

Aus der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. Hans-Joachim Schäfers

Kombinierte Aorten- und Mitralklappenrekonstruktion

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktorgrades der Humanmedizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2017

vorgelegt von:

Alexander Markus Wick

geb. am: 08.11.1990 in Ulm

Kombinierte Aorten- und Mitralklappenrekonstruktion

Inhalt

1. Zusammenfassung.....	4
1.1 Zusammenfassung	4
1.2 Abstract.....	5
2. Einleitung	6
2.1 Prävalenz von Klappenerkrankungen.....	7
2.2 Aortenklappeninsuffizienz.....	8
2.2.1 Ätiologie und Pathophysiologie	8
2.2.2 Historie der rekonstruktiven Aortenklappenchirurgie	10
2.3 Mitralklappeninsuffizienz.....	12
2.3.1 Ätiologie und Pathophysiologie	12
2.3.2 Historie der rekonstruktiven Mitralklappenchirurgie	16
2.4 Trikuspidalklappeninsuffizienz	18
2.4.1 Ätiologie und Pathophysiologie	18
2.4.2 Historie der rekonstruktiven Trikuspidalklappenchirurgie.....	19
2.5 Häufigkeit multipler Klappenoperationen.....	19
2.6 Indikationen und Empfehlungen für das chirurgische Vorgehen bei multiplen Klappenerkrankungen.....	20
2.7 Rekonstruktive Klappenchirurgie und Klappenersatzverfahren.....	21
2.8 Fragestellung	23
3. Patienten und Methoden	26
3.1 Primäre Datenerfassung	26
3.2 Follow-Up	26
3.2.1 Follow-Up bezüglich primärer Endpunkte.....	26
3.2.2 Echokardiografisches Follow-Up.....	27
3.3 Beschreibung der Patientenpopulation.....	28
3.4 Beschreibung der verwendeten Operationstechniken	36
3.5.1 Grundsätzliches	36

3.5.2 Aortenklappenrekonstruktion	36
3.5.3 Mitralklappenrekonstruktion	40
3.5.4 Zusätzliche Eingriffe	43
3.5.5 Sonstiges	45
3.5 Statistische Methoden	46
4. Ergebnisse	47
4.1 Perioperative Letalität und Morbidität	47
4.2 Überleben im Verlauf	47
4.2.1 Gesamtüberleben	47
4.2.2 Überleben nach Ätiologie	48
4.2.3 Weitere Subanalysen	52
4.3 Stabilität im Verlauf	57
4.3.1 Stabilität gesamt	57
4.3.2 Stabilität nach Ätiologie	59
4.3.3 Weitere Subanalysen	60
4.4 Morbidität im Verlauf	62
4.5 Klinisches und echokardiografisches Follow-Up	64
5. Diskussion	69
5.1 Überleben im Verlauf	69
5.1.1 Operative Letalität und Gesamtüberleben	69
5.1.2 Überleben nach Ätiologie	69
5.1.3 Überleben in weiteren Subanalysen	70
5.2 Stabilität im Verlauf	73
5.2.1 Stabilität gesamt	73
5.2.2 Stabilität nach Ätiologie	74
5.2.3 Stabilität in weiteren Subanalysen	75
5.3 Morbidität	76
5.4 Sonstiges	77
5.4 Vergleich der Ergebnisse mit Studien zur kombinierten Aorten- und Mitralklappenrekonstruktion	77
5.5 Schlussfolgerung	83
6. Limitationen der Studie	86
7. Veröffentlichung	87
8. Danksagung	88
9. Anhang Follow-Up Bogen Telefoninterview	89

10. Abkürzungsverzeichnis	90
11. Literaturverzeichnis.....	91

1. Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Ziele: Die isolierte Mitralklappenrekonstruktion (MKR) ist zu einem Standardverfahren geworden. Die isolierte Aortenklappenrekonstruktion (AKR) findet aufgrund guter mittel- und langfristiger Ergebnisse zunehmend Verbreitung. Bei simultaner Aorten- und Mitralklappenchirurgie ist die Kombination aus Aortenklappenersatz und MKR aktuell das Verfahren der Wahl. Ob eine kombinierte AKR und MKR mit akzeptablem Risiko und guten Langzeitergebnissen durchgeführt werden kann, ist bislang unklar. In der vorliegenden Studie stellen wir unsere Erfahrungen mit diesem Vorgehen dar.

