. Ann Thorac Surg 1998;66:134-8
- ¹³ Yun KL et al. Circulation 1999;100(Suppl II):17-23

5.1.5.2 Effektive Klappenöffnungsfläche der 23 mm Mosaic Bioprothese

Die effektive Klappenöffnungsfläche der 23 mm Mosaic Bioprothese nach einem Jahr ist im Vergleich zu anderen Bioprothesen in Abbildung 58 dargestellt.

Abbildung 58. Vergleich der effektiven Klappenöffnungsfläche von biologischen Herzklappen der Größe 23 mm ¹ ² ³ ⁴ ⁵ ⁶ ⁷ ⁸ ⁹ ¹⁰ ¹¹ ¹² ¹³



Die Mosaic Bioprothese erweist sich als die gestentete Klappe mit der größten effektiven Klappenöffnungsfläche. Zwar divergieren die Ergebnisse der drei verschiedenen Mosaic-Studien. Ein hypothetischer Mittelwert (1,62 cm²) würde aber das gute Resultat nicht verändern.

¹ Hvass U et al. Ann Thorac Surg 1998;66:134-8

² Del Rizzo DF et al. J Cardiac Surg 1998;13:398-407

³ Eriksson MJ et al. J Heart Valve Dis 1997;6(6):653-60

⁴ Dumesnil J et al. Ann Thorac Surg 1998;66:S130-3

⁵ Eichinger WB et al. Ann Thorac Surg 1998;66:126-9

⁶ Danton MH et al. J Heart Valve Dis 2000;9(5):644-52

⁷ Wong SP et al. Ann Thorac Surg 2000;69:1846-50

⁸ Rossiter SJ et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1980;80:54-60

⁹ Rossiter SJ et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1980;80:54-60

¹⁰ Cosgrove DM et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1985;89:358-68

¹¹ Aupart MR et al. Eur J Cardiothorac Surg 1994;8:277-80

¹² David TE et al. Ann Thorac Surg 1992;54:661-8

¹³ Dumesnil J et al. Ann Thorac Surg 1998;66:S130-3

5.1.5.3 Veränderung der linksventrikulären Masse der 23 mm Mosaic Bioprothese

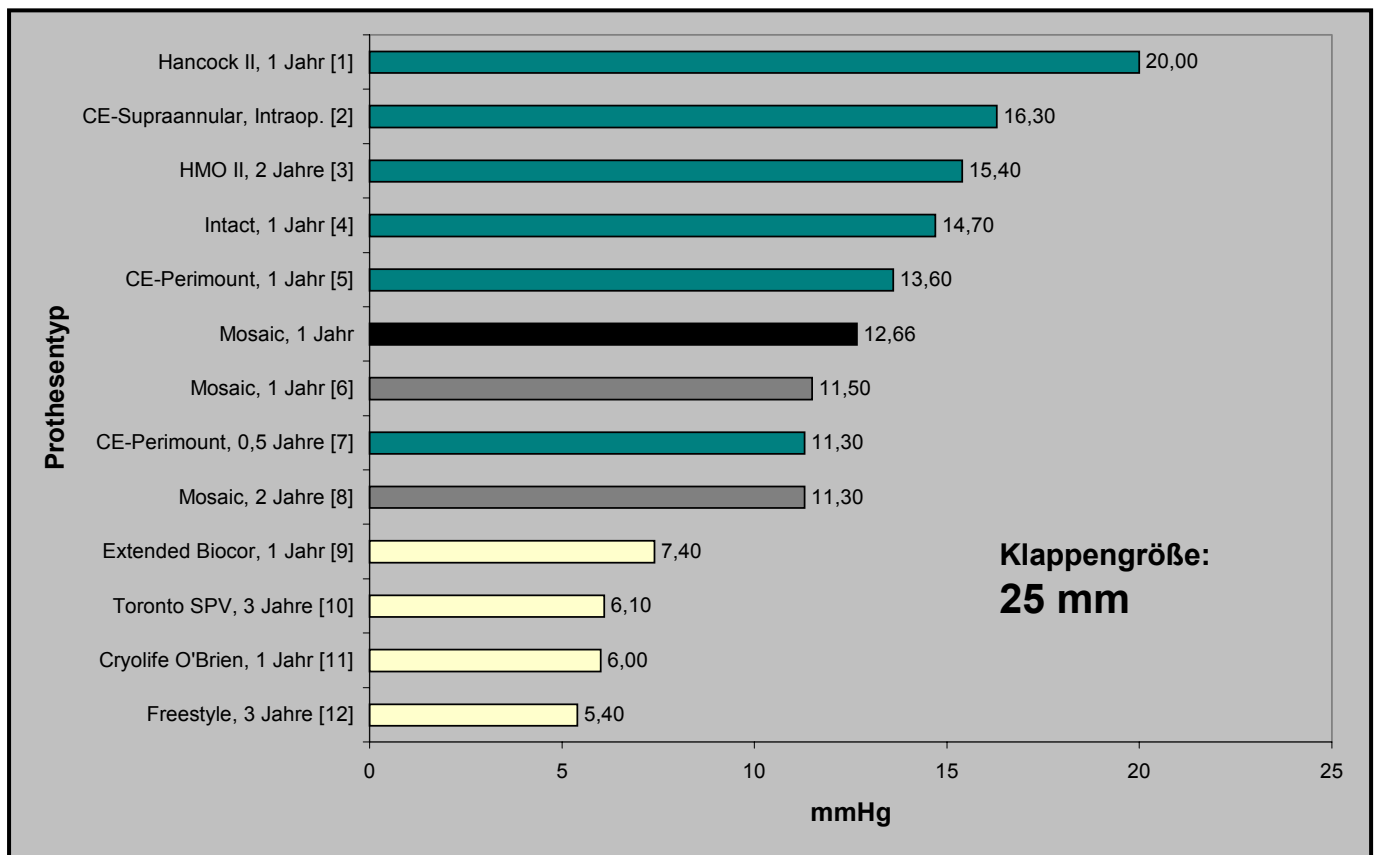
Trotz geringem und in Relation sehr gutem Druckgradienten und großer Klappenöffnungsfläche scheint die Entlastung des linken Ventrikels nicht ausreichend zu sein, um eine signifikante Reduzierung der linksventrikulären Masse zu erzielen. Zwar verändert sich die linksventrikuläre Masse während des ersten postoperativen Jahres von $250,37 \text{ g} \pm 64,06 \text{ g}$ auf $231,88 \text{ g} \pm 58,83 \text{ g}$, der t-Test für verbundene Stichproben errechnet jedoch $p=0,12$, also nicht signifikant. Auch die Untersuchungen der folgenden Jahre ergeben keine signifikante Abnahme der linksventrikulären Masse. Der statistische Vergleich des linksventrikulären endsystolischen Durchmessers zwischen der *early*- und der 1-Jahres-Untersuchung erbringt zwar einen Rückgang von 35,00 mm auf 33,08 mm, zwischen *early* und sieben Jahren sogar von 38,80 mm auf 26,00 mm. Beide Ergebnisse sind laut t-Test jedoch nicht signifikant. Prüft man die Überlebensrate der 23 mm-Gruppe, so zeigt sich nach sieben Jahren eine Rate von $70,02 \% \pm 8,68 \%$, damit 5,09 % unter der Erwartung der Gesamtheit. Ob die mangelnde Masseveränderung und die fehlende Erholung der linksventrikulären Funktion direkt verantwortlich für diese negative Entwicklung ist, bleibt fraglich. Sicherlich spielen jedoch diese Faktoren – neben zahlreichen anderen patientenspezifischen Eigenschaften – eine entscheidende Rolle für das Überleben.

5.1.6 Diskussion der Ergebnisse der 25 mm Mosaic Bioprothese

5.1.6.1 Mittlerer systolischer Druckgradient der 25 mm Mosaic Bioprothese

In Abbildung 59 ist das 1-Jahres-Ergebnis der Untersuchungen der 25 mm Mosaic Bioprothese im Vergleich zu anderen Bioprothesen gezeigt. Auch die 25 mm Mosaic Bioprothese zeigt eine sehr gute hämodynamische Funktion. Sie übertrifft deutlich die Leistungen vergleichbarer biologischer Prothesen und nähert sich den durch stentlose Herzklappen erzielten Ergebnissen an.

Abbildung 59. Vergleich des mittleren systolischen Druckgradienten von biologischen Herzklappen der Größe 25 mm ^{1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12}

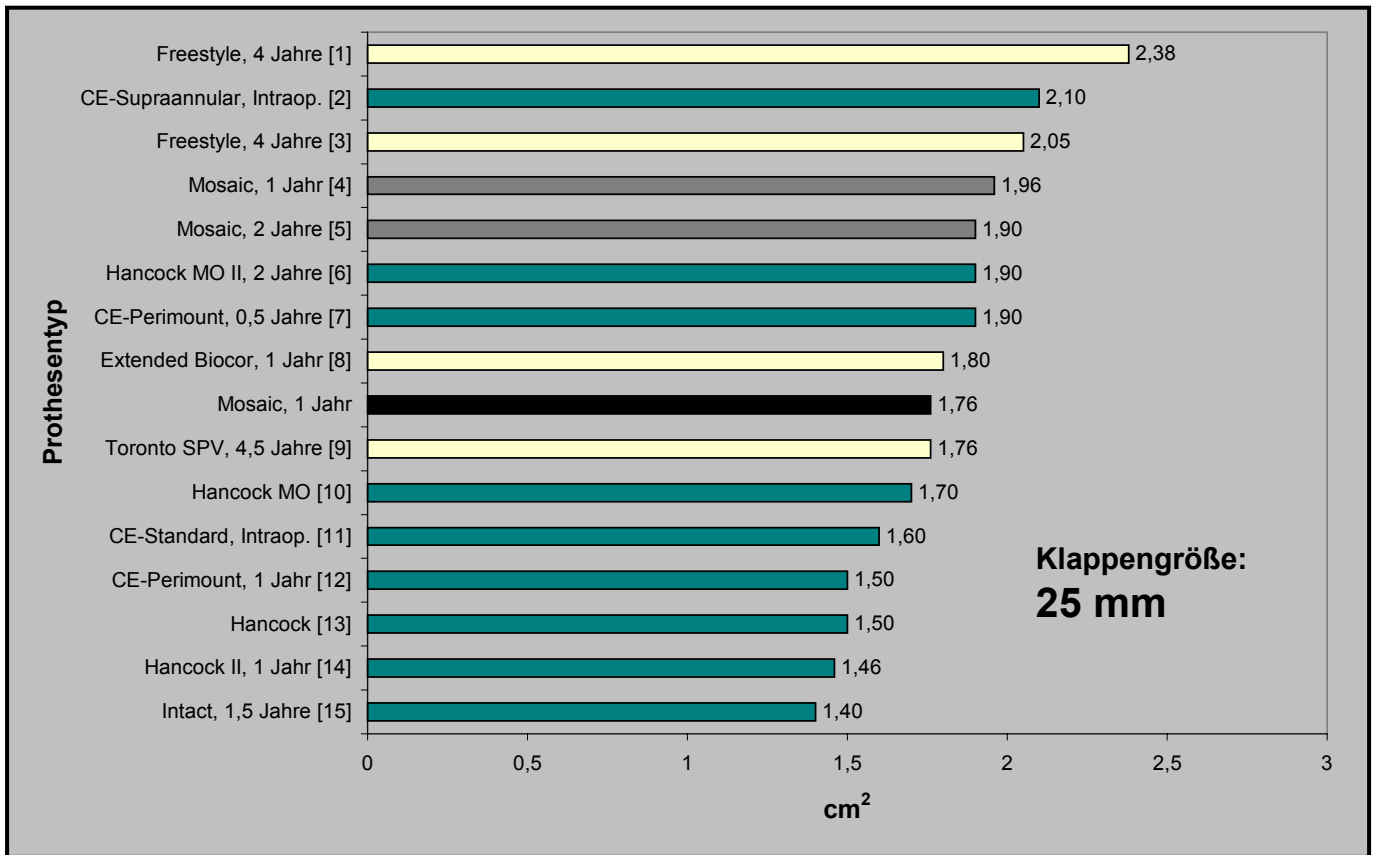


5.1.6.2 Effektive Klappenöffnungsfläche der 25 mm Mosaic Bioprothese

Die effektive Klappenöffnungsfläche ist mit 1,76 cm² für eine Bioprothese der Größe 25 mm befriedigend. Das Ergebnis der Mosaic Bioprothese wird von der Carpentier-Edwards Perimount, Hancock Modified Orifice II und besonders von der Carpentier-Edwards Supraannular übertroffen (siehe Abbildung 60).

-
- ¹ David TE et al. Ann Thorac Surg 1992;54:661-8
² Cosgrove DM et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1985;89:358-68
³ Eichinger WB et al. Ann Thorac Surg 1998;66:126-9
⁴ Lemieux MD et al. Ann Thorac Surg 1995;60:258-63
⁵ Aupart MR et al. Eur J Cardiothorac Surg 1994;8:277-80
⁶ Thomson D et al. Ann Thorac Surg 1998;66:122-5
⁷ Pelletier LC et al. J Cardiac Surg 1988;3(Suppl):405-12
⁸ Wong SP et al. Ann Thorac Surg 1998;66:122-5
⁹ Eriksson MJ et al. J Heart Valve Dis 1997;6(6):653-60
¹⁰ Del Rizzo DF et al. J Cardiac Surg 1998;13:398-407
¹¹ Hvass U et al. Ann Thorac Surg 1998;66:134-8
¹² Del Rizzo DF et al. J Cardiac Surg 1998;13:398-407

Abbildung 60. Vergleich der effektiven Klappenöffnungsfläche von biologischen Herzklappen der Größe 25 mm ^{1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15}



5.1.6.3 Veränderung der linksventrikulären Masse der 25 mm Mosaic Bioprothese

Bei den zufriedenstellenden Ergebnissen der 25 mm Mosaic Bioprothese hinsichtlich Druckgradient und Klappenöffnungsfläche überrascht, dass im postoperativen Verlauf kein signifikanter Masserückgang des linken Ventrikels zu verzeichnen ist. Zwar nimmt die Masse

-
- ¹ Yun KL et al. Circulation 1999;100(Suppl II):17-23
 - ² Cosgrove DM et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1985;89:358-68
 - ³ Cartier PC et al. Ann Thorac Surg 1999;67:345-51
 - ⁴ Dumesnil J et al. Ann Thorac Surg 1998;66:S130-3
 - ⁵ Wong SP et al. Ann Thorac Surg 2000;69:1846-50
 - ⁶ Eichinger WB et al. Ann Thorac Surg 1998;66:126-9
 - ⁷ Pelletier LC et al. J Cardiac Surg 1988;3(Suppl):405-12
 - ⁸ Eriksson MJ et al. J Heart Valve Dis 1997;6(6):653-60
 - ⁹ Danton MH et al. J Heart Valve Dis 2000;9(5):644-52
 - ¹⁰ Rossiter SJ et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1980;80:54-60
 - ¹¹ Cosgrove DM et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1985;89:358-68
 - ¹² Apart MR et al. Eur J Cardiothorac Surg 1994;8:277-80
 - ¹³ Rossiter SJ et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1980;80:54-60
 - ¹⁴ David TE et al. Ann Thorac Surg 1992;54:661-8
 - ¹⁵ Dumesnil J et al. Ann Thorac Surg 1998;66:S130-3

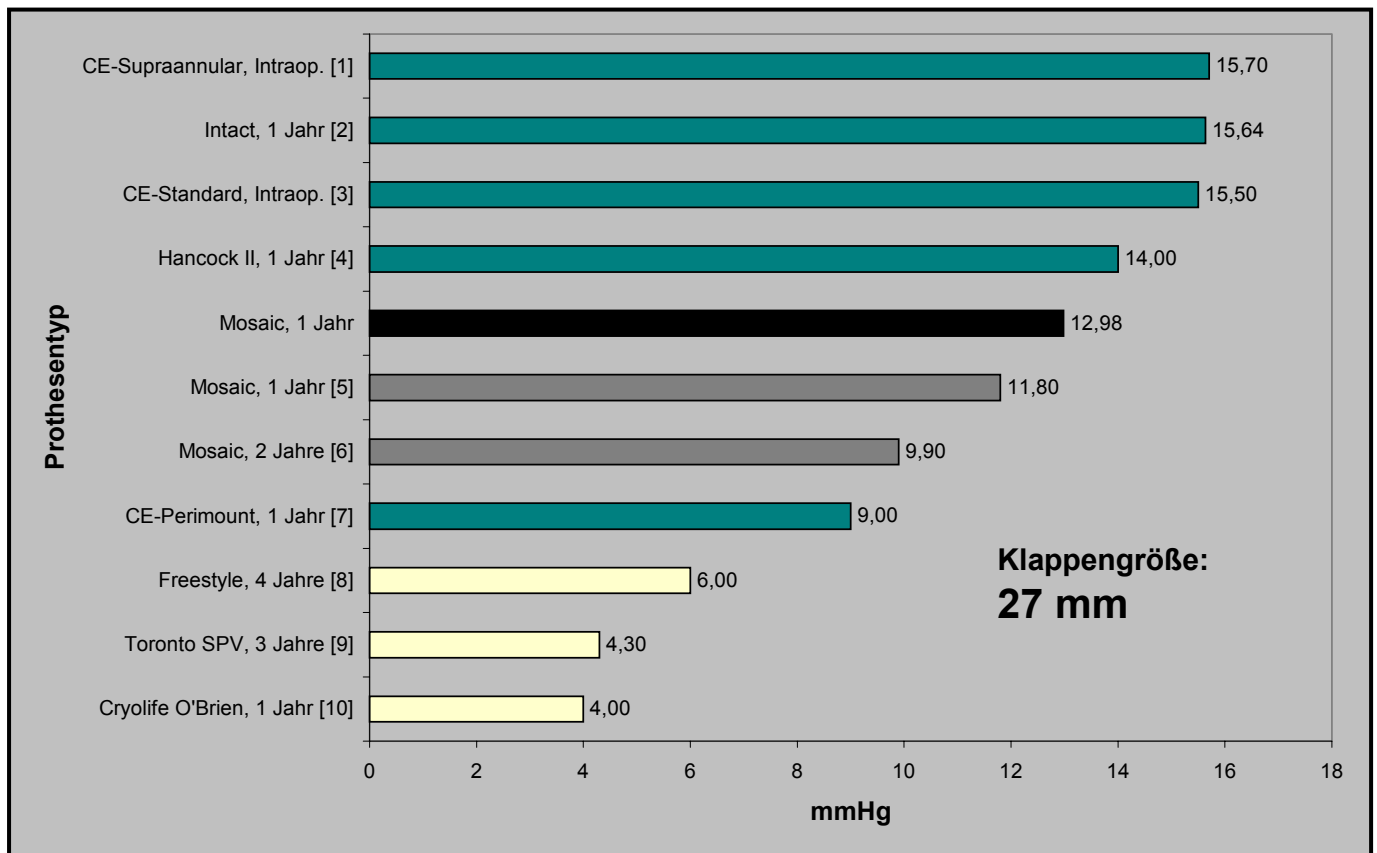
von $337,29 \text{ g} \pm 151,60 \text{ g}$ auf $306,19 \text{ g} \pm 129,02 \text{ g}$ innerhalb des ersten Jahres nach Implantation der Mosaic Bioprothese ab, signifikant im t-Test für verbundene Stichproben ist diese Entwicklung jedoch nicht. Dies mag sowohl an der geringen Fallzahl ($n = 14$) als auch an der großen Streuung (siehe Standardabweichung) der Werte liegen. Auch die Veränderung des endsystolischen linksventrikulären Durchmessers ist entsprechend minimal: $38,93 \text{ mm}$ bei der *early*-Untersuchung im Vergleich zu $38,13 \text{ mm}$ bei der 1-Jahres-Untersuchung, also nicht signifikant im t-Test. Auffällig ist die geringe Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten, die eine 25 mm-Klappe erhielten. Während die Überlebensrate der Gesamtheit nach sieben Jahren bei $75,11 \% \pm 5,34 \%$ liegt, beträgt sie für die 25 mm-Gruppe nur $67,23 \% \pm 14,35 \%$. Sicherlich ist dafür, neben zahlreichen anderen Patientenfaktoren, die fehlende Regenerierung der linksventrikulären Funktion verantwortlich.

5.1.7 Diskussion der Ergebnisse der 27 mm Mosaic Bioprothese

5.1.7.1 Mittlerer systolischer Druckgradient der 27 mm Mosaic Bioprothese

In Abbildung 61 ist der mittlere systolische Druckgradient der 27 mm Mosaic Bioprothese im Vergleich zu anderen biologischen Herzklappen dargestellt. Die Mosaic Bioprothese zeigt einen guten mittleren systolischen Druckgradienten. Neben der Carpentier-Edwards Perimount übertreffen lediglich die stentlosen Bioprothesen dieses Ergebnis. Die erwartete Abnahme des Druckgradienten mit zunehmender Klappengröße bleibt jedoch gegenüber der 25 mm-Bioprothese aus. Der Grund dafür liegt wahrscheinlich in der geringen Fallzahl dieser Gruppe ($n = 5$).