Methoden: Zwischen 03/1997 und 11/2015 unterzogen sich 156 Patienten (mittleres Alter 60 ± 16 Jahre) aufgrund von relevanter Aorten- (AI) und Mitralklappeninsuffizienz (MI) einer kombinierten AKR/MKR. Perioperative Daten wurden retrospektiv unter Durchsicht der Patientenakten erhoben. Follow-Up Daten wurden mittels strukturierter Telefoninterviews und Anforderung von Verlaufsunterlagen aus weiterbetreuenden Arztpraxen erlangt. Das Follow-Up war zu 99% komplett, mit einer mittleren Dauer von 71 ± 51 Monaten (Median 90, Spannweite 1-225).

Ergebnisse: Die perioperative Letalität betrug 4,5%. Das 5- und 10 Jahresüberleben lag bei 78% und 63%. Die Freiheit von Reoperation nach 5 und 10 Jahren betrug 82% und 65%. Insgesamt mussten 31 Patienten reoperiert werden, bei 11 konnte die Klappe dabei erneut rekonstruiert werden. Die Freiheit von Klappenersatz nach 5 und 10 Jahren lag bei 88% und 74%. Die Ergebnisse unterschieden sich, je nach Ätiologie der zugrunde liegenden Klappenerkrankung. Bei rein degenerativer AI und MI lag das Überleben bei 74% und 60%, die Freiheit von Reoperation bei 82% und 77% nach jeweils 5 und 10 Jahren. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten mit rein rheumatischer Ätiologie ein Überleben von 100% und eine Freiheit von Reoperation von 71% nach 5 und 10 Jahren. Während des Follow-Up-Zeitraumes traten keine schweren Blutungen auf. 5 Patienten entwickelten im Verlauf eine Endokarditis, bei 3 waren thrombembolische Ereignisse zu verzeichnen. Die Freiheit von diesen typischen klappenassoziierten Komplikationen lag nach 10 Jahren bei 93%.

Schlußfolgerung: Die kombinierte AKR/MKR kann in erfahrenen Zentren insgesamt mit akzeptablen Ergebnissen, was Überleben der Patienten und Stabilität des Operationsergebnisses im Langzeitverlauf angeht, durchgeführt werden. Das Auftreten typischer klappenassoziiierter Komplikationen wie Thrombembolie, Endokarditis und schwerer Blutung ist selten. Eine sorgfältige Patientenselektion ist jedoch notwendig, da sich

die Ergebnisse je nach Mechanismus der Klappeninsuffizienzen und Komplexität des notwendigen Eingriffes voneinander unterscheiden.

1.2 Abstract

Objective: Isolated repair of the mitral valve (MVr) has become routine, repair of the aortic valve (AVr) is increasingly accepted with good mid-term stability. For simultaneous aortic and mitral valve surgery the combination of aortic valve replacement and MVr is the treatment of choice at the moment. It is uncertain, whether combined MVr and AVr will lead to acceptable risk and stability. We analyzed our experience with combined MVr and AVr.

Methods: Between 03/1997 and 11/2015 156 patients (mean age 60 ± 16 years) underwent combined AVr/MVr for relevant aortic and mitral regurgitation. Perioperative data were acquired retrospectively from patients' medical records. Follow-up was obtained by structured telephone interview of patients or their relatives, as well as collection of additional data from patients' further treating cardiologists and family doctors. Follow-up was 99% complete with a mean duration 71 ± 51 months (median, 90; range, 1-225 months).

Results: Early mortality was 4.5%. Five and 10-year-survival was 78% and 63%, freedom from reoperation at 5 and 10 years was 82% and 65%. 31 Patients had to be reoperated. At reoperation, in 11 patients the valve could be re-repaired. Overall freedom from valve replacement at 5 and 10 years was 88% and 74%. Results differed for different etiologies of valvular disease. Survival for purely degenerative disease was 74 and 59% at 5 and 10 years. Freedom from reoperation in this group was 84% and 79% at 5 and 10 years however. In contrast rheumatic etiology showed survival of 100% after 5 and 10 years but only a freedom from reoperation of 71% after 5 and 10 years. During follow-up no bleeding complications occurred. 5 patients developed endocarditis and 3 had thromboembolic events. The 10-year freedom from these typical valve-related complications was 93%.

Conclusions: Combined aortic and mitral valve repair can be performed with low morbidity and mortality in adept centers. Overall the procedure leads to acceptable long-term survival and durability. Typical valve-related complications such as bleeding, endocarditis or thromboembolic events are rare. Nevertheless careful patient selection is mandatory, as results differ, depending on etiology of underlying valve disease and complexity of the potential operation.

2. Einleitung

Gleichzeitig vorhandene Erkrankungen von zwei oder mehr Herzklappen stellen mit ca. einem Fünftel der wegen Klappenerkrankungen hospitalisierten Patienten eine relevante Untergruppe dar. [1]

2014 waren 29-31% (USA bzw. Deutschland) aller herzchirurgischen Eingriffe (exklusive ICD/SM-Implantationen) Klappenoperationen. [2, 3] Etwa 11% aller Klappenoperationen beinhalten den Eingriff an mehreren Herzklappen. Der häufigste Kombinationseingriff ist die gleichzeitige Operation von Aorten- und Mitralklappe mit einem Anteil von 53,9-57,8% an allen multiplen Klappenoperationen, während der Dreifacheingriff an Aorten-, Mitralklappe und Trikuspidalklappe nur einen Anteil von 7,9-9% an den multiplen Klappenoperationen hat. [4, 5]

Obwohl das präoperative Risikoprofil im Durchschnitt nur wenig stärker ausgeprägt ist, als bei Patienten, die sich der isolierten Operation einer Herzklappe unterziehen, ist die operative Mortalität bei multiplen Klappenoperationen fast verdoppelt (5,7% vs. 10,7%). [6]

Definitive Empfehlungen für das operative Vorgehen bei multiplen Klappenerkrankungen geben die aktuell verfügbaren Leitlinien nicht. Die amerikanischen AHA/ACC Leitlinien von 2014 [7] sprechen das Thema nicht an, die europäischen ESC-Leitlinien von 2012, [8] sowie zwei Übersichtsarbeiten von Unger et al. [9, 10] empfehlen Einzelfallentscheidungen - idealerweise in interdisziplinärer Zusammenarbeit.

Historisch betrachtet wurde die Behandlung von Klappenerkrankungen zunächst durch die technische Entwicklung auf dem Gebiet des künstlichen Herzklappenersatzes revolutioniert. Von Beginn an gab es aber auch immer schon rekonstruktive Ansätze, besonders bei der Korrektur von Herzklappeninsuffizienzen.

Die isolierte Rekonstruktion der Mitralklappe ist über die Jahre zum Routineverfahren geworden. Analog zeigten frühere Studien bei kombinierter Aorten- und Mitralklappe einen Vorteil der Kombination von Aortenklappenersatz und Mitralklappenrekonstruktion im Vergleich zu dem gleichzeitigen Ersatz beider Klappen und haben dieses Vorgehen vielerorts zum Standard werden lassen. [11, 12]

Auch die isolierte Rekonstruktion der Aortenklappe findet zuletzt mehr Beachtung und hat sich bei bestimmten Patienten als valide Alternative zum Klappenersatz erwiesen. [13-15]

Rekonstruktive Klappenchirurgie bei Klappeninsuffizienzen bietet Vorteile gegenüber dem Klappenersatz, sowohl bei der Betrachtung klappenassoziierter Komplikationen, als auch hinsichtlich Langzeitüberleben und postoperativer Lebensqualität. Dies wurde sowohl für isolierte Aorten-, [13, 14, 16-19] als auch isolierte Mitralklappenrekonstruktion gezeigt. [20-22]

Die Evaluation eines total rekonstruktiven Ansatzes bei Vorliegen multipler Klappenerkrankungen wurde diesbezüglich bisher nur von wenigen Studien betrieben. [23-27] Die vorliegende Serie will hierzu einen Beitrag leisten und spezifisch mittel- und langfristige Ergebnisse bei Kombination von Aorten- und Mitralklappenrekonstruktion bei Patienten mit Doppelklappeninsuffizienz beleuchten.