Abbildung 61. Vergleich des mittleren systolischen Druckgradienten von biologischen Herzklappen der Größe 27 mm ^{1 2 3 4 5 6 7 8 9 10}



5.1.7.2 Effektive Klappenöffnungsfläche der 27 mm Mosaic Bioprothese

Das Ergebnis der effektiven Klappenöffnungsfläche der 27 mm Mosaic Bioprothese im Vergleich zu anderen Bioprothesen ist in Abbildung 62 gezeigt. Die in dieser Studie errechnete effektive Klappenöffnungsfläche ist sehr zufriedenstellend. Lediglich die stentlosen Herzklappen Cryolife O'Brien und Freestyle übertreffen diesen Wert. Das Ergebnis ist jedoch vorsichtig zu bewerten, errechnen doch die beiden anderen Mosaic-Studien geringere Klappenöffnungsflächen. Ein gedachter Durchschnitt aus den drei Messwerten ($2,43 \text{ cm}^2$) ergibt aber immer noch ein äußerst gutes Ergebnis.

¹ Cosgrove DM et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1985;89:358-68

² Lemieux MD et al. Ann Thorac Surg 1995;60:258-63

³ Cosgrove DM et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1985;89:358-68

⁴ David TE et al. Ann Thorac Surg 1992;54:661-8

⁵ Thomson D et al. Ann Thorac Surg 1998;66:122-5

⁶ Wong SP et al. Ann Thorac Surg 2000;69:1846-50

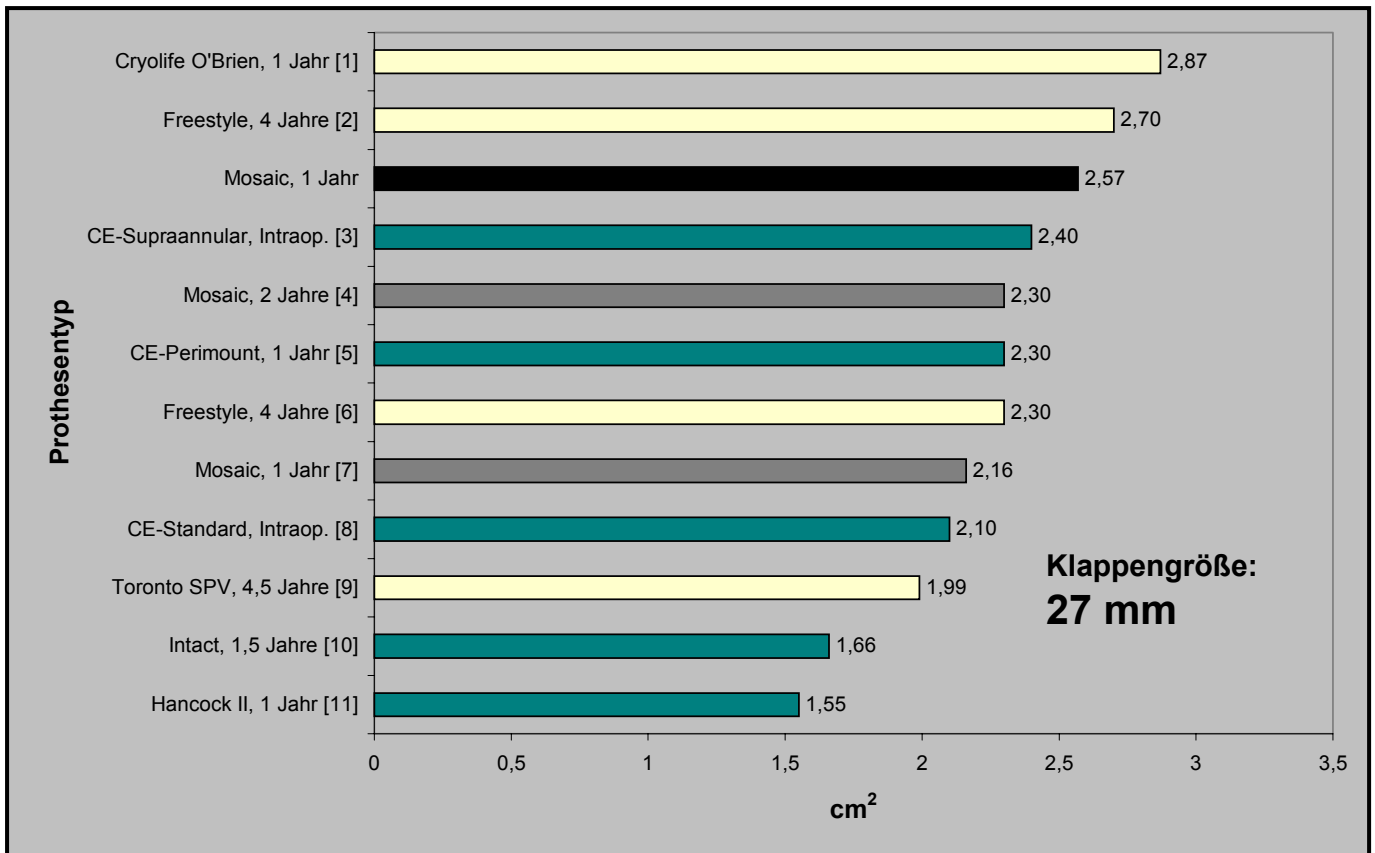
⁷ Aupart MR et al. Eur J Cardiothorac Surg 1994;8:277-80

⁸ Yun KL et al. Circulation 1999;100(Suppl II):17-23

⁹ Del Rizzo DF et al. J Cardiac Surg 1998;13:398-407

¹⁰ Hvass U et al. Ann Thorac Surg 1998;66:134-8

Abbildung 62. Vergleich der effektiven Klappenöffnungsfläche von biologischen Herzklappen der Größe 27 mm ^{1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11}



5.1.7.3 Veränderung der linksventrikulären Masse der 27 mm Mosaic Bioprothese

Vergleicht man die während der *early*-Untersuchung errechnete linksventrikuläre Masse bzw. den Masseindex mit den Werten der 1-Jahres-Untersuchung, so ist ein signifikanter Rückgang von $468,77 \text{ g} \pm 87,28 \text{ g}$ auf $295,15 \text{ g} \pm 42,63 \text{ g}$ bzw. von $237,65 \text{ g/m}^2 \pm 59,19 \text{ g/m}^2$ auf $146,69 \text{ g/m}^2 \pm 20,60 \text{ g/m}^2$ in der 27 mm-Gruppe zu verzeichnen. Der Grund dafür mag sowohl in der ausgezeichneten hämodynamischen Funktion der 27 mm Mosaic Bioprothese als auch in den hohen Ausgangswerten der linksventrikulären Masse liegen. Obwohl sich der

¹ Hvass U et al. Ann Thorac Surg 1998;66:134-8

² Yun KL et al. Circulation 1999;100(Suppl II)17-23

³ Cosgrove DM et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1985;89:358-68

⁴ Wong SP et al. Ann Thorac Surg 2000;69:1846-50

⁵ Aupart MR et al. Eur J Cardiothorac Surg 1994;8:277-80

⁶ Cartier PC et al. Ann Thorac Surg 1999;67:345-51

⁷ Dumesnil J et al. Ann Thorac Surg 1998;66:S130-3

⁸ Cosgrove DM et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1985;89:358-68

⁹ Danton MH et al. J Heart Valve Dis 2000;9(5):644-52

¹⁰ Dumesnil J et al. Ann Thorac Surg 1998;66:S130-3

¹¹ David TE et al. Ann Thorac Surg 1992;54:661-8

endsystolische Durchmesser als Maß der Erholung der linksventrikulären Funktion zwischen der *early*- und der 1- bzw. 2-Jahres-Untersuchung im t-test für verbundene Stichproben nicht signifikant ändert, scheint sich die kardiale Situation der Patienten deutlich gebessert zu haben: Während des Beobachtungszeitraums ist kein einziger Patient dieser Gruppe verstorben, im Vergleich zur Überlebenswahrscheinlichkeit der Gesamtheit von 75,11 % \pm 5,34 % nach sieben Jahren.

5.1.8 Auswirkungen der Fixationsmethode auf die hämodynamische Funktion




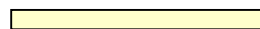
Wie unter 2.1.2 bereits beschrieben, erfolgte die Fixierung der Intact Bioprothese (Medtronic Inc.) erstmals mit der sogenannten *zero pressure fixation*, um die Haltbarkeit, Bewegung und Hämodynamik des Prothesenmaterials zu verbessern. Bei der Entwicklung der Mosaic Bioprothese realisierte man zusätzlich zur *zero pressure fixation* die *root pressure fixation*, durch die die Aortenwurzel hämodynamisch wirksam aufgedehnt und damit die Öffnungsfläche und der Druckgradient besonders der kleinen Klappengrößen positiv beeinflusst werden sollten. Inwieweit diese Neuerung hämodynamischen Fortschritt erzielt, lässt sich aus dem Vergleich der Mosaic Ergebnisse mit Resultaten publizierter Intact-Studien erkennen. Entsprechend der Ergebnisse der Kapitel 5.1.4 bis 5.1.7 ist ein deutlicher Unterschied zwischen der Mosaic und der Intact Bioprothese hinsichtlich mittlerem systolischem Druckgradienten und effektiver Klappenöffnungsfläche zu verzeichnen. In allen verglichenen Klappengrößen übertrifft das Ergebnis der Mosaic Klappe die Intact Bioprothese. Auffallend ist, dass der prozentuale Unterschied der Druckgradienten der beiden Fabrikate in der 21 mm- und 23 mm-Gruppe deutlich größer ist als in der 25 mm- und 27 mm-Gruppe. Dagegen ist der prozentuale Unterschied der Klappenöffnungsflächen der Mosaic und Intact Bioprothese weitestgehend konstant in den verschiedenen Größengruppen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die Einführung der *root pressure fixation* sehr positiv auf die hämodynamische Funktion der Mosaic-Klappe auswirkt, besonders auf die Druckgradienten der kleinen Klappengrößen.

5.2 Vergleich der Freiheitsraten von prothesenbedingten Komplikationen der Mosaic Bioprothese mit den Ergebnissen anderer Bioprothesen

Im folgenden werden die Ergebnisse der Dokumentation prothesenbedingter und nicht-prothesenbedingter Komplikationen der Mosaic Bioprothese diskutiert. Dabei werden die nach Kaplan-Meier errechneten Freiheitsraten mit Studienergebnissen anderer gängiger biologischer Herzklappenprothesen verglichen. Bei der Auswahl der zum Vergleich herangezogenen Klappenstudien wurde darauf geachtet, dass sich die Verteilungen von Alter, Geschlecht, NYHA, etc. der Studienteilnehmer und die Studiendesigns (Follow-up, Antikoagulation, Dokumentation der Komplikationen, etc.) weitestgehend entsprechen, so dass repräsentative und sinnvolle Vergleiche erstellt werden konnten.

- Porcine gestentete Herzklappen:
- Hancock Modified Orifice
 - Hancock II
 - Intact
 - Carpentier-Edwards Standard
 - Carpentier-Edwards Supraannular
 - Biocor
- Bovine gestentete Herzklappen:
- Carpentier-Edwards Perimount
 - Mitroflow Pericardial
- Porcine stentlose Herzklappen:
- Freestyle
 - Toronto SPV
 - Cryolife O'Brien

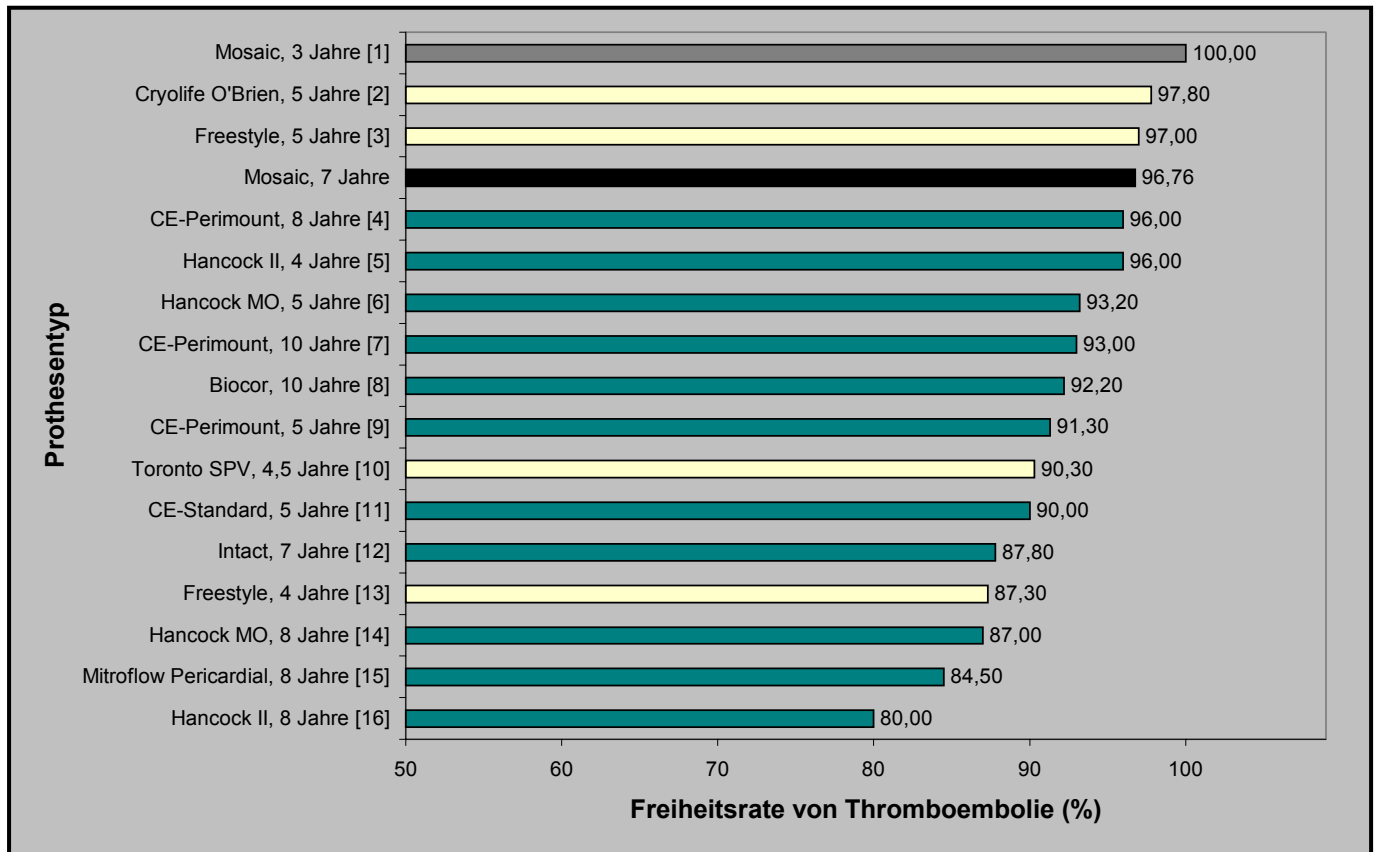
Zur Erklärung der Farbauswahl der folgenden Abbildungen:

-  7-Jahres-Ergebnisse dieser Mosaic-Studie
-  Ergebnisse anderer Mosaic-Studien
-  Gestentete biologische Herzklappen
-  Stentlose biologische Herzklappen

5.2.1 Thromboembolie

Die Freiheitsrate von einer Thromboembolie betrug in dieser Untersuchung der Mosaic Bioprothese 96,76 % \pm 1,84 % nach sieben Jahren. Wie dieses Ergebnis im Vergleich zu anderen biologischen Herzklappen einzuordnen ist, veranschaulicht Abbildung 63.

Abbildung 63. Freiheit von Thromboembolie ^{1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16}



Der entscheidende Vorteil biologischer Herzklappen liegt in ihrer geringen Thrombogenität, die eine lebenslange antikoagulatorische Medikation entbehrlich macht. Lediglich bei

- ¹ Jasinski MJ et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;41:181-6
- ² Gelsomino S et al. Ann Thorac Surg 2001;71:86-91
- ³ Westaby S et al. Ann Thorac Surg 2000;70:785-91
- ⁴ Aupart MR et al. Eur J Cardiothorac Surg 1994;8:277-80
- ⁵ Bortolotti U et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1989;97:415-20
- ⁶ Mahoney CB et al. Circulation 1998;98(Suppl II):88-94
- ⁷ Aupart MR et al. Ann Thorac Surg 1996;61:615-20
- ⁸ Myken PSU et al. J Heart Valve Dis 1994;3:648-56
- ⁹ Pelletier LC et al. J Cardiac Surg 1988;3(Suppl):405-12
- ¹⁰ Danton MH et al. J Heart Valve Dis 2000;9(5):644-52
- ¹¹ Glower DD et al. Ann Thorac Surg 1998;66:44-8
- ¹² Lemieux MD et al. Ann Thorac Surg 1995;60:258-63
- ¹³ Cartier PC et al. Ann Thorac Surg 1999;67:345-51
- ¹⁴ DiSesa V et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1987;94:220-4
- ¹⁵ Pomar JL et al. Ann Thorac Surg 1995;60:305-10
- ¹⁶ Bortolotti U et al. J Am Coll Cardiol 1994;24:676-82

Patienten mit chronischem Vorhofflimmern oder eingeschränkter kardialer Funktion wird die Therapie mit Aspirin® oder Marcumar® fortgesetzt. Standen bei der 1-Jahres-Untersuchung noch 22,62 % der Patienten unter einer antikoagulatorischen Therapie mit Marcumar®, 11,90 % mit Aspirin® und 2,38 % mit einem anderen Pharmakon, konnte bei der 3- bzw. 5-Jahres-Untersuchung bei 77,36 % bzw. 77,78 % der Patienten auf eine gerinnungshemmende Medikation verzichtet werden. Die drei Fälle einer Thromboembolie ereigneten sich innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre. In der Folgezeit, trotz Reduzierung der Antikoagulation, kamen keine thromboembolischen Ereignisse hinzu. Eine Entwicklung in Richtung der 10-Jahres-Ergebnisse der Carpentier-Edwards Perimount (93 %) und Biocor (92 %) ist demnach nicht zu erwarten. Die Mosaic Bioprothese zeigt also ein sehr gutes Ergebnis hinsichtlich dieser Kategorie der prothesenbedingten Komplikationen.

5.2.2 Prothesenthrombosierung

Insgesamt traten während der sieben Jahre Beobachtungszeit zwei Fälle von Prothesenthrombosierung auf. Die Freiheitsrate beträgt 97,19 % \pm 2,03 %. In der Literatur sind lediglich Vergleichswerte der Hancock MO Bioprothese zu finden. In einer Studie von Mahoney et al. zeigen sich Freiheitsraten nach fünf bzw. zehn Jahren von 99,8 % \pm 0,2 % bzw. 99,4 % \pm 0,3 % ¹. Im Falle der Mosaic Bioprothese sollte man aber den zweiten, in Kapitel 4.3.2 beschriebenen Fall von Prothesenthrombosierung isoliert betrachten: Die Prothesenthrombosierung ist hier Folge einer nichtstrukturellen Prothesendysfunktion, hervorgerufen durch eine Pannuswucherung auf der Einflusseite der Prothese, so dass sicherlich mehr die veränderte und gestörte Hämodynamik als das Prothesenmaterial selbst als Ursache der Thrombosierung angesehen werden muss.