2.1 Prävalenz von Klappenerkrankungen

Erkrankungen des linksventrikulären Klappenapparats haben mit einer Prävalenz von 2,5% in der Gesamtbevölkerung und bis zu 13,3% bei Patienten ≥ 75 Jahren einen bedeutenden Anteil an den kardiovaskulären Erkrankungen in den westlichen Industrienationen. [28] Während ätiologisch in der Vergangenheit rheumatisch bedingte Vitien dominierten, sind Herzklappenerkrankungen in der westlichen Welt zum heutigen Zeitpunkt zum größten Teil (63%) auf degenerative Veränderungen zurückzuführen - 17% der operativen Klappeneingriffe erfolgen bei Patienten ≥ 80 Jahre. [1, 4, 29] Diese Zahlen verdeutlichen die steigende Bedeutung, die der Behandlung von Klappenerkrankungen - insbesondere im Angesicht einer alternden Gesellschaft - zukommt. Bei der Betrachtung unterschiedlicher Ätiologien kann der Begriff "degenerativ" irreführend sein, da er mitnichten einen einzelnen Pathomechanismus, als vielmehr dabei eine sehr heterogene Gruppe von Veränderungen beschreibt, die sich in weitere Subklassifikationen unterteilen lässt. [29]

Weiterhin sind noch immer 22% der Klappenerkrankungen rheumatischen Ursprungs. Die restlichen 15% entfallen auf infektiöse Endokarditiden, (auto-)

inflammatorische Prozesse und kongenitale Vitien. [1] Zunehmend werden auch Herzklappenerkrankungen bei Patienten mit onkologischer oder psychiatrischer Vorbehandlung beobachtet, die unter dem Verdacht stehen, medikamentös-toxischer Genese oder Bestrahlungsfolge zu sein. [30, 31]

Diese Angaben gelten nicht für Schwellen- und Entwicklungsländer, wo die rheumatische Genese noch immer für den größten Anteil der erworbenen Herzklappenerkrankungen verantwortlich zeichnet. Auch dort ist jedoch durch bessere medizinische Versorgung, verbunden mit einer Steigerung der Lebenserwartung, der Anteil der degenerativen Vitien zunehmend.

Dezidierte Zahlen zur Prävalenz multipler Klappenerkrankungen existieren nur wenige. In der Euro Heart Survey wiesen 20,2% der aufgrund von Klappenerkrankungen hospitalisierten Patienten zwei oder mehr Vitien auf. Ein Studienkollektiv von Patienten afroamerikanischer Herkunft zeigte bei Patienten > 50 Jahren eine Prävalenz von mindestens zwei erkrankten Herzklappen von 10%, bei weniger als 2% dieser Patienten waren drei Klappen betroffen. [32] Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die Framingham Heart Study, allerdings nur für Klappeninsuffizienzen. 8% der Frauen bzw. 10% der Männer wiesen eine Insuffizienz von zwei Klappen auf, bei 2% bzw. 1% waren drei Klappen betroffen. [33]

Eine kürzlich veröffentlichte chinesische epidemiologische Studie zeigte hingegen lediglich eine Prävalenz von 1% für multiple Klappenerkrankungen in einem Patientenkollektiv > 60 Jahre. [34] In dieser Studie wurden allerdings nur höhergradige, symptomatische Klappenerkrankungen gewertet, während in den vorher genannten Arbeiten auch mildere Vitien einfließen. Die Zahlen für höhergradige Klappenerkrankungen lagen auch dort wesentlich niedriger, im Bereich von 1-2%.

2.2 Aortenklappeninsuffizienz

2.2.1 Ätiologie und Pathophysiologie

Eine Aortenklappeninsuffizienz kann sowohl akut (Endokarditis, Aortendissektion) als auch chronisch entstehen. Bei der chronischen Verlaufsform wird unterteilt in primäre und sekundäre Genese. Dies kann analog zu den zwei Anteilen verstanden werden,

die den Aortenklappenapparat bilden: zum einen die Klappentaschen, zum anderen die Aortenwurzel bzw. der Aortenannulus, sich erstreckend zwischen sinotubulärem Übergang kranial und basalem Ring (Syn.: aortoventrikulärer Übergang) kaudal, zwischen denen die Klappensegel aufgespannt sind. [14, 15]

Von primärer Ursache der AI spricht man bei einer Veränderung der Klappentaschen. Am häufigsten steht dabei die degenerative Genese im Vordergrund, sowohl bei tri- als auch bei bikuspiden Aortenklappen. Letztere neigen zu einem höheren Anteil als die trikuspiden Klappen zur Degeneration. Pathophysiologisch kommt es hierbei zu einem Prolaps einer oder mehrerer Klappentaschen. Der Prolaps ist definiert als eine Verlängerung des freien Randes der Klappentasche in Relation zur Länge der Basis der Klappentasche an der Insertionsstelle. Daraus resultiert eine verminderte Höhe der prolabierenden Klappentasche im Vergleich zu den gesunden Klappentaschen, was die Koaptation erschwert.

Auch Endokarditis und rheumatische Herzerkrankung können zu einer primären AI führen. Der zugrundeliegende Mechanismus sind dabei endokarditische Destruktionen des Klappengewebes bzw. kommissurale Verklebungen und Restriktionen mit verminderter Beweglichkeit und Schlussunfähigkeit der Klappe.

Die sekundäre Form der Aortenklappeninsuffizienz entsteht durch eine Dilatation der Aortenwurzel mit konsekutiver funktioneller Insuffizienz der Klappe. Eine Dilatation tritt idiopathisch auf, aber auch im Zusammenhang mit genetischen Erkrankungen wie Marfan- , Ehlers-Danlos, Loeys-Dietz- oder auch Ullrich-Turner-Syndrom, bei degenerativem Aneurysma der Aorta ascendens (durch arterielle Hypertonie) oder bei (auto-)inflammatorischen Erkrankungen (z.B. Riesenzellarteriitis, Takayasu-Arteriitis). Als seltene Ursache ist die Syphilis zu nennen, die vor allem in früheren Zeiten einen relevanten Anteil an der Ätiologie der AI hatte. [35] Auch bei bikuspider Aortenklappe kommt es in etwa 10-15% der Fälle begleitend zu einer anulären Dilatation. [36]

Eine Kombination aus primären und sekundären Ursachen, die in unterschiedlich großen Anteilen zur Entstehung einer AI beitragen, ist häufig. Bei einer operativen Korrektur müssen deshalb gegebenenfalls sowohl Klappe als auch Anulus angegangen werden.

2.2.2 Historie der rekonstruktiven Aortenklappenchirurgie

Der künstliche Herzklappenersatz war und ist in großen Teilen der Fachwelt noch immer das Standardverfahren zur Behandlung von Erkrankungen der Aortenklappe. Bevor diese Möglichkeit entwickelt und 1960 durch Dwight Harken zum ersten Mal durchgeführt wurde, gab es bereits zahlreiche Versuche der rekonstruktiven Behandlung von Aortenklappenpathologien.

1913 erfolgte die erste Kommissurotomie an der Aortenklappe durch Theodore Tuffier. [37] In den 1950er Jahren wurden von Benjamin et al., Lillehai et al. und Harken et al. erste serielle Kommissurotomieversuche bei Aortenklappenstenosen beschrieben [38-40]. Auch über operative Korrekturversuche bei Aortenklappeninsuffizienz existieren erste Berichte von Garamella et al., Bailey et al. und Taylor et al. aus den 1950er Jahren [41-43] Garamellas und Baileys Ansatz beinhaltet eine Bikuspidalisierung von insuffizienten, trikuspiden Aortenklappen, während Taylor eine frühe Form der Anuloplastie durchführte.

Anfang der 1960er Jahre wurden die Techniken unter Einsatz der Herz-Lungenmaschine weiterentwickelt. Ross benutzte 1963 erstmals körpereigenes und körperfremdes Material um eine Aorteninsuffizienz chirurgisch zu korrigieren. Er verlängerte die freien Ränder einzelner Klappentaschen mit Teflon- oder autologen Perikardflicken [44]. Auch Garamella, Starr und Spencer berichteten Anfang der 1960er erstmals von Techniken der Raffung von prolabiertem Klappentaschengewebe. [45-47]

All diese Techniken wurden lediglich in kleinen Serien angewendet und in Einzelfällen auch immer wieder von anderen Chirurgen übernommen und modifiziert, letztendlich im Verlauf aber durch die besseren Ergebnisse, die bei künstlichem Klappenersatz in der Zwischenzeit erzielt werden konnten, verdrängt. Trotz sich im Lauf der Zeit immer weiter verbessernden Ergebnisse beim Klappenersatz unternahmen einzelne Pioniere weiter Versuche auf dem Gebiet der rekonstruktiven Aortenklappenchirurgie. Beispielsweise operierte Senning ab 1966 insgesamt 200 Patienten mit AI und ersetzte die inkompetente Klappe durch ein Konstrukt aus zuvor gewonnenen fascia-lata-Material. [48] Aufgrund eines hohen Anteils wiederkehrender AI und eines hohen Endokarditisrisikos konnte sich das Verfahren nicht durchsetzen.