5.2.3 Strukturelle Prothesendysfunktion

Die Gefahr des Auftretens struktureller Degenerationen biologischer Herzklappen ist der entscheidende Parameter bei der Entscheidung zwischen einem mechanischen oder biologischen Produkt. Da mechanische Herzklappen normalerweise keine strukturellen Veränderungen erleiden, werden sie bevorzugt bei jüngeren Patienten (bis ca. 70 Jahre) implantiert. Sie verlangen jedoch eine lebenslange antikoagulatorische Therapie aufgrund ihrer starken thrombogenen Eigenschaften und bedingen dadurch ein erhöhtes Blutungsrisiko. Dieses Risiko steigt mit zunehmendem Alter der Patienten, was bei der

¹ Mahoney CB et al. Circulation 1998;98(Suppl II):88-94

augenblicklichen Entwicklung hin zu einem immer älter werdenden Patientengut an Bedeutung gewinnt^{1 2 3 4}. Andererseits ist die Verwendung biologischer Prothesen durch ihre begrenzte Haltbarkeit limitiert, in vielen Fällen ist eine Reoperation erforderlich. Grunkemeier und Bodnar zeigten in einer Zusammenfassung einiger Studien über biologische Herzklappen, dass die Häufigkeit struktureller Prothesendysfunktionen sechs Jahre nach Implantation drastisch zunimmt, um zwischen zehn und 15 Jahren ihr Maximum zu erreichen⁵. Aus diesem Grund gilt die allgemeine Empfehlung, biologische Herzklappen nur bei Patienten ab einem Alter von 70 bis 75 Jahren zu verwenden, mit der Erfahrung, der Tod des Patienten geht den Verschleißerscheinungen der Prothese voraus. Außerdem nimmt infolge altersabhängigen Veränderungen des Kalzium-Stoffwechsels die Gefahr der Verkalkung des Prothesengewebes mit zunehmendem Alter des Patienten ab. Birkmeyer et al. wiesen nach, dass über 70jährige Empfänger einer Bioprothese einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit einer mechanischen Klappe haben: Nach zwölf Jahren übertrifft die Gefahr folgeschwerer Blutungen wegen der antikoagulatorischen Therapie deutlich das Risiko der Reoperation einer Bioprothese⁶. In dieser Studie der Mosaic Bioprothese beträgt das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Implantation 73,37 Jahre. 82 % der Patienten sind älter als 70 Jahre, 10 % jünger als 60 Jahre. Bei den unter 70jährigen Patienten fiel die Wahl auf eine biologische Prothese aufgrund individueller Bedürfnisse. Allgemeine Gründe sind eine geplante Schwangerschaft wegen der teratogenen Wirkung von Marcumar®, Blutungen in der Krankengeschichte oder die fehlende Möglichkeit, den Gerinnungsstatus regelmäßig ärztlich kontrollieren zu lassen. In dieser Studie war die Verwendung einer Bioprothese bei der Mehrheit der Patienten allein aufgrund des Alters indiziert.

Während der sieben Jahre Beobachtungszeit traten zwei Fälle von struktureller Klappendysfunktion auf, so dass sich eine Freiheitsrate von 96,57 % ± 2,55 % ergibt. Abbildung 64 veranschaulicht dieses Ergebnis im Vergleich zu anderen Bioprothesen.

Inwieweit die antikalzifizierende Behandlung des Prothesenmaterials mit α -Amino-Ölsäure zu dem Ergebnis der Mosaic Bioprothese beiträgt, ist schwer feststellbar. Einerseits zeigt die Freestyle Prothese, die dieselbe Antikalzifizierungstechnik enthält, mit einer Freiheitsrate von 100% nach fünf Jahren ein sehr gutes Resultat, es bleibt allerdings der weitere Verlauf ab dem kritischen sechsten Jahr zu beobachten. Andererseits erzielt die Intact-Klappe, die

¹ Palareti G et al. Lancet 1996;348:423-8

² Byeth R et al. Am J Med 1998;105:91-9

³ Fihn S et al. Ann Intern Med 1996;124:970-9

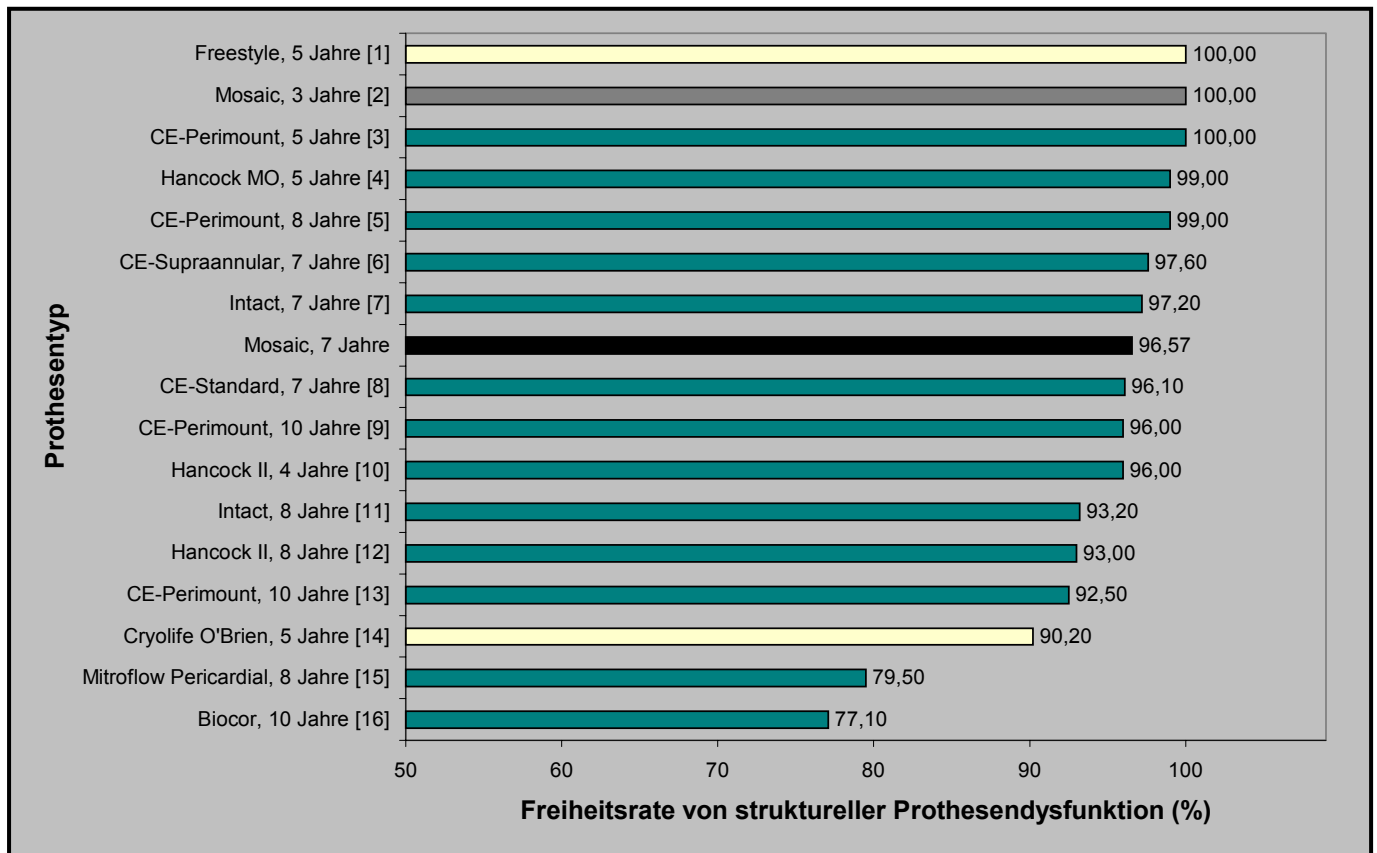
⁴ Landefeld C et al. Am J Med 1993;95:315-28

⁵ Grunkemeier GL et al. J Heart Valve Dis 1995;4:49-55

⁶ Birkmeyer NJO et al. Ann Thorac Surg 2000;70:1946-52

nicht mit AOA präpariert ist, ansonsten aber in manchen Punkten der Mosaic Prothese entspricht, nach sieben Jahren ein besseres, in einer anderen Studie nach acht Jahren ein der Mosaic-Klappe unterlegenes Ergebnis. Die antikalzifizierende Behandlung der Intact Bioprothese erfolgte mit Toluidin-Blau, das sich jedoch nach gewisser Zeit aus dem Prothesenmaterial löste. Dieser Prozeß zwang den Hersteller (Medtronic Inc.), das Fabrikat vom Markt zu nehmen und eine neue Antikalzifikation, nämlich AOA zu entwickeln. Inwieweit das unterschiedliche Resultat der 7- und 8-Jahres-Untersuchung der Intact-Klappe von der zunehmenden Wirkungsabschwächung des in seiner Konzentration verringerten Toluidin-Blaus oder von der Heterogenität der Kollektive der beiden Studien abhängt, muss durch die Fortsetzung der Studien bestimmt werden. Insgesamt ist jedenfalls bis zu sieben Jahren nach Implantation der Bioprothesen Mosaic und Intact kein Vorteil der Methode AOA gegenüber Toluidin-Blau zu verzeichnen. Entsprechend der Studie von Grunkemeier und Bodnar bleibt allerdings abzuwarten, wie sich die Mosaic Bioprothese in den folgenden Jahren verhält, da erst jetzt die entscheidende Phase hinsichtlich der Beurteilung der Langlebigkeit des Prothesenmaterials beginnt.

Abbildung 64. Freiheit von struktureller Prothesendysfunktion ^{1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16}

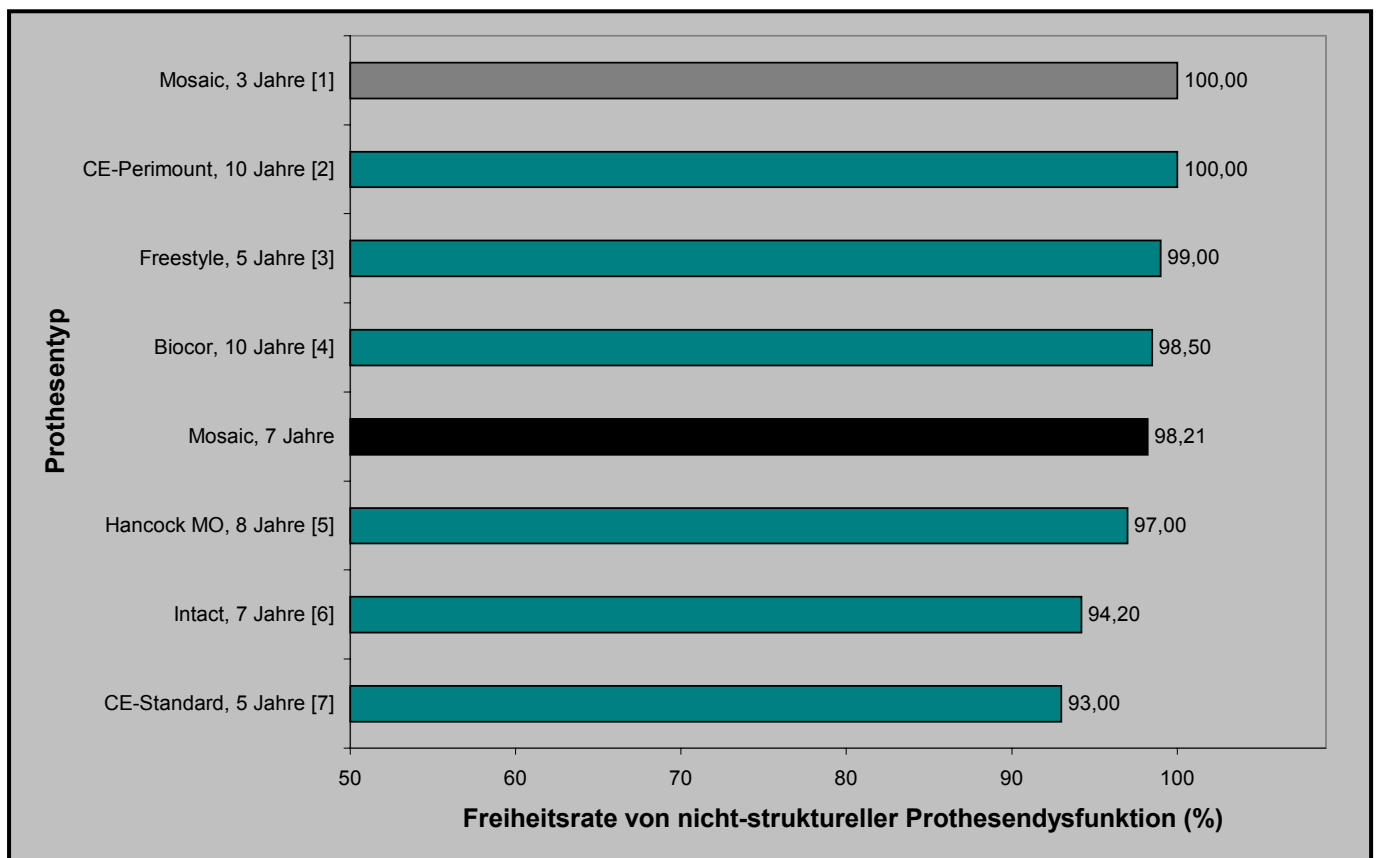


5.2.4 Nichtstrukturelle Prothesendysfunktion

Die Freiheitsrate von einer nichtstrukturellen Prothesendysfunktion beträgt 98,21 % \pm 1,77 % nach sieben Jahren und ist in Abbildung 65 im Vergleich zu anderen Bioprothesen dargestellt. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist sehr zufriedenstellend und stellt sich im unten gezeigten Vergleich als durchschnittlich heraus.

- ¹ Westaby S et al. Ann Thorac Surg 2000;70:785-91
- ² Jasinski MJ et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;41:181-6
- ³ Pelletier LC et al. Ann Thorac Surg 1995;60:297-302
- ⁴ Cohn L et al. Ann Thorac Surg 1998;66:S30-4
- ⁵ Aupart MR et al. Eur J Cardiothorac Surg 1994;8:277-80
- ⁶ Jamieson WRE et al. Circulation 1991;84(Suppl III):145-52
- ⁷ Lemieux MD et al. Ann Thorac Surg 1995;60:258-63
- ⁸ Jamieson WRE et al. Circulation 1991;84(Suppl III):145-52
- ⁹ Aupart MR et al. Ann Thorac Surg 1996;61:615-20
- ¹⁰ Bortolotti U et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1989;97:415-20
- ¹¹ Jamieson WRE et al. Ann Thorac Surg 1998;66:118-21
- ¹² David TE et al. Ann Thorac Surg 1992;54:661-8
- ¹³ Murakami T et al. J Heart Valve Dis 1996;5:45-9
- ¹⁴ Gelsomino S et al. Ann Thorac Surg 2001;71:86-91
- ¹⁵ Pomar JL et al. Ann Thorac Surg 1995;60:305-10
- ¹⁶ Myken PSU et al. J Heart Valve Dis 1994;3:648-56

Abbildung 65. Freiheit von nichtstruktureller Klappendysfunktion ^{1 2 3 4 5 6 7}



5.2.5 Prothesenendokarditis

Risikofaktoren für die Entstehung einer Entzündung der Herzbinnenräume (infektiöse Endokarditis) sind eine strukturelle oder degenerative Herzerkrankung, i.v.-Drogenabusus, eine nosokomiale Infektion, eine frühere Endokarditis und eine bestehende Herzklappenprothese. Patienten mit Herzklappenprothesen haben gegenüber dem Normalkollektiv ohne prädisponierende kardiale Erkrankung ein ca. 180 fach erhöhtes Risiko, an einer Endokarditis zu erkranken ⁸. Etwa 50 % aller Fälle von infektiöser Endokarditis betreffen prothetische Herzklappen ⁹. Nach bisher publizierten Untersuchungen

¹ Jasinski MJ et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;41:181-6

² Murakami T et al. J Heart Valve Dis 1996;5:45-9

³ Westaby S et al. Ann Thorac Surg 2000;70:785-91

⁴ Myken PSU et al. J Heart Valve Dis 1994;3:648-56

⁵ DiSesa V et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1987;94:220-4

⁶ Lemieux MD et al. Ann Thorac Surg 1995;60:258-63

⁷ Westaby S et al. Ann Thorac Surg 2000;70:785-91

⁸ Horstkotte D et al. Urban und Schwarzenberg, München 1987

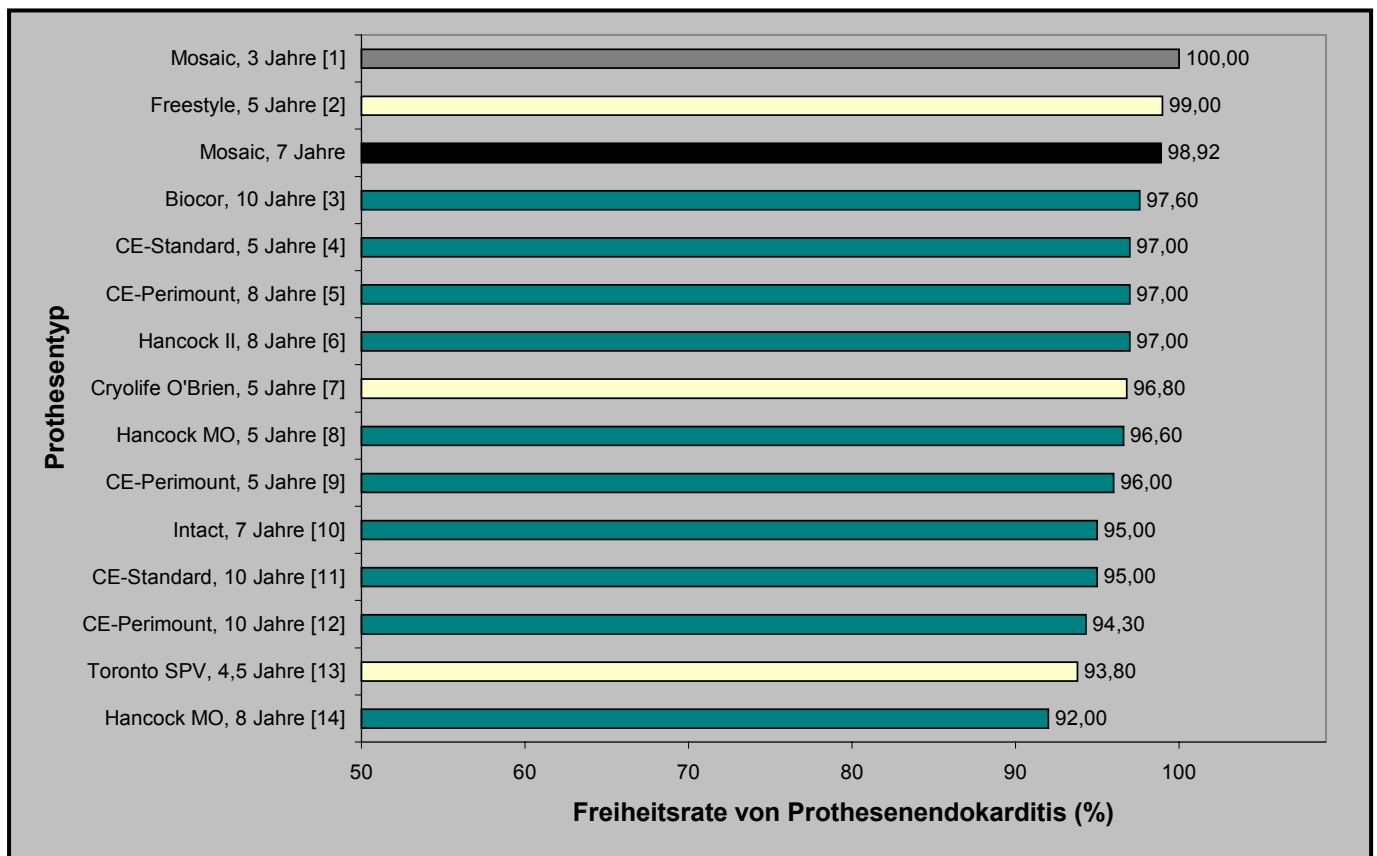
⁹ Marrie TJ. Zentralbl Bakteriol 1995;283:1-4

schwankt die Inzidenz der Prothesenendokarditis zwischen 0,2 und 4,0 %/Patientenjahr; die große Spannbreite dürfte durch die heterogene Zusammensetzung der Kollektive begründet sein. Mit einer Inzidenz von 0,29 %/Patientenjahr der Mosaic-Klappe in unserer Untersuchung liegt das Mosaic-Ergebnis im unteren Bereich. Grundsätzlich wird die Prothesenendokarditis in eine Frühform (<2 Monate postoperativ) und eine Spätform (>2 Monate postoperativ) eingeteilt: In unserem Fall handelt es sich also mit acht Monaten postoperativ um eine späte Prothesenendokarditis. Diese Unterscheidung ist hinsichtlich Pathogenese, Keimspektrum und Prognose von Bedeutung: Die frühe Form wird durch eine vorbestehende Infektion, eine Inokulation im Operationssaal, eine Kontamination der Herz-Lungen-Maschine oder eine Wundinfektion hervorgerufen. Die späte Form ist häufiger und entsteht hämatogen. Während das Erregerspektrum der Frühendokarditis aus nosokomialen Keimen (Staphylokokken, Enterokokken, gramnegative Bakterien) besteht, überwiegen bei der Spätendokarditis Viridansstreptokokken. Die Letalität der Erkrankten beträgt 68-80 % in der Früh- und 36-53 % in der Spätform.¹

In dieser Untersuchung der Mosaic Bioprothese beträgt die Freiheitsrate von Prothesenendokarditis 98,92 % ± 1,07 % nach sieben Jahren. Abbildung 66 unterstreicht das sehr gute Abschneiden der Mosaic Bioprothese. Lediglich die Freestyle Klappe und die Mosaic Bioprothese in einer anderen Serie zeigen bessere Ergebnisse, die jedoch auf einem Untersuchungszeitraum von fünf bzw. drei Jahren beruhen.