Cabrol erkannte die Bedeutung der Dilatation der Aortenwurzel für den Mechanismus der Insuffizienz, entwickelte mit seiner subkommissuralen Naht das Prinzip der Anuloplastie weiter [49] und etablierte so ein Verfahren das in modifizierter Form auch heute noch Anwendung findet [50].

Alain Carpentier, der sich vor allem auf dem Gebiet der rekonstruktiven Mitralklappenchirurgie einen Namen machte, berichtete 1983 auch über Techniken zur Rekonstruktion von insuffizienten Aortenklappen, zusätzlich zur Annuloplastie. Erwähnenswert ist hier vor allem die Beschreibung einer triangulären Resektion bei Prolaps von Klappentaschengewebe. [51]

Anfang der 1990er Jahre gelangen bahnbrechende Fortschritte, die die moderne Aortenchirurgie bis heute maßgeblich beeinflussten und untrennbar mit dem Namen der chirurgischen Pioniere verbunden sind. Magdi Yacoub und Tirone David entwickelten unabhängig voneinander zwei verschiedene Verfahren zur Behandlung von Patienten, deren Aorteninsuffizienz eine aneurysmatische Dilatation der Aortenwurzel und aufsteigenden Aorta zugrunde lag. [52, 53] Beide Techniken beinhalten den Ersatz der Aorta ascendens, das Vorgehen an der Aortenwurzel unterscheidet sich jedoch. Die Technik von Yacoub besteht in einem Remodellieren der Aortenwurzel, die Sinus valsalvae werden entlang der Insertion der Aortenklappensegel exzidiert und eine entsprechend mit drei Lefzen zurechtpräparierte Aortenprothese wird dort eingenäht. Die Koronararterien werden zuvor ebenfalls exzidiert und später in die durch die Prothese geschaffenen Neosinus implantiert. Bei der Technik nach David wird die aneurysmatische Aorta ascendens mitsamt der Aortenklappe entfernt und durch eine Rohrprothese ersetzt. In diese wird die ausgeschnittene Aortenklappe mit anderer Orientierung wieder eingesetzt. Die Koronarien werden auch hier mitsamt der Ostien exzidiert und später in die Prothese reimplantiert. Beide Techniken liefern zuverlässige und stabile Ergebnisse und werden weiterhin in modifizierter und weiterentwickelter Form angewendet.

Während Yacoub und David den Aspekt der Wurzeldilatation behandelten, entwickelten Duran [54] und Cosgrove [55] ebenfalls Anfang der 1990er Jahre die Techniken zur Korrektur von Pathologien der Klappentaschen weiter.

Während der Aortenklappenersatz weiterhin als Goldstandard gilt, wurden im neuen Jahrtausend an einzelnen Einrichtungen weiter rekonstruktive Ansätze verfolgt. Techniken wurden entwickelt und verfeinert, Altes mit Neuem kombiniert. El Khoury und Lansac legten Klassifikationen zur Einteilung der Aortenklappeninsuffizienz vor um die Patientengruppen zu identifizieren, die von einem rekonstruktiven Vorgehen profitieren konnten. [56, 57] Lansac griff das Konzept der Anuloplastie auf und arbeitete mit der Implantation eines Anuloplastieringes. [58] Schäfers entwickelte mit dem Konzept der effektiven Höhe ein standardisiertes Vorgehen zur Korrektur eines Klappentaschenprolaps [59] und eine innovative Form der Anuloplastie. [60-62]. In großen Serien konnten trotz unterschiedlicher Ansätze erstmals belastbare und reproduzierbare Langzeitdaten generiert werden. [14, 18, 19, 63, 64]

Ermutigt von guten Ergebnissen erlangt die Rekonstruktion der Aortenklappe trotz parallel weiter voranschreitender Evolution der Klappenersatzverfahren zunehmend Beachtung und Verbreitung. Die Aortenklappenrekonstruktion ist jedoch ein Verfahren, das sehr hohe Anforderungen an den Chirurgen stellt und sich trotzdem dem Vergleich mit etablierteren und technisch weniger anspruchsvollen Verfahren stellen muss. Mit den Anforderungen, die an die moderne Medizin gestellt werden, ist eine vergleichsweise steile Lernkurve schwer zu vereinbaren. Eine flächendeckende Verbreitung der Techniken über die Ebene der einzelnen Expertenzentren hinaus gestaltet sich trotz Interesse in der Fachwelt daher schwierig. [65, 66]

2.3 Mitralklappeninsuffizienz

2.3.1 Ätiologie und Pathophysiologie

Ähnlich wie die Aortenklappe entsteht auch der Mitralklappenapparat durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Bestandteile: Mitralklappenannulus, das anteriore und posteriore Mitralklappensegel, die Sehnenfäden und der anterolaterale und posteromediale Papillarmuskel sind hier strukturbildend. Eine Pathologie, die zu einer Insuffizienz führt, kann sich theoretisch in jedem - oder auch mehreren - dieser Anteile manifestieren. Unterschieden wird auch hier zwischen primärer und sekundärer Ursache, wobei ebenfalls die primäre Ätiologie führend ist. Carpentier etablierte eine Klassifikation zur Einteilung der MI, die weithin verbreitet ist.

Am häufigsten entsteht eine primäre MI durch myxomatöse Degeneration. [67] Diese äußert sich an den Klappensegeln als Verdickung der Segel durch Einlagerung von Glykosaminoglykanen, bei gleichzeitiger Zunahme der Ausdehnbarkeit und Abnahme der Steifigkeit des Gewebes. [68] An den Sehnenfäden kommt es ebenfalls zu Zunahme des Gewebedurchmessers, hier allerdings in Form einer vermehrten Einlagerung von unorganisierten bindegewebigen Zellen. Die Chordae zeigen sich hierdurch trotz einer Zunahme an Gewebe in ihrer Stärke gegenüber Zugkräften deutlich gemindert. [69] Die Erkrankung manifestiert sich schließlich als Prolaps von Gewebe an einem oder beiden Klappensegeln (s.g. "bileaflet"-Prolaps) oder als Ruptur oder Elongation von Sehnenfäden (Carpentier II). Ein Prolaps ist dabei definiert durch die Verlagerung der Koaptationsfläche der Klappensegel in den linken Vorhof hinein, verbunden mit einem unterschiedlichen Ausmaß an Insuffizienz. Das s.g. "flail.leaflet" hingegen lässt sich bei Ruptur von Sehnenfäden, häufig am posterioren Mitralklappensegel, beobachten. Dabei schlägt der freie Rand des Klappensegels durch den Verlust der Zugkräfte der Chordae in den linken Vorhof durch und vollführt im Blutstrom eine charakteristische flottierende Auf- und Abbewegung, die in der echokardiographischen Untersuchung beobachtet werden kann. In seiner chronischen Verlaufsform führt dies oft zu einer schweren Insuffizienz mit rasch fortschreitendem Remodeling des Herzmuskels und geht deshalb mit einer schlechten Prognose einher. [70] Eine hohe Frühmortalität weist auch die akute Sehnenfadenruptur auf, die durch stumpfe Thoraxtraumata, postischämische Komplikationen nach Myokardinfarkt oder spontan entstehen kann. Sie führt meist zu einer akuten Dekompensation, da langfristige Anpassungsvorgänge, wie sie bei der chronischen Verlaufsform erfolgen, kurzfristig nicht greifen können.

Auch die rheumatische Herzerkrankung spielt bei der Entstehung einer primären MI eine Rolle, meist aber dann im Sinne eines kombinierten Vitiums mit zusätzlicher Stenosekomponente durch Verklebung der Kommissuren mit resultierender restriktiver Segelbewegung oder Schrumpfung der Klappensegel (Carpentier IIIa). Infektiöse Endokarditiden führen durch Destruktionen an den Klappensegeln zur Insuffizienz bei ansonsten normaler Klappensegelbewegung (Carpentier I).

Die sekundäre Mitralsuffizienz ist die Folge einer anulären Dilatation (Carpentier IIIB). Dieser liegen strukturelle Veränderungen in den Dimensionen der linken Herzhöhlen zugrunde, namentlich vor allem die Dilatation derselben. Dies kann

bedingt sein durch eine vermehrte Belastung des LV (Volumen- oder Druckbelastung) und konsekutiver Hypertrophie (exzentrisch oder konzentrisch) z.B. bei Aortenklappenvitium oder langjähriger Hypertonie. Eine kürzlich veröffentlichte Arbeit zeigte, dass bei bis zu 50% der Patienten, bei denen ein Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVI) durchgeführt wird, eine begleitende sekundäre MI aufweisen. [71] Auch strukturelle Herzerkrankungen, wie die dilatative oder hypertrophe Kardiomyopathie, können ursächlich für eine sekundäre MI sein, seltener auch eine alleinige linksatriale Dilatation bei chronischem Vorhofflimmern ohne Verletzung der sonstigen strukturellen Integrität des Klappenapparates. (Carpentier I). Diese Art der MI wird deshalb auch als "funktionelle" MI bezeichnet, und ist prognostisch deutlich schlechter zu bewerten als eine primäre MI [72] - Notfälle wie eine akute Papillarmuskelruptur ausgeschlossen.