¹ Hort W. Springer, Berlin 1999

Abbildung 66. Freiheit von Prothesenendokarditis ^{1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14}



5.2.6 Blutungsereignis

Die während der sieben Jahre Studiendauer aufgetretenen vier Fälle einer Blutung führen zu einer Freiheitsrate von $95,85\% \pm 2,03\%$. Dieses Ergebnis ist im Vergleich zu anderen Bioprothesen (siehe Abbildung 67) nicht zufriedenstellend. Alle Ereignisse traten innerhalb des ersten postoperativen Jahres auf. Ein Grund für diese Häufung mag der hohe Anteil an unter Antikoagulantien stehenden Patienten während dieses Zeitraums sein: Bei der *late*-Untersuchung erhielten noch 52,22 % der Patienten Marcumar[®] und 6,67 % Aspirin[®]. Ein

¹ Jasinski MJ et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;41:181-6

² Westaby S et al. Ann Thorac Surg 2000;70:785-91

³ Myken PSU et al. J Heart Valve Dis 1994;3:648-56

⁴ Glower DD et al. Ann Thorac Surg 1998;66:44-8

⁵ Aupart MR et al. Eur J Cardiothorac Surg 1994;8:277-80

⁶ Bortolotti U et al. J Am Coll Cardiol 1994;24:676-82

⁷ Gelsomino S et al. Ann Thorac Surg 2001;71:86-91

⁸ Mahoney CB et al. Circulation 1998;98(Suppl II):88-94

⁹ Pelletier LC et al. Ann Thorac Surg 1995;60:297-302

¹⁰ Lemieux MD et al. Ann Thorac Surg 1995;60:258-63

¹¹ Glower DD et al. Ann Thorac Surg 1998;66:44-8

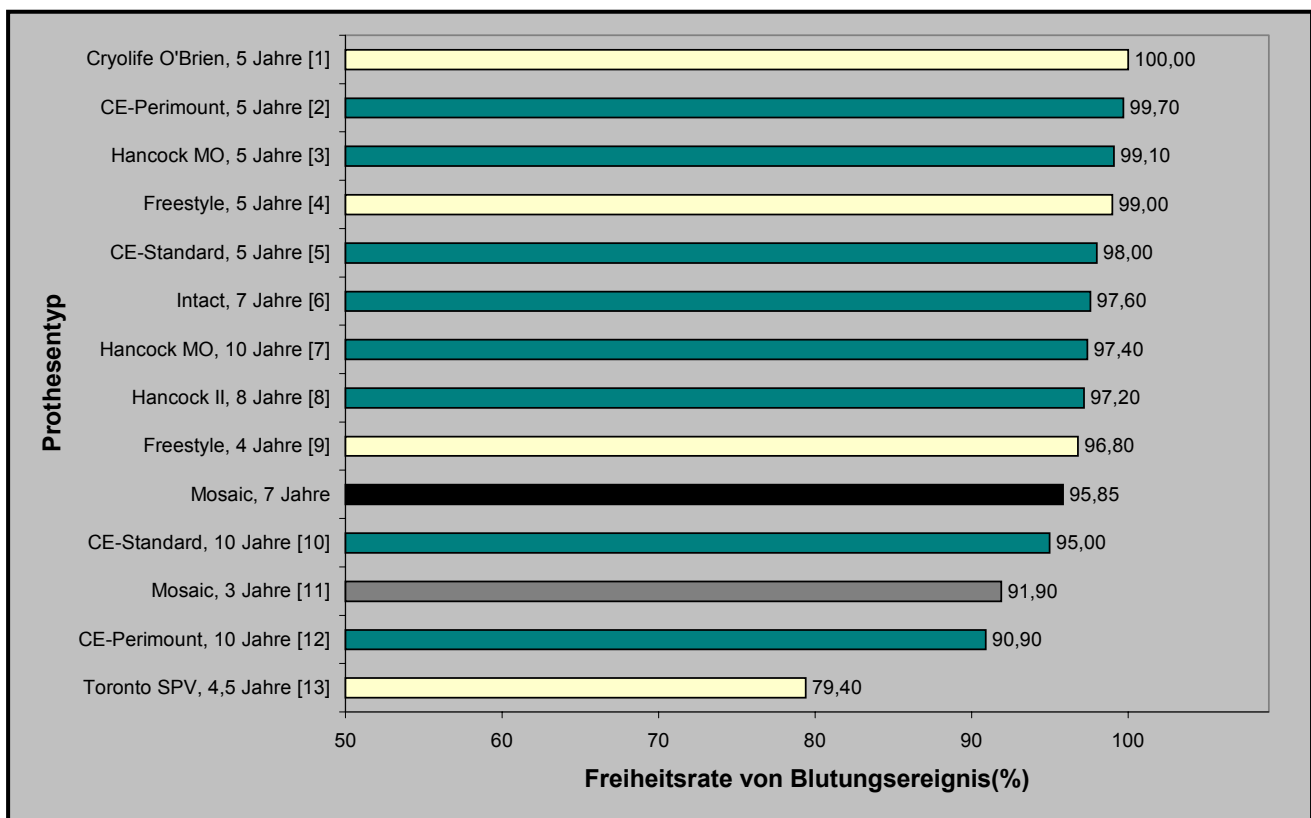
¹² Cosgrove D et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;110:651-62

¹³ Danton MH et al. J Heart Valve Dis 2000;9(5):644-52

¹⁴ DiSesa V et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1987;94:220-4

Jahr nach Implantation der Mosaic Bioprothese standen 22,62 % unter dem Einfluß von Marcumar®, 11,90 % von Aspirin® und 2,38 % von anderen gerinnungshemmenden Medikamenten. Auf der einen Seite rechtfertigen Vorhofflimmern oder eingeschränkte kardiale Funktion eine Fortführung der Antikoagulation. Andererseits sind sicherlich auch die mangelnde Aufklärung der Hausärzte und das ungenügende Bewußtsein der Patienten über den Zweck der Antikoagulation für die unnötige Fortsetzung der Medikation verantwortlich. Die Richtigkeit des Ergebnisses der Toronto SPV Prothese ist fraglich. Während Danton et al. im Abstract eine Freiheitsrate von 95,8 % ± 1,8 % nach 4,5 Jahren beschreiben, geht aus einem im Text abgebildeten Kaplan-Meier-Graphen eine Freiheitsrate von 79,4 % ± 4,6 % nach 4,5 Jahren hervor. Insgesamt traten in dieser Studie fünf Fälle einer signifikanten Blutung auf, so dass der Wert 79,4 % wahrscheinlich zu niedrig ist.

Abbildung 67. Freiheit von einem Blutungsereignis ^{1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13}



¹ Gelsomino S et al. Ann Thorac Surg 2001;71:86-91

² Pelletier LC et al. Ann Thorac Surg 1995;60:297-302

³ Mahoney CB et al. Circulation 1998;98(Suppl II):88-94

⁴ Westaby S et al. Ann Thorac Surg 2000;70:785-91

⁵ Glower DD et al. Ann Thorac Surg 1998;66:44-8

⁶ Lemieux MD et al. Ann Thorac Surg 1995;60:258-63

⁷ Mahoney CB et al. Circulation 1998;98(Suppl II):88-94

⁸ Bortolotti U et al. J Am Coll Cardiol 1994;24:676-82

⁹ Cartier PC et al. Ann Thorac Surg 1999;67:345-51

¹⁰ Glower DD et al. Ann Thorac Surg 1998;66:44-8

¹¹ Jasinski MJ et al. J Cardiovasc Surg 2000;41:181-6

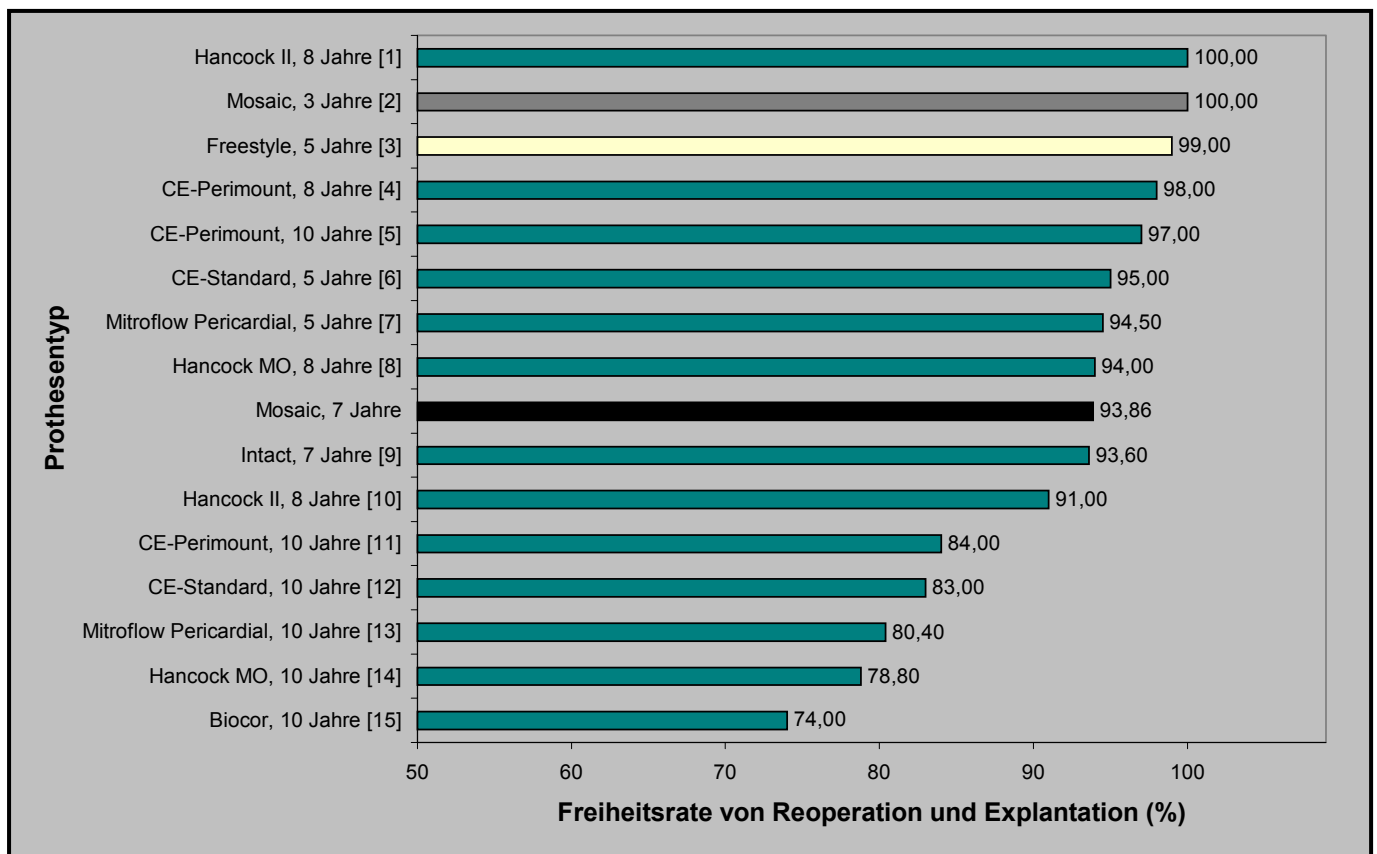
¹² Cosgrove D et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;110:651-62

¹³ Danton MH et al. J Heart Valve Dis 2000;9(5):644-52

5.2.7 Reoperation und Explantation

Während der sieben Jahre Beobachtungsdauer musste in vier Fällen eine Reoperation durchgeführt und die Mosaic Bioprothese durch eine mechanische Herzklappe ersetzt werden. Daraus ergibt sich eine Freiheitsrate von $93,86\% \pm 3,16\%$. Wie in Abbildung 68 dargestellt, wird dieses Ergebnis – in Relation zum Zeitraum – lediglich durch die Intact Bioprothese unterboten. Eine Grund für das schlechte Resultat mag in der geringen Patientenzahl zum Zeitpunkt des Auftretens des letzten Falles einer Reoperation, also im vierten Studienjahr, liegen. Dadurch sinkt die Freiheitsrate von $96,14\% \pm 2,26\%$ um $2,28\%$.

Abbildung 68. Freiheit von Reoperation und Explantation ^{1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15}

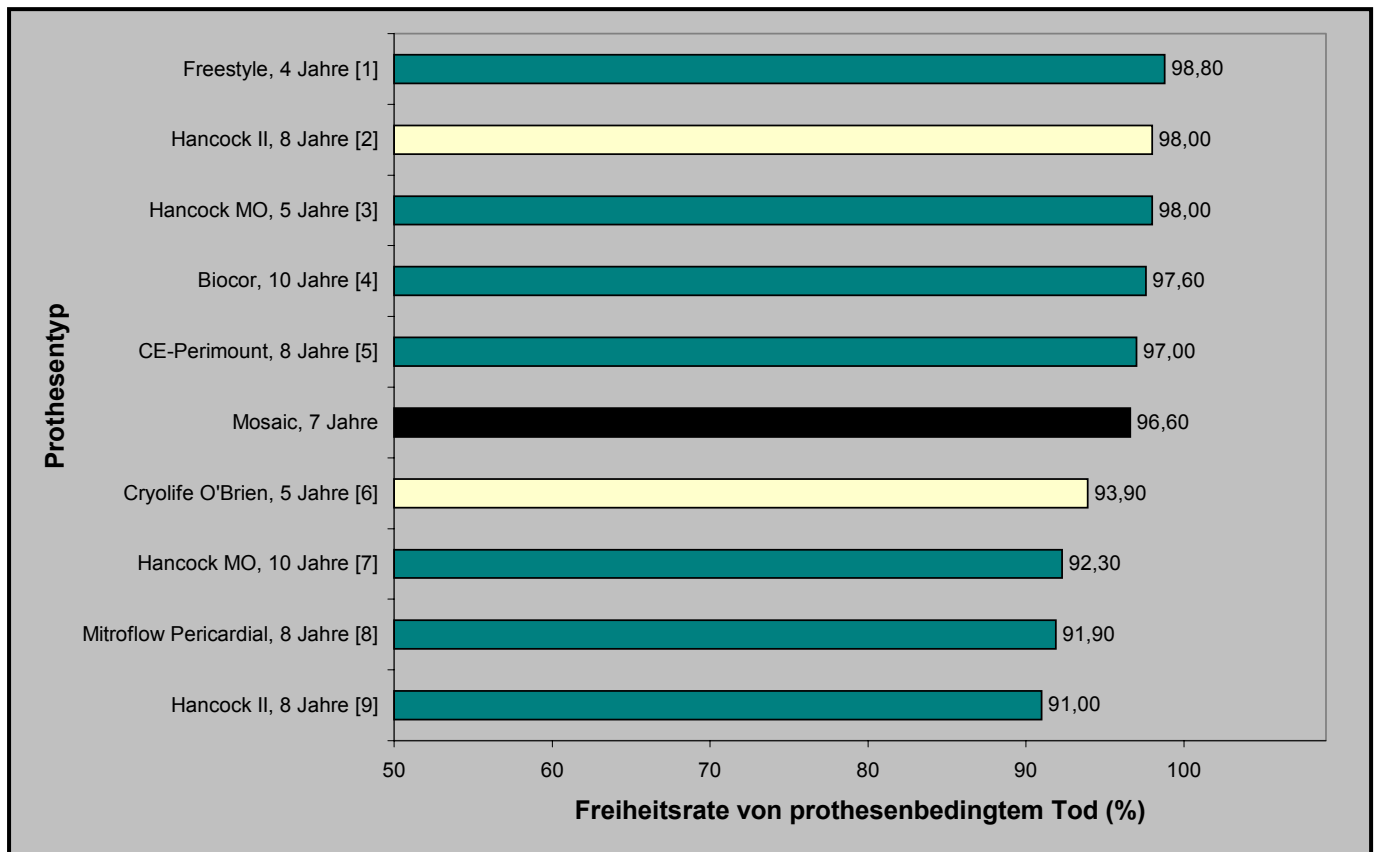


- ¹ Bortolotti U et al. J Am Coll Cardiol 1994;24:676-82
- ² Jasinski MJ et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;41:181-6
- ³ Westaby S et al. Ann Thorac Surg 2000;70:785-91
- ⁴ Aupart MR et al. Eur J Cardiothorac Surg 1994;8:277-80
- ⁵ Aupart MR et al. Ann Thorac Surg 1996;61:615-20
- ⁶ Glower DD et al. Ann Thorac Surg 1998;66:44-8
- ⁷ Pomar JL et al. Ann Thorac Surg 1995;60:305-10
- ⁸ DiSesa V et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1987;94:220-4
- ⁹ Lemieux MD et al. Ann Thorac Surg 1995;60:258-63
- ¹⁰ David TE et al. Ann Thorac Surg 1992;54:661-8
- ¹¹ Pelletier LC et al. Ann Thorac Surg 1995;60:297-302
- ¹² Glower DD et al. Ann Thorac Surg 1998;66:44-8
- ¹³ Pomar JL et al. Ann Thorac Surg 1998;66:S53-6
- ¹⁴ Mahoney CB et al. Circulation 1998;98(Suppl II):88-94
- ¹⁵ Myken PSU et al. J Heart Valve Dis 1994;3:648-56

5.2.8 Prothesenbedingter Tod

Zwei Patienten erlagen einem prothesenbedingten Tod. Nach sieben Jahren beträgt die Freiheitsrate $96,60\% \pm 2,54\%$. Dieses Resultat entspricht den Ergebnissen anderer biologischer Prothesen (siehe Abbildung 69).

Abbildung 69. Freiheit von prothesenbedingtem Tod ^{1 2 3 4 5 6 7 8 9}



¹ Cartier PC et al. Ann Thorac Surg 1999;67:345-51

² David TE et al. Ann Thorac Surg 1992;54:661-8

³ Mahoney CB et al. Circulation 1998;98(Suppl II):88-94

⁴ Myken PSU et al. J Heart Valve Dis 1994;3:648-56

⁵ Aupart MR et al. Eur J Cardiothorac Surg 1994;8:277-80

⁶ Gelsomino S et al. Ann Thorac Surg 2001;71:86-91

⁷ Mahoney CB et al. Circulation 1998;98(Suppl II):88-94

⁸ Pomar JL et al. Ann Thorac Surg 1995;60:305-10

⁹ Bortolotti U et al. J Am Coll Cardiol 1994;24:676-82

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die Mosaic Bioprothese ist eine gestentete porcine Herzklappe zur Implantation in Aorten- und Mitralposition. Bei ihrer Entwicklung wurden die Nulldruckfixierung mit Glutaraldehyd, die Antikalzifizierungsbehandlung mit α -Amino-Ölsäure und die Gestaltung eines profilarmen Stents kombiniert, um eine optimale Hämodynamik und eine langdauernde Haltbarkeit des Prothesenmaterials zu erreichen. Ziel dieser Untersuchung ist es, diese Eigenschaften in einer prospektiven, nicht-randomisierten Studie zu prüfen und mit den Ergebnissen anderer gebräuchlicher Bioprothesen zu vergleichen. Dazu wurden 100 Patienten (Durchschnittsalter: 73,37 Jahre) mit isoliertem Aortenklappenersatz über einen Zeitraum von sieben Jahren (Minimum: 0,01 Jahre, Maximum: 7,08 Jahre) begleitet und regelmäßig einer transthorakalen echokardiographischen Untersuchung unterzogen. Der Beobachtungsrahmen umfasst 383,07 Patientenjahre, das Follow-up ist für 100 % der teilnehmenden Patienten komplett.

Die transthorakale Echokardiographie ergibt ein Jahr nach Implantation der Mosaic Bioprothese mittlere systolische Druckgradienten von 15,25 mmHg (21 mm Klappe), 14,54 mmHg (23 mm), 12,66 mmHg (25 mm) und 12,98 mmHg (27 mm) und effektive Klappenöffnungsflächen von 1,36 cm² (21 mm), 1,68 cm² (23 mm), 1,76 cm² (25 mm) und 2,57 cm² (27 mm). Der Vergleich mit anderen gestenteten Bioprothesen beweist die ausgezeichnete hämodynamische Funktion der Mosaic Klappe. Besonders die Resultate der effektiven Klappenöffnungsfläche sind sehr gut, in der 23 mm- und 27 mm-Gruppe lediglich übertroffen durch stentlose Prothesen. Insgesamt entspricht die Mosaic Bioprothese in ihrer hämodynamischen Funktion den Leistungen der weitverbreiteten und langzeiterprobten Hancock Modified Orifice II und Carpentier-Edwards Perimount.

Nach Ersatz der stenosierten Aortenklappe durch die Mosaic Bioprothese und damit einhergehender Entlastung der linksventrikulären Druckarbeit, ist mit einer Regression der linksventrikulären Masse zu rechnen. Dieser Parameter wurde mittels transthorakaler Echokardiographie nach der Formel von Devereux bestimmt. Zwar lässt sich ein Jahr postoperativ für alle Klappengrößen ein Rückgang der linksventrikulären Masse und des linksventrikulären Massenindex feststellen, ein signifikantes Ergebnis im t-Test für verbundene Stichproben wird jedoch lediglich in der 21 mm- und 27 mm-Gruppe erzielt.

Neben der Hämodynamik und der linksventrikulären Massenänderung wurden die prothesenbedingten und nicht-prothesenbedingten Komplikationen während der sieben Jahre Beobachtungsdauer dokumentiert. Die Freiheitsraten von Thromboembolie (96,76 % \pm 1,84 %), Prothesenthrombosierung (97,19 % \pm 2,03 %), struktureller Prothesendysfunktion (96,57 % \pm 2,55 %), nichtstruktureller Prothesendysfunktion (98,21 % \pm 1,77 %), Prothesenendokarditis (98,92 % \pm 1,07 %), Blutungsereignissen (95,85 % \pm 2,03 %),

Reoperation und Explantation (93,86 % \pm 3,16 %) und prothesenbedingtem Tod (96,60 % \pm 2,54 %) wurden mit den Ergebnissen anderer biologischer Herzklappen verglichen. Während die Freiheitsraten von Blutungsereignissen sowie von einer Reoperation und Explantation vergleichsweise niedrig sind, entsprechen die Häufigkeiten der anderen genannten Komplikationen den Ergebnissen anderer gängiger Bioprothesen.

Insgesamt hat sich die Mosaic Bioprothese in Aortenposition während der ersten sieben postoperativen Jahre als zuverlässige, hämodynamisch günstige und mit niedriger klappenbedingter Komplikationsrate behaftete biologische Herzklappenprothese bewährt. Gerade die Haltbarkeit des Prothesenmaterials bzw. die Häufigkeit struktureller Klappendysfunktionen im Langzeitverlauf lassen sich jedoch nur durch eine Fortsetzung der Studie über zehn bis 15 Jahre beurteilen, da erst dann die kritische Phase hinsichtlich der Stabilität des glutaraldehydfixierten porcinen Materials und der potentiell dauerhaft antikalzifizierenden Kompetenz der α -Amino-Ölsäure beginnt.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Aupart MR, Neville P, Dreyfus X, Meurisse Y, Sirinelli A, Marchand M. The Carpentier-Edwards pericardial aortic valve: intermediate results in 420 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8:277-80
- 2 Aupart MR, Sirinelli AL, Diemont FF, Meurisse YA, Dreyfus XB, Marchand MA. The last generation of pericardial valves in the aortic position: ten-year follow-up in 589 patients. *Ann Thorac Surg* 1996;61:615-20
- 3 Bikkina M, Levy D, Evans JC, et al. Left ventricular mass and the risk of stroke in an elderly cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;272:33-6
- 4 Birkmeyer NJO, Birkmeyer JD, Tosteson ANA, Grunkemeier GL, Marrin CAS, O'Connor GT. Prosthetic valve type for patients undergoing aortic valve replacement: A decision analysis. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1946-52
- 5 Bortolotti U, Milano A, Mazzaro E, Thiene G, Talenti E, Casarotto L. Hancock II porcine bioprosthesis: excellent durability at intermediate-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:676-82
- 6 Bortolotti U, Milano A, Mazzucco A, et al. The Hancock II porcine bioprosthesis. A preliminary report. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:415-20
- 7 Broom N, Thomson EJ. Influence of fixation conditions on the performance of glutaraldehyde-treated porcine aortic valves: toward a more scientific basis. *Thorax* 1979;34:166-76
- 8 Byeth R, Quinn L, Landefeld C. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998;105:91-9
- 9 Carpentier A, Lemaigre G, Robert L, et al. Biological factors affecting long-term results of valvular heterografts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969;58:467
- 10 Cartier PC, Dumesnil JG, Métras J, et al. Clinical and hemodynamic performance of the Freestyle aortic root bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 1999;67:345-51
- 11 Chen W, Schoen FJ, Levy RJ. Mechanism of efficacy of 2-amino oleic acid for inhibition of calcification of glutaraldehyde-pretreated porcine bioprosthetic heart valves. *Circulation* 1994;90:323-9
- 12 Cheung DT, Nimni ME. Mechanism of cross-linking of proteins by glutaraldehyde, I: reaction of model compounds. *Connect Tissue Res* 1982;10:187-199

- 13 Classen M, Diehl V, Kochsiek K. Innere Medizin. Urban und Schwarzenberg, München 1998⁴
- 14 Cohn L, Collins J, Rizzo R, Adams D, Couper G, Aranki S. Twenty-Year Follow-up of the Hancock Modified Orifice Porcine Aortic Valve. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S30-4
- 15 Cosgrove DM, Lytle BW, Gill CC, et al. In vivo hemodynamic comparison of porcine and pericardial valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:358-68
- 16 Cosgrove DM, Lytle BW, Taylor P, et al. The Carpentier-Edwards pericardial aortic valve: ten-year results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:651-62
- 17 Craver JM, Weintraub WS, Jones EL, Guyton RA, Hatcher CR. Predictors of mortality, complications and length of stay in aortic valve replacement for aortic stenosis. *Circulation* 1988;78(Suppl I):85-90
- 18 Craver JM. CarboMedics prosthetic heart valve. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15(Suppl I):3-11
- 19 Danton MH, Sarsam MA, Byrne JG, Campbell NS, Jones JM, Campalani G. Clinical and hemodynamic performance of the Toronto SPV bioprosthesis. *J Heart Valve Dis* 2000;9:644-52
- 20 David TE, Armstrong S, Sun Z. Clinical and hemodynamic assessment of the Hancock II bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 1992;54:661-8
- 21 Del Rizzo DF, Abdoh A. Clinical and hemodynamic comparison of the Medtronic Freestyle and Toronto SPV stentless valves. *J Cardiac Surg* 1998;13:398-407
- 22 Denecke H, Reichart B, Muhr G. Spezielle chirurgische Therapie. Huber, Bern 1996¹¹
- 23 Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8
- 24 Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-8
- 25 DiSesa V, Allred E, Kowalkar W, Shemin R, Collins J, Cohn L. Performance of a fabricated trileaflet porcine bioprosthesis. Midterm follow-up of the Hancock modified orifice valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:220-4
- 26 Duarte IG, MacDonald MJ, Cooper WA, et al. In vivo hemodynamic, histologic, and antimineralization characteristics of the Mosaic bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2001;71:92-9

- 27 Dumesnil J, LeBlanc MH, Cartier P, et al. Hemodynamic features of the Freestyle aortic bioprosthesis compared with stented bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S130-3
- 28 Edmunds LH, Clark RE, Cohn LH, Grunkemeier GL, Miller CM, Weisel RD. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. *Ann Thorac Surg* 1996;62:932-5
- 29 Eichinger WB, Schütz A, Simmerl D, et al. The Mosaic bioprosthesis in the aortic position: hemodynamic performance after 2 years. *Ann Thorac Surg* 1998;66:126-9
- 30 Eriksson MJ, Brodin LA, Dellgren GN, Radegran K. Rest and exercise hemodynamics of an extended stentless aortic bioprosthesis. *J Heart Valve Dis* 1997;6:653-60
- 31 Fihn S, Callahan C, Martin D, McDonell M, Henikoff J, White R. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med* 1996;124:970-9
- 32 Gelsomino S, Frassani R, DaCol P, et al. The Cryolife O'Brien stentless porcine aortic bioprosthesis: 5-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 2001;71:86-91
- 33 Girardot JM. A method for retarding or preventing the calcification of a prosthesis implanted in a mammal. US Patent No. 4,976,733
- 34 Girardot MN, Girardot JM, Schoen FJ, et al. Development of the AOA process as antiminerallization treatment for bioprosthetic heart valves. *Trans Soc Biomater* 1993;16:266
- 35 Girardot MN, Girardot JM, Schoen FJ. Alpha amino oleic acid, a new compound, prevents calcification of bioprosthetic heart valves. *Trans Soc Biomater* 1991;14:114-6
- 36 Girardot MN, Girardot JM, Torrianni M. Alpha amino oleic acid (AOA) anticalcification effect on glutaraldehyde fixed heart valves: Shelf-life studies. In: Gabbay S, Frater RWM (eds) First ed. Austin, TX: Silent Partners, 1994:41-52
- 37 Girardot MN, Torrianni M, Girardot JM. Effect of AOA on glutaraldehyde fixed bioprosthetic heart valve cusps and walls: Binding and calcification studies. *Int J Artif Organs* 1994;17:76-82
- 38 Glower DD, Landolfo KP, Cheruvu S, et al. Determinants of 15-Year outcome with 1119 Standard Carpentier-Edwards porcine valves. *Ann Thorac Surg* 1998;66:44-8
- 39 Golomb G, Schoen FJ, Smith MS, Linden J, Dixon M, Levy RJ. The role of glutaraldehyde induced cross-links in calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprosthesis. *Am J Pathol* 1987;127:122-30

- 40 Gonzalez-Juanatey JR, Garcia-Acuna JM, Fernandez MV, et al. Influence of the size of aortic valve prostheses on hemodynamics and change in left ventricular mass: implications for the surgical management of aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:273-80
- 41 Gott JP, Girardot JM, Hall JD, et al. Refinement of the alpha amino oleic acid bioprosthetic valve anticalcification technique. *Ann Thorac Surg* 1997;64:50-58
- 42 Gott JP, Pan-Chih, Dorsey LMA et al. Calcification of porcine valves: a successful new method of antiminerallization. *Ann Thorac Surg* 1992;53:207-16
- 43 Grunkemeier GL, Bodnar E. Comparative assessment of bioprosthesis durability in the aortic position. *J Heart Valve Dis* 1995;4:49-55
- 44 Hall JD, Whitlark J, Horsley S, et al. Antiminerallization of bioprostheses: an improved amino oleic acid technique. *ASAIO Proc* 1993:24
- 45 He GW, Grunkemeier GL, Gately HL, Furnary AP, Starr A. Up to thirty year survival after aortic valve replacement in small aortic root. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1056-62
- 46 Henry WL, De Maria A, Gramiak R, et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee of Nomenclature and Standards in 2D-Echocardiography. *Circulation* 1980;62:212-5
- 47 Hoffmann A, Burckhard D. Patients at risk for cardiac death late after aortic valve replacement. *Am Heart J* 1990;120:1142-7
- 48 Horstkotte D, Loogen F, Bircks W. *Erworbene Herzklappenfehler*. Urban und Schwarzenberg. München. 1987
- 49 Hort W. *Pathologie des Endokard, der Kranzarterien und des Myokard*. Springer. Berlin 1999
- 50 <http://www.heart-surgeon.com>
- 51 Hüsler J, Zimmermann H. *Statistische Prinzipien für medizinische Projekte*. Huber. Bern 1996²
- 52 Hvass U, O'Brien M. The stentless Cryolife-O'Brien aortic porcine xenograft: a 5-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1998;66:134-8
- 53 Jamieson WRE, Lemieux M, Sullivan J, Munro AI, Métras J, Cartier P. Medtronic Intact porcine bioprosthesis: 10 years experience. *Ann Thorac Surg* 1998;66:118-21

- 54 Jamieson WRE, Tyers GF, Miyagishima RT, Germann E, Janusz MT, Ling H. Carpentier-Edwards porcine bioprosthesis. Comparison of standard and supra-annular prosthesis at 7 years. *Circulation* 1991;84(Suppl III):145-52
- 55 Jasinski MJ, Kadziola Z, Keal R, Sosnowski AW. Mosaic Medtronic bioprosthetic valve replacement. Clinical results and hemodynamical performance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;41:181-6
- 56 Jin XY, Zhang ZM, Gibson DG, Yacoub MH, Pepper JR. Effects of valve substitute on changes in left ventricular function and hypertrophy after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 1996;62:683-90
- 57 Jones EL, Craver JM, Morris DC, et al. Hemodynamic and clinical evaluation of the Hancock xenograft bioprosthesis of aortic valve replacement (with emphasis on management of the small aortic root). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;75:300-8
- 58 Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457
- 59 Khan SS, Siegel RJ, DeRobertis MA, et al. Regression of hypertrophy after Carpentier-Edwards pericardial aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2000;69:531-5
- 60 Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in men and women with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-52
- 61 Korn AH, Fairheller SH, Filachione EM. Glutaraldehyde: nature of the reagent. *J Mol Biol* 1972;65:525-29
- 62 Landefeld C, Beyth R. Anticoagulant-related bleeding. Clinical epidemiology, prediction and prevention. *Am J Med* 1993;95:315-28
- 63 Lemieux MD, Jamieson WRE, Landymore RW, et al. Medtronic Intact porcine bioprosthesis: Clinical performance to seven years. *Ann Thorac Surg* 1995;60:258-63
- 64 Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6
- 65 Levy RJ. Glutaraldehyde and the calcification mechanism of bioprosthetic heart valves. *J Heart Valve Dis* 1994;3:101-4

- 66 Liao Y, Cooper RS, McGee DL, Mensah GA, Ghali JK. The relative effects of left ventricular hypertrophy, coronary artery disease, and ventricular dysfunction on survival among black adults. *JAMA* 1995;273:1592-7
- 67 Lund O, Jensen FT. Functional status and left ventricular performance late after valve replacement for aortic stenosis. Relation to preoperative data. *Eur Heart J* 1988;9:1234-43
- 68 Mahoney CB, Miller DC, Khan SS, Hill JD, Cohn LH. Twenty year, three-institution evaluation of the Hancock Modified Orifice aortic valve durability. Comparison of actual and actuarial estimates. *Circulation* 1998;98(Suppl II):88-94
- 69 Manouguian S, Seybold-Epting W. Patch enlargement of the aortic valve ring by extending the aortic incision into the anterior mitral leaflet: new operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;78:402-12
- 70 Marrie TJ. Endocarditis of uncertain etiology. *Zentralbl Bakteriol* 1995;283:1-4
- 71 Medtronic Inc. Design rationale for the Mosaic Bioprosthesis. 1995
- 72 Mohr FW, Walther T, Baryalei M, et al. The Toronto SPV bioprosthesis: one-year results in 100 patients. *Ann Thorac Surg* 1995;60:171-5
- 73 Murakami T, Eishi K, Nakano S, et al. Aortic and mitral valve replacement with the Carpentier Edwards pericardial bioprosthesis: 10 year results. *J Heart Valve Dis* 1996;5:45-9
- 74 Myers DJ, Torrianni MW. Biocompatibility testing of stentless heart valves treated with 2-amino oleic acid, a new antimineralization treatment. *Int J Artif Org* 1993;16:453
- 75 Mykén PSU, Caidahl K, Larsson S, Berggren H. 10-year experience with the Biocor bioprosthesis in the aortic position. *J Heart Valve Dis* 1994;3:648-56
- 76 Natsuaki M, Itoh T, Tomita S, Naito K. Reversibility of cardiac dysfunction after valve replacement in elderly patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1634-8
- 77 Orsinelli DA, Aurigemma GP, Battista S, Krendel S, Gaasch WH. Left ventricular hypertrophy and mortality after aortic valve replacement for aortic stenosis. A high risk subgroup identified by preoperative relative wall thickness. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1679-83
- 78 Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study. *Lancet* 1996;348:423-8

- 79 Pelletier LC, Carrier M, Leclerc Y, Dyrda I. The Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis: clinical experience with 600 patients. *Ann Thorac Surg* 1995;60:297-302
- 80 Pelletier LC, Leclerc Y, Bonan R, Crepeau J, Dyrda I. Aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis: clinical and hemodynamic results. *J Cardiac Surg* 1988;3(Suppl):405-12
- 81 Pomar JL, Jamieson WRE, Pelletier LC, Gerein AN, Castella M, Brownlee RT. Mitroflow pericardial bioprosthesis: clinical performance to ten years. *Ann Thorac Surg* 1995;60:305-10
- 82 Rittenhouse E, Sauvage LR, Stamm SJ, Mansfield PB, Hall DG, Herndon PS. Radical enlargement of the aortic root and outflow tract to allow valve replacement. *Ann Thorac Surg* 1979;27:367-73
- 83 Rossiter SJ, Miller DC, Stinson EB, et al. Hemodynamic and clinical comparison of the Hancock modified orifice and standard orifice bioprostheses in the aortic position. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80:54-60
- 84 Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M-Mode standardization of the American Society of Echocardiography: Recommendations regarding quantitation in M-Mode echocardiography: results of survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-81
- 85 Schoen FJ, Hobson CE. Anatomic analysis of removed prosthetic heart valves: Causes of failure of 33 mechanical valves and 58 bioprostheses, 1980 to 1983. *Hum Pathol* 1985;16:549-59
- 86 Schoen FJ, Levy RL, Piehler HR. Pathological considerations in replacement cardiac valves. *Cardiovasc Pathol* 1992;1:29-52
- 87 Schoen FJ, Tsao JW, Levy RJ. Calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprosthesis: Implications for the mechanisms of bioprosthetic tissue mineralization. *Am J Pathol* 1986;123:134-145
- 88 Taniguchi KT, Nakano S, Kawashima Y, et al. Left ventricular ejection performance, wall stress, and contractile state in aortic regurgitation before and after aortic valve replacement. *Circulation* 1990;82:798-807
- 89 Thomson D, Jamieson WRE, Dumesnil J, et al. Medtronic Mosaic porcine bioprosthesis satisfactory early clinical performance. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:122-5

- 90 Vesley I, Lozon A, Talman E. Is zero-pressure fixation of bioprosthetic valves truly stress free? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:288-98
- 91 Vesley I. Analysis of the Medtronic Intact bioprosthesis valve. Effects of "zero-pressure" fixation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:90-9
- 92 Walther T, Falk V, Autschbach R, et al. Comparison of different anticalcification treatments for stentless bioprostheses. *Ann Thorac Surg* 1998;66:249-54
- 93 Walther T, Falk V, Diegeler A, et al. Effectiveness of different anticalcification treatments for stentless aortic bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47:23-5
- 94 Westaby S, Horton M, Jin XY, et al. Survival advantage of stentless aortic bioprostheses. *Ann Thorac Surg* 2000;70:785-91
- 95 Westaby S, Huysmans HA, David TE. Stentless aortic bioprosthesis: compelling data from the Second International Symposium. *Ann Thorac Surg* 1998;65:235-40
- 96 Wong SP, Legget ME, Greaves SC, Barratt-Boyes BG, Milsom FP, Raudkivi PJ. Early experience with the Mosaic bioprosthesis: a new generation porcine valve. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1846-50
- 97 Woodroof EA. Use of glutaraldehyde and formalaldehyde to process tissue heart valve. *J Bioeng* 1978;2:1-9
- 98 World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA* 1997;277:925-6
- 99 Yun KL, Sintek CF, Fletcher AD, et al. Aortic valve replacement with the Freestyle stentless bioprosthesis: five-year experience. *Circulation* 1999;100(Suppl II):17-23

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

	Seite
Abbildung 1. Die Medtronic Mosaic Bioprothese	3
Abbildung 2. Prinzip der <i>root pressure fixation</i>	5
Abbildung 3. Gewebeveränderung in Abhängigkeit von der Höhe des Fixierungsdruckes	6
Abbildung 4. Strukturformel der α -Amino-Ölsäure	7
Abbildung 5. Interaktion zwischen AOA und Glutaraldehyd	9
Abbildung 6. Exzision der nativen Aortenklappe	13
Abbildung 7. Bestimmung der Prothesengröße	13
Abbildung 8. Einnähen der Prothese	13
Abbildung 9. Relation des Innendurchmessers des Prothesengerüsts zum Durchmesser des Annulus	14
Abbildung 10. Supra-x-Position der Mosaic Bioprothese in Aortenposition	14
Abbildung 11. Linksparasternale Längsachse im B-Mode	20
Abbildung 12. Linksparasternale Querachse im B-Mode	21
Abbildung 13. Linksparasternale Querachse: Mitralklappenebene im B-Mode	21
Abbildung 14. Linksparasternale Querachse: Aortenklappenebene im B-Mode	22
Abbildung 15. Vier-Kammer-Blick im B-Mode	23
Abbildung 16. Veränderung von linksventrikulärer Masse und Massenindex: Alle Patienten	37
Abbildung 17. Veränderung von linksventrikulärer Masse und Massenindex: 21 mm-Gruppe	38
Abbildung 18. Veränderung von linksventrikulärer Masse und Massenindex: 27 mm-Gruppe	38
Abbildung 19. Veränderung der Belastbarkeit der Patienten gemäß NYHA-Klassifikation	39
Abbildung 20. Freiheit von Thromboembolie	41
Abbildung 21. Explantierte Mosaic Bioprothese mit Prothesenthrombosierung	42
Abbildung 22. Explantierte Mosaic Bioprothese mit Prothesenthrombosierung	42
Abbildung 23. Explantierte Mosaic Bioprothese mit Prothesenthrombosierung infolge Pannuswucherung: Einflusseite der Prothese	44
Abbildung 24. Explantierte Mosaic Bioprothese mit Prothesenthrombosierung infolge Pannuswucherung: Einflusseite der Prothese	44
Abbildung 25. Explantierte Mosaic Bioprothese mit Prothesenthrombosierung infolge Pannuswucherung: Einflusseite der Prothese	44
Abbildung 26. Explantierte Mosaic Bioprothese mit Prothesenthrombosierung infolge Pannuswucherung: Einflusseite der Prothese	44

	Seite
Abbildung 27. Explantierte Mosaic Bioprothese mit Prothesenthrombosierung infolge Pannuswucherung: Ausflusseite der Prothese	45
Abbildung 28. Explantierte Mosaic Bioprothese mit Prothesenthrombosierung infolge Pannuswucherung: Ausflusseite der Prothese	45
Abbildung 29. Explantierte Mosaic Bioprothese mit Prothesenthrombosierung infolge Pannuswucherung: Ausflusseite der Prothese	45
Abbildung 30. Explantierte Mosaic Bioprothese mit Prothesenthrombosierung infolge Pannuswucherung: Ausflusseite der Prothese	45
Abbildung 31. Freiheit von Prothesenthrombosierung	46
Abbildung 32. Explantierte Mosaic Bioprothese mit struktureller Prothesendysfunktion: Einflusseite der Prothese	47
Abbildung 33. Explantierte Mosaic Bioprothese mit struktureller Prothesendysfunktion: Einflusseite der Prothese	47
Abbildung 34. Explantierte Mosaic Bioprothese mit struktureller Prothesendysfunktion: Einflusseite der Prothese	47
Abbildung 35. Explantierte Mosaic Bioprothese mit struktureller Prothesendysfunktion: Einflusseite der Prothese	47
Abbildung 36. Explantierte Mosaic Bioprothese mit struktureller Prothesendysfunktion: Ausflusseite der Prothese	48
Abbildung 37. Explantierte Mosaic Bioprothese mit struktureller Prothesendysfunktion: Ausflusseite der Prothese	48
Abbildung 38. Explantierte Mosaic Bioprothese mit struktureller Prothesendysfunktion: Ausflusseite der Prothese	48
Abbildung 39. Explantierte Mosaic Bioprothese mit struktureller Prothesendysfunktion: Ausflusseite der Prothese	48
Abbildung 40. Explantierte Mosaic Bioprothese mit struktureller Prothesendysfunktion: Radiographie	49
Abbildung 41. Explantierte Mosaic Bioprothese mit struktureller Prothesendysfunktion: Radiographie	49
Abbildung 42. Explantierte Mosaic Bioprothese mit struktureller Prothesendysfunktion: Einflusseite der Prothese	50
Abbildung 43. Explantierte Mosaic Bioprothese mit struktureller Prothesendysfunktion: Einflusseite der Prothese	50
Abbildung 44. Explantierte Mosaic Bioprothese mit struktureller Prothesendysfunktion: Ausflusseite der Prothese	51

	Seite
Abbildung 45. Explantierte Mosaic Bioprothese mit struktureller Prothesendysfunktion: Ausflusseite der Prothese	51
Abbildung 46. Explantierte Mosaic Bioprothese mit struktureller Prothesendysfunktion: Ausflusseite der Prothese	51
Abbildung 47. Freiheit von struktureller Prothesendysfunktion	52
Abbildung 48. Freiheit von nicht-struktureller Prothesendysfunktion	53
Abbildung 49. Freiheit von Prothesenendokarditis	54
Abbildung 50. Freiheit von einem Blutungsereignis	55
Abbildung 51. Freiheit von Reoperation; Freiheit von Explantation	56
Abbildung 52. Freiheit von kongestiver Herzinsuffizienz	57
Abbildung 53. Überlebenskurve nach Kaplan-Meier	61
Abbildung 54. Korrelation zwischen Körperoberfläche und Klappengröße	63
Abbildung 55. Vergleich der mittleren systolischen Druckgradienten von biologischen Herzklappen der Größe 21 mm	67
Abbildung 56. Vergleich der effektiven Klappenöffnungsfläche von biologischen Herzklappen der Größe 21 mm	68
Abbildung 57. Vergleich des mittleren systolischen Druckgradienten von biologischen Herzklappen der Größe 23 mm	70
Abbildung 58. Vergleich der effektiven Klappenöffnungsfläche von biologischen Herzklappen der Größe 23 mm	71
Abbildung 59. Vergleich des mittleren systolischen Druckgradienten von biologischen Herzklappen der Größe 25 mm	73
Abbildung 60. Vergleich der effektiven Klappenöffnungsfläche von biologischen Herzklappen der Größe 25 mm	74
Abbildung 61. Vergleich des mittleren systolischen Druckgradienten von biologischen Herzklappen der Größe 27 mm	76
Abbildung 62. Vergleich der effektiven Klappenöffnungsfläche von biologischen Herzklappen der Größe 27 mm	77
Abbildung 63. Freiheit von Thromboembolie	80
Abbildung 64. Freiheit von struktureller Prothesendysfunktion	84
Abbildung 65. Freiheit von nicht-struktureller Klappendysfunktion	85
Abbildung 66. Freiheit von Prothesenendokarditis	87
Abbildung 67. Freiheit von einem Blutungsereignis	88
Abbildung 68. Freiheit von Reoperation und Explantation	89
Abbildung 69. Freiheit von prothesenbedingtem Tod	90

9 TABELLENVERZEICHNIS

	Seite
Tabelle 1. Maße der verschiedenen Klappenmodelle	4
Tabelle 2. Untersuchungen des antimineralischen Effekts von AOA	10
Tabelle 3. Belastbarkeit nach Einteilung der New York Heart Association (NYHA)	18
Tabelle 4. Präoperative Daten	32
Tabelle 5. Risikofaktoren und Vorerkrankungen	33
Tabelle 6. Präoperative Ergebnisse der Linksherzkatheteruntersuchung	33
Tabelle 7. Operative Daten	34
Tabelle 8. Mittlerer systolischer Druckgradient und effektive Klappenöffnungsfläche	35
Tabelle 9. Protheseninsuffizienz	36
Tabelle 10. Nicht-prothesenbedingte Komplikationen	58
Tabelle 11. Echokardiographische Daten der 1-Jahres-Untersuchung	62

10 ANHANG

10.1 ANHANG A

Formular:

Einwilligung des Patienten in die Teilnahme an der Studie der Medtronic Mosaic Bioprothese

Einwilligung des Patienten
in die Teilnahme an der Studie der
Medtronic Mosaic Bioprothese

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, als Patient an der klinischen Untersuchung der Mosaic Bioprothese teilzunehmen. Ich weiß, dass ich diese Einwilligung jederzeit widerrufen kann. Ich verstehe auch, dass, gesetzt den Fall, ich breche die Teilnahme an der Studie ab, dies nicht die Behandlung und Sorge des behandelnden Arztes beeinflussen wird.

Der verantwortliche Arzt hat mich entsprechend der Informationsbroschüre für Patienten über die Notwendigkeit, das Ziel, die therapeutischen Vorzüge und die möglichen Risiken der klinischen Studie informiert. Alle Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich willige ein, dass meine medizinischen Daten durch den Auftraggeber der Studie und/oder die Kontrollbevollmächtigten für wissenschaftliche Zwecke entsprechend den Grundsätzen des Datenschutzes eingesehen werden dürfen. Ich verstehe, dass alle Informationen vertraulich und anonym behandelt werden.

Patient(in): _____

Arzt/Ärztin: _____

Klinik: _____

Datum: _____

Unterschrift des Patienten oder eines Bevollmächtigten

10.2 ANHANG B

Formulare:

- Dokumentation der präoperativen Daten
 - Dokumentation der operativen Daten
- Dokumentation der frühen postoperativen Daten
- Dokumentation der späten postoperativen Daten

<input type="checkbox"/> Krebsleiden: <input type="checkbox"/> Endokarditis <input type="checkbox"/> Transiente Ischämische Attacke <input type="checkbox"/> Apoplektischer Insult (Datum:) <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Thromboembolisch <input type="checkbox"/> Hämorrhagisch <input type="checkbox"/> Unbestimmt 	<input type="checkbox"/> Carotisstenose <input type="checkbox"/> Chronisch obstruktive Lungenerkrankung <input type="checkbox"/> Adipositas <input type="checkbox"/> Infektion: <input type="checkbox"/> Lupus erythematodes <input type="checkbox"/> Sonstiges:
---	---

4. Klappenvitium					
Stenose		Aortenklappe	Mitralklappe	Trikuspidalklappe	Pulmonalklappe
	Grad 1				
	Grad 2				
	Grad 3				
	Grad 4				
Insuffizienz		Aortenklappe	Mitralklappe	Trikuspidalklappe	Pulmonalklappe
	Grad 1				
	Grad 2				
	Grad 3				
	Grad 4				

5. Präoperatives Labor			Datum der Blutentnahme:
Parameter	Wert	Einheit	Referenzbereich
Leukozyten		10 ⁹ /l	4 – 10 × 10 ⁹ /l
Erythrozyten		10 ¹² /l	4,5 – 6,3 × 10 ¹² /l
Hämoglobin		g/dl	m: 14 – 18 g/dl, w: 12 – 16 g/dl
Hämatokrit		%	m: 42 – 52 %, w: 37 – 47 %
Retikulozyten		1/1000Erys	7 – 15 pro 1000 Erythrozyten
Haptoglobin		mg/dl	50 – 320 mg/dl
Serum LDH		U/l	80 – 240 U/l

Operative Daten

Nach- und Vorname des Patienten	Datum der Operation

1. Information über die Studienprothese

Typ	Klappengröße	Seriennummer
<input type="checkbox"/> Aortenklappe	mm	

2. Begleiteingriffe

<input type="checkbox"/> Aortokoronarer Bypass:fach Bypass <input type="checkbox"/> mit Arteria mammaria interna <input type="checkbox"/> Ersatz / Reparatur der Aorta ascendens <input type="checkbox"/> Annuloplastik <input type="checkbox"/> aortal <input type="checkbox"/> trikuspidal <input type="checkbox"/> mitral <input type="checkbox"/> pulmonal <input type="checkbox"/> Reparatur einer Klappe <input type="checkbox"/> aortal <input type="checkbox"/> trikuspidal <input type="checkbox"/> mitral <input type="checkbox"/> pulmonal <input type="checkbox"/> Reparatur eines Ventrikulaneurysmas	<input type="checkbox"/> Vergrößerung der Aortenwurzel <input type="checkbox"/> Myotomie / Myektomie <input type="checkbox"/> Reparatur eines Ventrikelseptumdefekts <input type="checkbox"/> Ligatur des linksatrialen Herzohres <input type="checkbox"/> Entfernung von intraatrialen Gerinnseln <input type="checkbox"/> Implantation eines Herzschrittmachers <input type="checkbox"/> intraaortale Ballonierung <input type="checkbox"/> Sonstiges:
--	---

3. Explantierte Klappe

<input type="checkbox"/> nativ <input type="checkbox"/> homolog <input type="checkbox"/> biologisch <input type="checkbox"/> mechanisch <input type="checkbox"/> Sonstiges:

4. Ätiologie der explantierten Klappe

<input type="checkbox"/> angeborene Abnormalität <input type="checkbox"/> rheumatisches Fieber <input type="checkbox"/> angeborene bikuspidale Verkalkung <input type="checkbox"/> myxomatöse Degeneration <input type="checkbox"/> Endokarditis <input type="checkbox"/> aktiv <input type="checkbox"/> geheilt <input type="checkbox"/> Sonstiges:	<input type="checkbox"/> rupturierte Sehnenfäden <input type="checkbox"/> ischämische Papillarmuskeldysfunktion <input type="checkbox"/> Marfansyndrom <input type="checkbox"/> Prothesendysfunktion <input type="checkbox"/> fehlgeschlagene Reparatur
---	---

5. Zustand der explantierten Klappe

<input type="checkbox"/> verkalkt <input type="checkbox"/> fibrosiert <input type="checkbox"/> perforiert <input type="checkbox"/> Sonstiges:	<input type="checkbox"/> rupturiert <input type="checkbox"/> vegetiert <input type="checkbox"/> verdickt	<input type="checkbox"/> angeborener Fehler <input type="checkbox"/> prolapiert <input type="checkbox"/> Fusion der Kommissuren
--	--	---

6. Zustand des Annulus

<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> verkalkt <input type="checkbox"/> fibrotisch <input type="checkbox"/> dilatiert <input type="checkbox"/> bröckelig <input type="checkbox"/> abszediert <input type="checkbox"/> Sonstiges:
--

7. Kommentare zur Implantation der Prothese

Gab es irgendwelche Schwierigkeiten oder ungewohnte Umstände bei der Verwendung der Mosaic Bioprothese? ja nein

- Obstruktion der Koronarostien
- Kompression / Obstruktion des anliegenden Gewebes
- Steifheit des Stents
- Schwierigkeiten beim Bestimmen der Klappengröße
- Sonstiges:

8. Aortenabklemmzeit:

min

9. Intraoperative Komplikationen

- keine
- Hypotension
- Hypertension
- Exzessive Blutung
- Herzbeutelamponade
- Herzstillstand
- Kommentar:
- Schwierigkeiten beim Restart des Rhythmus
- Schwierigkeiten beim Abgehen von der EKZ
- Ventrikelperforation
- Explantation der Studienprothese
- Intraoperativer Tod
- Sonstiges:

10. Sonstige Information

- OP-Bericht beigefügt

Frühe postoperative Daten

1. Demographische Angaben

Nach- und Vorname des Patienten	Datum der Operation	Datum der Untersuchung

2. Herzrhythmus

Sinus
 Vorhofflimmern
 Herzblock: Typ: _____
 Schrittmacher

3. Antikoagulatorische Therapie

keine Dipyridamol Aspirin
 Marcumar Heparin Sonstiges: _____
 Grund für die Therapie: _____

4. Gerinnungsstatus

Test	Wert	Einheit	Referenzbereich
International Normalized Ratio (INR)			0,9 – 1,3
Thromboplastinzeit (Quick-Test)		%	70 – 125%
Partielle Thromboplastinzeit (PTT)		sec	25 – 38sec

5. Sonstige Information

Postoperative Komplikationen vor Entlassung aus der Klinik
 Echokardiographie-Bericht beigefügt
 Entlassungsbrief beigefügt

Datum der Entlassung: _____

Späte postoperative Daten

1. Demographische Angaben

Nach- und Vorname des Patienten	Datum der Operation	Datum der Untersuchung

2. Zeitpunkt der Untersuchung

- 3 - 6 Monate postoperativ
 Jahr(e) postoperativ

3. Herzrhythmus

- Sinus Vorhofflimmern Herzblock: Typ: _____ Schrittmacher

4. NYHA-Klassifikation

- Klasse I Klasse II Klasse III Klasse IV nicht beurteilbar:

5. Komplikationen

- keine
 Beschreibung:

6. Antithromboembolische Therapie

	Wie bei der letzten Untersuchung	Beginn am: (Datum)	Beendigung am: (Datum)
Keine			
Marcumar			
Dipyridamol			
Aspirin			
Sonstiges			

Grund für die Therapie:

7. Gerinnungsstatus

Test	Wert	Einheit	Referenzbereich
International Normalized Ratio (INR)			0,9 – 1,3
Thromboplastinzeit (Quick-Test)		%	70 – 125%
Partielle Thromboplastinzeit (PTT)		sec	25 – 38sec

8. Labor

Parameter	Wert	Einheit	Referenzbereich
Leukozyten		10 ⁹ /l	4 – 10 × 10 ⁹ /l
Erythrozyten		10 ¹² /l	4,5 – 6,3 × 10 ¹² /l
Hämoglobin		g/dl	m: 14 – 18 g/dl, w: 12 – 16 g/dl
Hämatokrit		%	m: 42 – 52 %, w: 37 – 47 %
Retikulozyten		1/1000Erys	7 – 15 pro 1000 Erythrozyten
Haptoglobin		mg/dl	50 – 320 mg/dl
Serum LDH		U/l	80 – 240 U/l

Prothesenbedingte Hämolyse: ja nein ungewiß

10.3 ANHANG C

Formulare:

- Dokumentation der Ergebnisse der präoperativen echokardiographischen Untersuchung
- Dokumentation der Ergebnisse der postoperativen echokardiographischen Untersuchung

Präoperative Echokardiographie

1. Demographische Angaben

Nach- und Vorname des Patienten		Datum der Untersuchung	
Größe:	cm	Gewicht:	kg
		KOF:	m ²

2. Herzrhythmus

Sinus
 Vorhofflimmern
 Herzblock: Typ: _____
 Schrittmacher

3. Information über die Aortenklappe

abnormale Klappenbewegung
 abnormale Echosignale (Thrombus / Vegetation)
 abnormale Klappendicke
 abnormales Klappenbett (Ringabszeß / Pseudoaneurysma)

LVOT Durchmesser:	cm	Aortendurchmesser (Sinusebene):	mm
LVOT TVI:	cm	Aortendurchmesser (3cm oberhalb der Sinusebene):	mm

4. Doppler-Gradienten

Position	Vmax (m/sec)	Peak (mmHg)	Mean (mmHg)
Aortenklappe			
Mitralklappe			
Trikuspidalklappe			
Pulmonalklappe			

5. Präoperative Echokardiographie

Insuffizienz		Aortenklappe	Mitralklappe	Trikuspidalklappe	Pulmonalklappe
	Grad 1				
	Grad 2				
	Grad 3				
	Grad 4				
	zentral				
	paravalvulär				
	beides				
	unbestimmt				

Herzminutenvolumen: _____ l/min
 HZV Index: _____ l/min/m²

Abnormale Bewegung des linken Venrikels:

keine
 Akinese: _____
 Dyskinese: _____
 Hypokinese: _____

Hypertrophie:

keine
 linker Vorhof
 linker Ventrikel
 rechter Vorhof
 rechter Ventrikel

6. 2D / M-Mode Information

Septum (diastolisch):	mm	Linker Ventrikel (diastolisch):	mm
Hinterwand (diastolisch):	mm	Linker Ventrikel (systolisch):	mm
		Linker Vorhof:	mm

Postoperative Echokardiographie

1. Demographische Angaben

Nach- und Vorname des Patienten		Datum der Operation	Klappen- größe	Datum der Untersuchung
			mm	
Größe: cm	Gewicht: kg	KOF: m ²	Blutdruck: mmHg	

2. Herzrhythmus

Sinus
 Vorhofflimmern
 Herzblock: Typ: _____
 Schrittmacher

3. Grund für die Echokardiographie

<input type="checkbox"/> Entlassung aus Klinik (oder innerhalb von 30 Tagen) <input type="checkbox"/> 3-6 Monate postoperativ <input type="checkbox"/> _____ Jahr(e) postoperativ	<input type="checkbox"/> Komplikation: <input type="checkbox"/> prothesenbedingt <input type="checkbox"/> nicht-prothesenbedingt <input type="checkbox"/> Sonstiges: _____
---	---

4. 2D / M-Mode Information der Aortenklappe

<input type="checkbox"/> Prothese erscheint normal <input type="checkbox"/> abnormale Segeldicke <input type="checkbox"/> Taschenverkalkung <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> 1/3 <input type="checkbox"/> 2/3 <input type="checkbox"/> 3/3 <input type="checkbox"/> abnormales Klappenbett (Ringabszeß / Pseudoaneurysma)	<input type="checkbox"/> reduzierte Klappenöffnung <input type="checkbox"/> Klappenprolaps <input type="checkbox"/> Klappenperforation <input type="checkbox"/> abnormale Echos (Thrombus / Vegetation)
--	--

5. Hämodynamische Eigenschaften der Aortenklappe

Nahringdurchmesser: cm	Herzfrequenz: 1/min
LVOT Durchmesser: cm	Herzminutenvolumen: l/min
LVOT Velocity: m/sec	HZV Index: l/min/m ²
LVOT TVI: cm	Klappenöffnungsfläche: cm ²
Schlagvolumen: ml	Mittlerer systolischer Gradient: mmHg
Valve Velocity (peak): m/sec	Time-to-Peak Velocity: msec
Valve TVI: cm	LVET: msec

6. Doppleruntersuchung der Aorteninsuffizienz

keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	zentral	para- valvulär	beides	unbe- stimmt

7. Messungen der Aortenwurzel

Sinusebene mm	Aorta ascendens mm
Sinotubuläre Verbindung mm	Aneurysma falsum <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

8. Information über die anderen Klappen

	Insuffizienz					Klappen- öffnungsfläche	Mittlerer Druckgradient
	keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4		
Mitral							
Trikuspidal							
Pulmonal							

9. 2D / M-Mode Information

Septum (diastolisch):	mm	Linker Ventrikel (diastolisch):	mm
Hinterwand (diastolisch):	mm	Linker Ventrikel (systolisch):	mm
Auswurfraction:	%	Linker Vorhof:	mm
Linksventrikuläre Masse:	g	LV Massenindex:	g/m ²

Perikarderguss:

- | | | |
|--------------------------------|--|---|
| <input type="checkbox"/> klein | <input type="checkbox"/> Anzeichen für Tamponade | <input type="checkbox"/> apikaler Thrombus |
| <input type="checkbox"/> mäßig | <input type="checkbox"/> abnormale Wandbewegung | <input type="checkbox"/> linksatrialer Thrombus |
| <input type="checkbox"/> groß | | |

10. Zusammenfassung der Echo-Untersuchung der Mosaic Bioprothese

- Normal funktionierende Prothese
- Signifikante Insuffizienz
- Sonstiges:

10.4 ANHANG D

Formulare:

Dokumentation der prothesenbedingten und nicht-prothesenbedingten Komplikationen:

- Thromboembolie
- Strukturelle und nichtstrukturelle Klappendysfunktion
 - Prothesenendokarditis
 - Blutungsereignis
 - Reoperation
 - Tod des Patienten
- Hämodynamische Prothesendysfunktion
 - Kongestive Herzinsuffizienz
- Nicht-prothesenbedingte Komplikation
 - Nicht-prothesenbedingte Operation
- Sonstige prothesenbedingte und nicht-prothesenbedingte Komplikationen

Thromboembolie

Nach- und Vorname des Patienten	Datum der Operation	Datum der Komplikation

1. Lokalisation der Thromboembolie

- Zerebrovaskulär
 - TIA = Transiente Ischämische Attacke (1 Minute – 24 Std.)
 - PRIND = Prolongiertes Ischämisches Neurologisches Defizit (24 Std. – 3 Wochen)
 - Apoplektischer Insult (> 3 Wochen)
 - Zerebrale Massenblutung
- Kardiovaskulär (bei nicht bekannter koronarer Herzerkrankung)
- Thrombosierte Bioprothese (Lokalisation: _____)
- Periphere arterielle Embolie
- Sonstiges:

2. Beschreibung des Zwischenfalls

3. Antithromboembolische Therapie vor dem Zwischenfall

- keine Marcumar Dipyridamol Heparin Aspirin Sonstiges:

4. Herzrhythmus

- Sinus VHF Herzblock: Typ: _____ Schrittmacher

5. Diagnosestellung

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Neurologische Untersuchung
<input type="checkbox"/> Echokardiogramm
<input type="checkbox"/> Herzkatheter
<input type="checkbox"/> Elektrokardiogramm | <input type="checkbox"/> Angiographie der Zerebralgefäße
<input type="checkbox"/> Computertomographie
<input type="checkbox"/> Magnetresonanztomographie
<input type="checkbox"/> Sonstiges: |
|---|---|

6. Gerinnungsstatus

Test	Wert	Einheit	Referenzbereich
International Normalized Ratio (INR)			0,9 – 1,3
Thromboplastinzeit (Quick-Test)		%	70 – 125%
Partielle Thromboplastinzeit (PTT)		sec	25 – 38sec

7. Behandlung

- Antithromboembolische Medikation:
- Ersetzen der Bioprothese
- Sonstiges:

8. Ergebnis der Behandlung

- Rückbildung: vollständig teilweise:
- Sonstiges:

Klappendysfunktion

Nach- und Vorname des Patienten	Datum der Operation	Datum der Komplikation

A. Strukturelle Klappendysfunktion

- | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Perforation | <input type="checkbox"/> Riss | <input type="checkbox"/> Abschürfung |
| <input type="checkbox"/> Verkalkung | <input type="checkbox"/> Versteifung | <input type="checkbox"/> Verdünnung |
| <input type="checkbox"/> Verdickung | <input type="checkbox"/> Dehnung | <input type="checkbox"/> Sonstiges: |

B. Nichtstrukturelle Klappendysfunktion

- Pannus-Gewebe
- Paravalvuläres Leck: Lokalisation:
 Grad: mäßig mäßig - schwer schwer
 Folge von: Endokarditis Sonstiges:
- Missverhältnis zwischen Patient und Prothese
- Missverhältnis zwischen Größe der Bioprothese und Körperoberfläche (KOF)
 - Missverhältnis zwischen Größe der Bioprothese und Annulusgröße
 - Sonstiges Missverhältnis:
- Folge des Missverhältnisses: Aortenstenose
 Aorteninsuffizienz
- Hämolytische Anämie (siehe C)

1. Diagnosestellung

- | | | |
|--|--------------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Echokardiographie | <input type="checkbox"/> Reoperation | <input type="checkbox"/> Sonstiges: |
| <input type="checkbox"/> Herzkatheter | <input type="checkbox"/> Autopsie | |

2. Behandlung

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> keine Behandlung nötig | <input type="checkbox"/> Ersetzen der Klappe |
| <input type="checkbox"/> Reparatur der Klappe | <input type="checkbox"/> Sonstiges: |

C. Hämolytische Anämie

1. Ursache

- Primär
- Sekundär infolge paravalvulärem Leck
- Sekundär infolge:

2. Diagnosestellung

Erythrozyten:	$10^{12}/l$	Haptoglobin:	mg/dl
Hämoglobin:	g/dl	Retikulozyten:	$1/10^3$ Erys
Hämatokrit:	%	LDH:	U/l
<input type="checkbox"/> Sonstige Tests:			

3. Behandlung

- | | | |
|--|---|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Eisensubstitution | <input type="checkbox"/> Reparatur der Klappe | <input type="checkbox"/> Sonstiges: |
| <input type="checkbox"/> Transfusionen | <input type="checkbox"/> Ersetzen der Klappe | |

4. NYHA-Klassifikation

- | | | | | |
|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Klasse I | <input type="checkbox"/> Klasse II | <input type="checkbox"/> Klasse III | <input type="checkbox"/> Klasse IV | <input type="checkbox"/> nicht beurteilbar: |
|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|---|

Prothesenendokarditis

Nach- und Vorname des Patienten	Datum der Operation	Datum der Komplikation

1. Symptome

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Fieber
<input type="checkbox"/> neue oder veränderte Herzgeräusche
<input type="checkbox"/> Splenomegalie
<input type="checkbox"/> Anämie <input type="checkbox"/> BSG ↑ <input type="checkbox"/> Leukozytose | <input type="checkbox"/> Embolie durch die Vegetation
<input type="checkbox"/> Niere <input type="checkbox"/> Auge
<input type="checkbox"/> Gehirn <input type="checkbox"/> Peripherie
<input type="checkbox"/> Myokard <input type="checkbox"/> Sonstiges |
|---|---|

2. Diagnosestellung

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Blutkulturen
<input type="checkbox"/> negativ <input type="checkbox"/> positiv (Erreger:)
<input type="checkbox"/> Histopathologie
<input type="checkbox"/> Reoperation <input type="checkbox"/> Autopsie | <input type="checkbox"/> Echokardiographie
<input type="checkbox"/> Herzkatheter
<input type="checkbox"/> Sonstiges:
<input type="checkbox"/> kein evidenter Nachweis |
|---|--|

3. Risikofaktoren

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> transösophageale Echokardiographie
<input type="checkbox"/> Endokarditisprophylaxe betrieben
<input type="checkbox"/> Zahnarztbesuch
<input type="checkbox"/> Endokarditisprophylaxe betrieben
<input type="checkbox"/> i.v. Drogenabusus | <input type="checkbox"/> Infektion vor kurzem
Lokalisation:
Erreger:
<input type="checkbox"/> Sonstiges: |
|--|---|

4. Behandlung

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Antibiose:
<input type="checkbox"/> Krankenhausaufenthalt:
<input type="checkbox"/> Sonstiges: | <input type="checkbox"/> Reparatur der Prothese
<input type="checkbox"/> Ersetzen der Prothese |
|---|---|

Blutungereignis

Nach- und Vorname des Patienten	Datum der Operation	Datum der Komplikation

1. Lokalisation der Blutung

<input type="checkbox"/> zerebral <input type="checkbox"/> kardial <input type="checkbox"/> gastrointestinal	<input type="checkbox"/> urogenital <input type="checkbox"/> okular <input type="checkbox"/> Sonstiges:
--	---

2. Beschreibung

--

3. Diagnosestellung

<input type="checkbox"/> klinische Untersuchung <input type="checkbox"/> Ultraschall	<input type="checkbox"/> Computertomographie <input type="checkbox"/> Magnetresonanztomographie	<input type="checkbox"/> Sonstiges:
---	--	-------------------------------------

4. Antithromboembolische Therapie vor dem Zwischenfall

<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Marcumar <input type="checkbox"/> Dipyridamol <input type="checkbox"/> Heparin <input type="checkbox"/> Aspirin <input type="checkbox"/> Sonstiges:

5. Gerinnungsstatus

Test	Wert	Einheit	Referenzbereich
International Normalized Ratio (INR)			0,9 – 1,3
Thromboplastinzeit (Quick-Test)		%	70 – 125%
Partielle Thromboplastinzeit (PTT)		sec	25 – 38sec

6. Therapie

<input type="checkbox"/> Transfusion: Anzahl: <input type="checkbox"/> Medikation: <input type="checkbox"/> Sonstiges:	<input type="checkbox"/> Operation: <input type="checkbox"/> Krankenhausaufenthalt:
---	--

Reoperation

Nach- und Vorname des Patienten	Datum der Operation	Datum der Reoperation

1. Ursachen der Reoperation

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Prothesenstenose
<input type="checkbox"/> Protheseninsuffizienz
<input type="checkbox"/> paravalvulär <input type="checkbox"/> transvalvulär | <input type="checkbox"/> prophylaktisches Ersetzen der Prothese
<input type="checkbox"/> Sonstiges: |
|---|--|

2. Operatives Vorgehen

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Reparatur der Prothese | <input type="checkbox"/> Ersetzen der Prothese |
| Beschreibung: | |

3. Ersatzklappe

- | | |
|--|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> mechanisch <input type="checkbox"/> biologisch <input type="checkbox"/> homolog | Größe: mm |
|--|--------------------------------|

4. Explantierte Prothese

- | |
|---|
| <input type="checkbox"/> Verkalkung <input type="checkbox"/> Vegetation <input type="checkbox"/> Thrombus <input type="checkbox"/> Sonstiges: |
| Beschreibung: |

Tod des Patienten

Nach- und Vorname des Patienten	Datum der Operation	Datum des Todes

1. Kategorie

kardial nichtkardial ungeklärt prothesenbedingt

2. Primäre Todesursache

3. Autopsie

ja

nein

4. Explantierte Prothese

Verkalkung Vegetation Thrombus Sonstiges:
Beschreibung:

Hämodynamische Prothesendysfunktion

Nach- und Vorname des Patienten	Datum der Operation	Datum der Komplikation

1. Ätiologie

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> unbekannt
<input type="checkbox"/> strukturelle Klappendysfunktion
<input type="checkbox"/> nichtstrukturelle Klappendysfunktion
<input type="checkbox"/> paravalvuläres Leck | <input type="checkbox"/> Missverhältnis Patient - Prothese
<input type="checkbox"/> Prothesenendokarditis
<input type="checkbox"/> Sonstiges: |
|---|---|

2. Dysfunktion

- | | | | |
|--|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Insuffizienz: | <input type="checkbox"/> Grad 2 | <input type="checkbox"/> Grad 3 | <input type="checkbox"/> Grad 4 |
| <input type="checkbox"/> Stenose: | <input type="checkbox"/> Grad 2 | <input type="checkbox"/> Grad 3 | <input type="checkbox"/> Grad 4 |

3. Diagnosestellung

- | | | |
|--|---------------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Echokardiographie | <input type="checkbox"/> Herzkatheter | <input type="checkbox"/> Sonstiges: |
|--|---------------------------------------|-------------------------------------|

4. Behandlung

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> keine Behandlung nötig
<input type="checkbox"/> Reparatur der Prothese | <input type="checkbox"/> Ersetzen der Prothese
<input type="checkbox"/> Sonstiges: |
|--|---|

5. NYHA-Klassifikation

- | | | | | |
|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Klasse I | <input type="checkbox"/> Klasse II | <input type="checkbox"/> Klasse III | <input type="checkbox"/> Klasse IV | <input type="checkbox"/> nicht beurteilbar: |
|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|---|

Kongestive Herzinsuffizienz

Nach- und Vorname des Patienten	Datum der Operation	Datum der Komplikation

A. Ätiologie: Prothesenbedingt

Stenose Insuffizienz Sonstiges:

B. Ätiologie: Nicht-prothesenbedingt

<input type="checkbox"/> Vitium einer nativen Herzklappe	<input type="checkbox"/> Myokardinfarkt
<input type="checkbox"/> Dysfunktion einer anderen Klappenprothese	<input type="checkbox"/> Perikarditis constrictiva
<input type="checkbox"/> Kardiomyopathie	<input type="checkbox"/> Hypertonie
<input type="checkbox"/> Koronare Herzerkrankung	<input type="checkbox"/> unbestimmt
<input type="checkbox"/> Tachykardie	<input type="checkbox"/> Sonstiges:

1. Diagnosestellung

klinische Zeichen einer Linksherzinsuffizienz
 klinische Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz
 Röntgen Thorax
 Hämodynamische Untersuchungen
 Sonstiges:

2. Behandlung

<input type="checkbox"/> Medikation:	<input type="checkbox"/> Reparatur der Prothese
<input type="checkbox"/> Krankenhausaufenthalt:	<input type="checkbox"/> Ersetzen der Prothese
<input type="checkbox"/> Sonstiges:	

3. NYHA-Klassifikation

Klasse I Klasse II Klasse III Klasse IV nicht beurteilbar:

Nicht-prothesenbedingte Komplikation

Nach- und Vorname des Patienten	Datum der Operation	Datum der Komplikation

1. Kardiovaskulär

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Aortenaneurysma
<input type="checkbox"/> Arrhythmie:
<input type="checkbox"/> Herzstillstand
<input type="checkbox"/> Herzbeuteltamponade
<input type="checkbox"/> Kardiomyopathie
<input type="checkbox"/> Carotisstenose | <input type="checkbox"/> Angina pectoris
<input type="checkbox"/> Koronare Herzerkrankung
<input type="checkbox"/> Myokardinfarkt
<input type="checkbox"/> Perikarditis
<input type="checkbox"/> postoperative Blutung
<input type="checkbox"/> Sonstiges: |
|--|---|

Therapie

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Medikation:
<input type="checkbox"/> Krankenhausaufenthalt | <input type="checkbox"/> Operation:
<input type="checkbox"/> Sonstiges: |
|--|--|

2. Pulmonal

- | |
|---|
| <input type="checkbox"/> Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
<input type="checkbox"/> Lungenembolie:
<input type="checkbox"/> Infektion, Erreger:
<input type="checkbox"/> Sonstiges: |
|---|

Therapie

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Medikation:
<input type="checkbox"/> Krankenhausaufenthalt: | <input type="checkbox"/> Operation:
<input type="checkbox"/> Sonstiges: |
|---|--|

3. Neurologisch

- | |
|---|
| <input type="checkbox"/> apoplektischer Insult <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Symptome: <input type="checkbox"/> Patient wachte postoperativ nicht auf <input type="checkbox"/> Symptome waren beim Erwachen des Patienten vorhanden <input type="checkbox"/> Patient hat schwere Carotisstenose <input type="checkbox"/> Patient hatte intrazerebrale Blutung, ohne antikoagulatorische Therapie <input type="checkbox"/> transientes neurologisches Ereignis
<input type="checkbox"/> Sonstiges: |
|---|

Therapie

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Medikation:
<input type="checkbox"/> Krankenhausaufenthalt: | <input type="checkbox"/> Operation:
<input type="checkbox"/> Sonstiges: |
|---|--|

4. Gastrointestinal

- | |
|---|
| <input type="checkbox"/> Ulcus
<input type="checkbox"/> Blutung <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Infektion: <input type="checkbox"/> Sonstiges: |
|---|

Therapie

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Medikation:
<input type="checkbox"/> Krankenhausaufenthalt: | <input type="checkbox"/> Operation:
<input type="checkbox"/> Sonstiges: |
|---|--|

5. Hepatisch	
<input type="checkbox"/> Hepatische Erkrankung: <input type="checkbox"/> Koagulopathie: <input type="checkbox"/> Sonstiges:	
Therapie	
<input type="checkbox"/> Medikation: <input type="checkbox"/> Krankenhausaufenthalt:	<input type="checkbox"/> Operation: <input type="checkbox"/> Sonstiges:

6. Renal	
<input type="checkbox"/> Niereninsuffizienz: <input type="checkbox"/> Infektion: <input type="checkbox"/> Sonstiges:	
Therapie	
<input type="checkbox"/> Medikation: <input type="checkbox"/> Krankenhausaufenthalt:	<input type="checkbox"/> Operation: <input type="checkbox"/> Sonstiges:

Nicht-prothesenbedingte Operation

Nach- und Vorname des Patienten	Datum der Implantation	Datum der Operation

1. Ursachen der Operation

<input type="checkbox"/> Koronare Herzerkrankung <input type="checkbox"/> Sternale Wundheilungsstörung <input type="checkbox"/> Sternale Infektion <input type="checkbox"/> Herzbeutelamponade <input type="checkbox"/> Carotisstenose <input type="checkbox"/> Hämatothorax	<input type="checkbox"/> Respiratorische Insuffizienz <input type="checkbox"/> Aneurysma: <input type="checkbox"/> Arrhythmie: <input type="checkbox"/> Hämorrhagie: <input type="checkbox"/> Herzklappendysfunktion: <input type="checkbox"/> Sonstiges:
---	--

2. Operationsverfahren

<input type="checkbox"/> Reparatur / Resektion des Aneurysmas <input type="checkbox"/> Aortokoronarer Bypass <input type="checkbox"/> Schrittmacherimplantation <input type="checkbox"/> Hämostase <input type="checkbox"/> Entfernen von Gerinnseln <input type="checkbox"/> Reparatur einer Herzklappe ¹	<input type="checkbox"/> Ersetzen einer Herzklappe ¹ <input type="checkbox"/> Debridement des Sternums <input type="checkbox"/> Endarteriektomie <input type="checkbox"/> Perikardektomie <input type="checkbox"/> Tracheostomie <input type="checkbox"/> Sonstiges:
--	--

3. Herzklappenersatz ¹

Position	mechanisch	biologisch	homolog
Mitralklappe			
Trikuspidalklappe			
Pulmonalklappe			

¹ nicht Mosaic Bioprothese

Sonstige Komplikation

Nach- und Vorname des Patienten	Datum der Operation	Datum der Komplikation

A. Sonstige prothesenbedingte Komplikationen

1. Beschreibung

--

2. Therapie

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Reparatur der Prothese | <input type="checkbox"/> Medikation: |
| <input type="checkbox"/> Ersetzen der Prothese | <input type="checkbox"/> Krankenhausaufenthalt |
| <input type="checkbox"/> Sonstiges: | |

B. Sonstige nicht-prothesenbedingte Komplikationen

1. Beschreibung

--

2. Therapie

- | | |
|---|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Medikation: | <input type="checkbox"/> Operation: |
| <input type="checkbox"/> Krankenhausaufenthalt: | <input type="checkbox"/> Sonstiges: |

10.5 ANHANG E

Ergebnistabellen:

- Hämodynamische Funktion der Mosaic Bioprothese
 - Mittlerer systolischer Druckgradient
 - Effektive Klappenöffnungsfläche
 - Protheseninsuffizienz

- NYHA-Klassifikation
- Prothesenbedingte Komplikationen
- Veränderung der linksventrikulären Masse

Mittlerer systolischer Druckgradient und effektive Klappenöffnungsfläche

Unter- suchung	Klappen- größe	Mittlerer systolischer Druckgradient (mmHg)			Effektive Klappenöffnungsfläche (cm ²)		
		N	Durchschnitt	SA ^a	N	Durchschnitt	SA ^a
Early	alle	97	11,52	5,14	97	1,94	0,67
	21 mm	34	12,24	6,07	34	1,75	0,69
	23 mm	43	11,80	4,69	43	1,87	0,50
	25 mm	15	9,37	4,45	15	2,34	0,77
	27 mm	5	10,57	2,81	5	2,67	0,67
	Late	alle	88	12,85	6,16	88	1,87
Late	21 mm	29	14,46	6,69	29	1,48	0,71
	23 mm	39	13,20	5,91	39	1,93	0,75
	25 mm	15	8,80	4,10	15	2,30	0,60
	27 mm	5	12,90	6,26	5	2,40	0,31
	1 Jahr	alle	84	14,31	5,73	84	1,64
1 Jahr	21 mm	27	15,25	6,68	27	1,36	0,42
	23 mm	36	14,54	5,72	36	1,68	0,38
	25 mm	16	12,66	4,13	16	1,76	0,44
	27 mm	5	12,98	4,75	5	2,57	0,35
	2 Jahre	alle	62	12,99	6,46	63	1,98
2 Jahre	21 mm	19	15,97	7,47	19	1,69	0,89
	23 mm	26	12,17	6,67	27	1,93	0,61
	25 mm	13	10,85	3,13	13	2,18	0,55
	27 mm	4	11,08	3,98	4	3,10	0,47
	3 Jahre	alle	52	15,37	7,25	51	1,77
3 Jahre	21 mm	20	15,17	6,71	19	1,52	0,35
	23 mm	22	15,84	6,35	22	1,93	0,53
	25 mm	10	14,75	10,39	10	1,87	0,62
	27 mm	0	—	—	0	—	—
	4 Jahre	alle	33	13,65	6,16	33	1,75
4 Jahre	21 mm	15	15,26	7,25	15	1,50	0,30
	23 mm	13	12,55	5,34	13	1,96	0,54
	25 mm	5	11,73	3,89	5	1,98	0,41
	27 mm	0	—	—	0	—	—

Fortsetzung: Mittlerer systolischer Druckgradient und effektive Klappenöffnungsfläche

Unter- suchung	Klappen- größe	Mittlerer systolischer Druckgradient (mmHg)			Effektive Klappenöffnungsfläche (cm ²)		
		N	Durchschnitt	SA ^a	N	Durchschnitt	SA ^a
5 Jahre	alle	19	15,12	4,54	19	1,83	0,44
	21 mm	9	17,19	4,03	9	1,57	0,26
	23 mm	8	14,08	4,33	8	1,98	0,32
	25 mm	2	10,00	3,11	2	2,45	0,78
	27 mm	0	—	—	0	—	—
6 Jahre	alle	14	14,87	6,17	14	1,74	0,61
	21 mm	7	16,34	4,69	7	1,40	0,82
	23 mm	6	14,08	7,91	6	2,05	0,79
	25 mm	1	9,30	0,00	1	2,30	0,00
	27 mm	0	—	—	0	—	—
7 Jahre	alle	9	15,19	5,41	9	1,79	0,51
	21 mm	4	18,60	2,83	4	1,48	0,28
	23 mm	5	12,46	5,62	5	2,04	0,53
	25 mm	0	—	—	0	—	—
	27 mm	0	—	—	0	—	—

^a SA = Standardabweichung

Protheseninsuffizienz

Unter- suchung	Schwere- grad	N	%	Zentral	Para- valvulär	Un- bestimmt
Early	Keine	74	76,29			
	< 1 / 4	7	7,22	—	—	7
	1 / 4	15	15,46	7	2	6
	2 / 4	1	1,03	—	—	1
	3 / 4	0		—	—	—
Late	Keine	71	79,78			
	< 1 / 4	9	10,11	1	—	8
	1 / 4	6	6,74	1	2	3
	2 / 4	3	3,37	—	—	3
	3 / 4	0		—	—	—
1 Jahr	Keine	61	73,49			
	< 1 / 4	12	14,46	1	—	11
	1 / 4	9	10,84	3	2	4
	2 / 4	1	1,20	—	—	1
	3 / 4	0		—	—	—
2 Jahre	Keine	47	88,68			
	< 1 / 4	8	15,09	—	—	1
	1 / 4	8	15,09	1	—	7
	2 / 4	2	3,77	—	—	2
	3 / 4	0		—	—	—
3 Jahre	Keine	40	75,47			
	< 1 / 4	4	7,55	—	—	4
	1 / 4	9	16,98	4	1	4
	2 / 4	0		—	—	—
	3 / 4	0		—	—	—
4 Jahre	Keine	22	66,67			
	< 1 / 4	5	15,15	—	—	5
	1 / 4	6	18,18	1	1	4
	2 / 4	0		—	—	—
	3 / 4	0		—	—	—
5 Jahre	Keine	17	89,47			
	< 1 / 4	0		—	—	—
	1 / 4	2	10,53	—	2	—
	2 / 4	0		—	—	—
	3 / 4	0		—	—	—

Fortsetzung: Potheseninsuffizienz

Unter- suchung	Schwere- grad	N	%	Zentral	Para- valvulär	Un- bestimmt
6 Jahre	Keine	12	85,71	—	—	—
	< 1 / 4	0		—	—	—
	1 / 4	2	14,29	1	—	1
	2 / 4	0		—	—	—
7 Jahre	3 / 4	0		—	—	—
	Keine	7	77,78	—	—	—
	< 1 / 4	0		—	—	—
	1 / 4	2	22,22	—	—	2
	2 / 4	0		—	—	—
	3 / 4	0		—	—	—

NYHA-Klassifikation

Unter- suchung	Klasse I		Klasse II		KLASSE III				Klasse IV		Un- bestimmt	
	N	%	N	%	Bedingt durch Mosaic Bioprothese		Nicht bedingt durch Mosaic Bioprothese		N	%	N	%
Präop	0	0,00	5	5,00	—	—	88	88,00	7	7,00	0	0,00
Late	41	45,56	47	52,22	0	0,00	2	2,22	0	0,00	0	0,00
1 Jahr	38	44,71	45	52,94	0	0,00	2	2,35	0	0,00	0	0,00
2 Jahre	23	34,85	42	63,64	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	1,52
3 Jahre	16	29,63	36	66,67	0	0,00	2	3,70	0	0,00	0	0,00
4 Jahre	3	9,09	29	87,88	0	0,00	1	3,03	0	0,00	0	0,00
5 Jahre	6	31,58	11	57,89	0	0,00	2	10,53	0	0,00	0	0,00
6 Jahre	1	7,14	13	92,86	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
7 Jahre	1	11,11	8	88,89	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Prothesenbedingte Komplikationen

Komplikation	Early		Late Komplikationen										% Freiheit von Komplikation (SF ^b)															
	#	%	La te #	1 #	2 #	3 #	4 #	5 #	6 #	7 #	Sum #	% / pt.yr. ^a	Late	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	6 Jahre	7 Jahre								
Thromboembolie	0	0,00	2	0	1	0	0	0	0	0	3	0,87	97,92	1,46	97,92	1,46	96,76	1,84	96,76	1,84	96,76	1,84	96,76	1,84	96,76	1,84	96,76	1,84
<i>PRIND</i>	0	0,00	1	0	1	0	0	0	0	0	2	0,58	98,96	1,04	98,96	1,03	97,81	1,54	97,81	1,54	97,81	1,54	97,81	1,54	97,81	1,54	97,81	1,54
<i>TIA</i>	0	0,00	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0,29	98,96	1,04	98,96	1,04	98,96	1,04	98,96	1,04	98,96	1,04	98,96	1,04	98,96	1,04	98,96	1,04
<i>Myokardinfarkt</i>	0	0,00	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	100,0		100,0		100,0		100,0		100,0		100,0		100,0		100,0	
<i>Periphere arterielle Embolie</i>	0	0,00	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	100,0		100,0		100,0		100,0		100,0		100,0		100,0		100,0	
Prothesenthrombosierung	0	0,00	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0,58	98,96	1,04	98,96	1,04	98,96	1,04	98,96	1,04	97,19	2,03	97,19	2,03	97,19	2,03	97,19	2,03
Strukturelle Prothesendysfunktion	0	0,00	0	1	0	0	1	0	0	0	2	0,58	100,0		98,92	1,07	98,92	1,07	98,92	1,07	96,57	2,55	96,57	2,55	96,57	2,55	96,57	2,55
Nicht-strukturelle Prothesendysfunktion																												
<i>Pannus</i>	0	0,00	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0,29	100,0		100,0		100,0		100,0		98,21	1,77	98,21	1,77	98,21	1,77	98,21	1,77
<i>Paravalvuläres Leck</i>	0	0,00	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	100,0		100,0		100,0		100,0		100,0		100,0		100,0		100,0	
<i>Hämolytische Anämie</i>	0	0,00	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	100,0		100,0		100,0		100,0		100,0		100,0		100,0		100,0	
Hämodynamische Prothesendysfunktion	0	0,00	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	100,0		100,0		100,0		100,0		100,0		100,0		100,0		100,0	
Prothesenendokarditis	0	0,00	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0,29	100,0		98,92	1,07	98,92	1,07	98,92	1,07	98,92	1,07	98,92	1,07	98,92	1,07	98,92	1,07
Blutungereignis	2	2,00	1	1	0	0	0	0	0	0	2	0,58	96,93	1,75	95,85	2,03	95,85	2,03	95,85	2,03	95,85	2,03	95,85	2,03	95,85	2,03	95,85	2,03
Kongestive Herzinsuffizienz																												
<i>Prothesenbedingt</i>	0	0,00	0	1	0	0	2	0	0	0	3	0,87	100,0		98,92	1,07	98,92	1,07	98,92	1,07	94,90	2,99	94,90	2,99	94,90	2,99	94,90	2,99
<i>Nicht-prothesenbedingt</i>	3	3,00	1	0	1	0	1	0	0	0	3	0,87	95,99	1,96	95,99	1,96	94,91	2,22	94,91	2,22	93,32	2,69	93,32	2,69	93,32	2,69	93,32	2,69
Reoperation / Explantation	0	0,00	1	1	0	0	2	0	0	0	4	1,16	98,96	1,04	97,89	1,47	97,89	1,47	97,89	1,47	93,86	3,16	93,86	3,16	93,86	3,16	93,86	3,16
Gesamtmortalität	3	3,00	3	1	5	1	3	3	0	0	16	4,63	94,00	2,37	93,00	2,56	87,87	3,29	86,46	3,53	81,28	4,42	75,11	5,34	75,11	5,34	75,11	5,34
<i>Kardial</i>	2	2,00	0	1	0	0	1	1	0	0	3	0,87	98,00	1,40	96,96	1,73	96,96	1,73	96,96	1,73	95,39	2,30	92,67	3,50	92,67	3,50	92,67	3,50
<i>Nicht-kardial</i>	1	1,00	1	0	3	0	0	2	0	0	6	1,74	97,95	1,44	97,95	1,44	94,77	2,28	94,77	2,28	94,77	2,28	90,14	3,86	90,14	3,86	90,14	3,86
<i>Plötzlich / Ungeklärt</i>	0	0,00	1	0	2	1	1	0	0	0	5	1,45	98,97	1,03	98,97	1,03	96,65	1,91	94,99	2,50	93,09	3,09	93,09	3,09	93,09	3,09	93,09	3,09
<i>Prothesenbedingt</i>	0	0,00	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0,58	98,96	1,04	98,96	1,04	98,96	1,04	98,96	1,04	96,60	2,54	96,60	2,54	96,60	2,54	96,60	2,54
<i>Prothesenbedingt oder Plötzlich / Ungeklärt</i>	0	0,00	2	0	2	1	2	0	0	0	7	2,03	97,94	1,44	97,94	1,44	95,65	2,14	94,00	2,66	89,93	3,80	89,93	3,80	89,93	3,80	89,93	3,80

^a Linearisierte Häufigkeit = Anzahl der Ereignisse ab *late* Untersuchung / Summe der *late* Patiententjahre (345,60)

^b SF = Standardfehler

Veränderung der linksventrikulären Masse

Klappen- größe	Unter- suchung	Linksventrikuläre Masse (g)			t-Test für verbundene Stichproben			Linksventrikulärer Massenindex (g/m ²)			t-Test für verbundene Stichproben		
		N	Durch- schnitt	SA ^a	N	Durchschnitt ± SA ^a	p-Wert	N	Durch- schnitt	SA ^a	N	Durchschnitt ± SA ^a	p-Wert
alle	Early	93	288,63	111,68				93	162,30	58,55			
	Late	85	278,67	101,63	80	279,17 ± 104,15	0,708	85	155,26	52,70	80	156,35 ± 53,76	0,692
	1	77	246,59	83,12	74	244,04 ± 82,76	0,000 ^b	77	137,83	40,46	74	137,27 ± 40,80	0,000 ^b
	2	63	253,53	89,74	60	251,67 ± 91,02	0,015 ^b	63	140,02	47,02	60	139,90 ± 47,89	0,012 ^b
	3	52	252,87	102,65	50	252,73 ± 103,88	0,371	52	141,45	52,17	50	142,16 ± 52,84	0,190
	4	33	271,25	95,29	32	269,72 ± 96,40	0,833	33	158,53	51,12	32	158,45 ± 51,93	0,865
	5	19	269,73	99,96	18	271,26 ± 102,63	0,707	19	154,69	52,79	18	156,55 ± 53,67	0,733
	6	14	235,14	83,15	13	230,95 ± 84,99	0,154	14	136,10	47,29	13	135,44 ± 49,15	0,193
7	9	203,39	53,38	9	203,39 ± 53,38	0,077	9	122,81	29,66	9	122,81 ± 29,66	0,096	
21 mm	Early	33	249,96	77,88				33	149,14	47,66			
	Late	28	261,98	116,07	27	264,05 ± 117,76	0,402	28	154,49	63,20	27	156,29 ± 63,66	0,409
	1	25	214,63	57,49	24	212,84 ± 58,01	0,014 ^b	25	128,94	33,89	24	129,05 ± 34,61	0,014 ^b
	2	19	239,30	65,45	18	240,01 ± 67,28	0,560	19	143,58	46,48	18	145,38 ± 47,14	0,599
	3	19	237,20	92,62	19	237,20 ± 92,62	0,471	19	138,36	40,69	19	138,35 ± 40,69	0,244
	4	15	259,13	74,88	14	254,77 ± 75,71	0,965	15	158,54	36,36	14	158,37 ± 37,72	0,946
	5	9	275,29	75,33	8	279,43 ± 79,43	0,352	9	162,19	36,68	8	167,32 ± 35,58	0,224
	6	7	240,54	38,88	6	232,37 ± 35,41	0,944	7	145,76	26,96	6	145,93 ± 29,53	0,571
7	4	203,72	43,56	4	203,72 ± 43,56	0,549	4	133,14	24,89	4	133,14 ± 24,89	0,719	
23 mm	Early	40	280,67	98,27				40	158,57	53,19			
	Late	37	261,81	77,10	34	260,31 ± 79,53	0,711	37	145,90	41,23	34	146,62 ± 42,53	0,607
	1	33	238,17	64,40	31	231,88 ± 58,83	0,122	33	133,36	32,52	31	131,36 ± 31,86	0,094
	2	27	230,76	84,15	25	223,41 ± 83,12	0,082	27	127,80	44,68	25	125,37 ± 45,50	0,065
	3	23	246,77	109,10	22	243,36 ± 110,41	0,555	23	137,19	58,45	22	136,62 ± 59,77	0,409

Fortsetzung: Veränderung der linksventrikulären Masse

Klappen- größe	Unter- suchung	Linksventrikuläre Masse (g)			t-Test für verbundene Stichproben			Linksventrikulärer Massenindex (g/m ²)			t-Test für verbundene Stichproben		
		N	Durch- schnitt	SA	N	Durchschnitt ± SA	p-Wert	N	Durch- schnitt	SD	N	Durchschnitt ± SA	p-Wert
23 mm	4	13	273,18	120,92	13	273,18 ± 120,92	0,942	13	158,77	69,37	13	158,77 ± 69,37	0,938
	5	8	258,04	133,95	8	258,04 ± 133,95	0,320	8	147,82	71,81	8	147,82 ± 71,81	0,316
	6	6	236,64	125,22	6	236,64 ± 125,22	0,282	6	131,17	67,02	6	131,17 ± 67,02	0,242
	7	5	203,12	65,39	5	203,12 ± 65,39	0,112	5	114,54	33,21	5	114,54 ± 33,21	0,094
25 mm	Early	15	334,87	146,42				15	176,11	75,99			
	Late	15	301,60	94,91	14	300,93 ± 98,46	0,364	15	159,32	46,70	14	158,56 ± 48,36	0,358
	1	14	306,19	129,02	14	306,19 ± 129,02	0,370	14	161,11	62,44	14	161,11 ± 62,44	0,347
	2	13	287,97	106,32	13	287,97 ± 106,32	0,267	13	150,12	52,61	13	150,12 ± 52,61	0,249
	3	10	296,66	103,48	9	308,40 ± 102,45	0,858	10	157,11	58,50	9	163,74 ± 57,93	0,820
	4	5	302,60	85,78	5	302,60 ± 85,78	0,225	5	157,86	42,90	5	157,86 ± 42,90	0,233
	5	2	291,51	80,97	2	291,51 ± 80,97	0,506	2	148,44	48,32	2	148,44 ± 48,32	0,499
	6	1	188,36	—	—	—	—	1	98,10	—	—	—	—
7	0	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—	
27 mm	Early	5	468,77	87,28				5	237,65	59,19			
	Late	5	428,11	80,43	5	428,11 ± 80,43	0,556	5	216,71	53,31	5	216,71 ± 53,31	0,566
	1	5	295,15	42,63	5	295,15 ± 42,63	0,032 ^b	5	146,69	20,60	5	146,69 ± 20,60	0,038 ^b
	2	4	362,83	84,43	4	362,83 ± 84,43	0,234	4	172,79	32,38	4	172,79 ± 32,38	0,136
	3	0	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—
	4	0	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—
	5	0	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—
	6	0	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—
7	0	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—	

^a SA = Standardabweichung

^b signifikantes Ergebnis (p<0,05)

CURRICULUM VITAE

PERSÖNLICHE ANGABEN

Name, Vorname: Botzenhardt, Florian
Anschrift: Leonrodstraße 36, 80636 München
Geburtsdatum, -ort: 23. März 1976 in Kempten (Allgäu)
Nationalität: deutsch

SCHULAUSBILDUNG

Sept. 1982 - Aug. 1986 Grundschole in Altusried
Sept. 1986 - Juni 1995 Allgäu-Gymnasium in Kempten
Juni 1995 Allgemeine Hochschulreife

ERSATZDIENST

Okt. 1995 - Dez. 1996 Pflegehelfer in Klinik Dr. Schreiber in München

STUDIUM

Mai 1997 - April 2003 Studium der Humanmedizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München
April 1999 Ärztliche Vorprüfung
März 2000 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 2002 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 2003 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Gesamtnote: – sehr gut –

FAMULATUREN

Aug. 1999 Herzchirurgie im Krankenhaus München-Bogenhausen
April 2000 Kardiologie im Deutschen Herzzentrum München
Sept. 2000 Kinderherzchirurgie im Children's Hospital Boston (USA)
Feb. 2001 Viszeral- und Gefäßchirurgie im Klinikum Kempten
März 2001 Urologie im Klinikum München rechts der Isar
Aug. 2001 Neurologie im Krankenhaus München-Bogenhausen
Sept. 2001 Kardiologie in Praxis Dr. H. Mühling et al. in München

CURRICULUM VITAE

PRAKTISCHES JAHR

<i>April 2002 - Juni 2002</i>	Chirurgie in Parma (Italien) und KH München-Schwabing
<i>Juni 2002 - August 2002</i>	Gynäkologie, Klinikum Großhadern in München
<i>Dez. 2002 - März 2002</i>	Innere Medizin, Klinikum Großhadern in München (Med. I)

LITERATUR

Eichinger WB, Günzinger R, *Botzenhardt F*, Simmerl D, Gansera B, Kemkes BM. The Mosaic bioprosthesis in the aortic position at five years. *J Heart Valve Dis* 2000;9(5):653-60

Eichinger WB, Günzinger R, *Botzenhardt F*, Simmerl D, Gansera B, Kemkes BM. Die Mosaic Bioprothese nach fünf Jahren. *Herz* 2000;7:659-66

Eichinger WB, Goppel G, Mandler N, Mattes J, Lankes E, *Botzenhardt F*, Bauernschmitt R, Lange R. In-vivo bacterial adherence to intracardiac prosthetic materials: a new experimental model. *J Heart Valve Dis* 2002;11(3):438-46.

Eichinger WB, *Botzenhardt F*, Günzinger R, Kemkes BM, Bleese N, Sosnowski A, Maïza D, Coto EO, Bauernschmitt R, Lange R. Left ventricular mass regression after aortic valve replacement with the Mosaic bioprosthesis. *J Heart Valve Dis* 2002;11(4): 529-36

Eichinger WB, *Botzenhardt F*, Günzinger R, Kemkes BM, Sosnowski A, Maïza D, Coto EO, Bleese N. European experience with the Mosaic bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:333-9

Botzenhardt F, Gansera B, Angelis I, Kiask T, Kemkes BM. Herzchirurgische Eingriffe nach Mammakarzinom und Radiatio. Ist der A. mammaria interna Bypass obsolet? *Z Herz-Thorax- Gefäßchir* 2002;16:274-80

Gansera B, *Botzenhardt F*, Günzinger R, Spiliopoulos K, Angelis I, Kemkes BM. The Mosaic bioprosthesis in aortic position: 7-year results. *J Heart Valve Dis* 2003;12:354-61

Botzenhardt F, Gansera B, Günzinger R, Kemkes BM. Klinische und hämodynamische Ergebnisse der Mosaic Bioprothese in Aortenposition. *Z Kardiol* 2003;92:407-14

Gansera B, Angelis I, *Botzenhardt F*, Günzinger R, Neumaier-Prauser P, Kemkes BM. Ende eines Jahrtausends - Ende des Einfach-Mammaria-Bypasses. Zwei Arteriae mammariae internae - Standard für das nächste Jahrtausend? *Z Kardiol* 2003;92:398-406