Als prognostisch besonders ungünstig gilt die ischämische Mitralinsuffizienz, eine Sonderform von funktioneller MI, die durch eine Verlagerung der Papillarmuskeln durch das Remodeling des chronisch sauerstoffunterversorgten Myokards entsteht. [72-74] Durch die Richtungsänderung der Zugkräfte, die über die Chordae an den Mitralklappensegeln wirken, kommt es zu einer Verziehung des gesamten Mitralklappenapparates, dem so genannten "tethering" mit konsekutiver Mitralklappenstenose (Abb. 1).

Ischämische Mitralklappeninsuffizienz

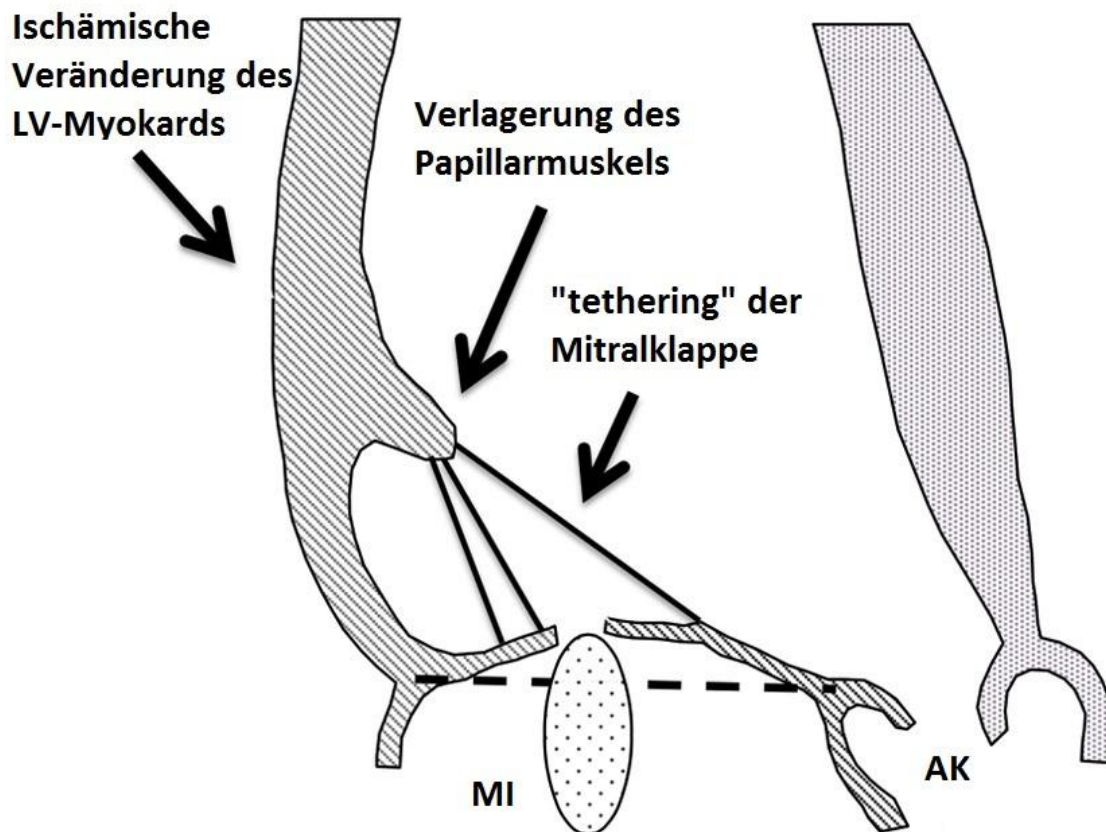


Abbildung 1: Mechanismus der ischämischen Mitralinsuffizienz

Im chronisch sauerstoffunterversorgten Myokard kommt es durch Anpassungsvorgänge zu Veränderungen in der Binnenarchitektur der Herzhöhlen. Die Papillarmuskeln werden an andere Stelle verlagert und bewirken über den Zug an den Chordae eine Verziehung des gesamten Mitralklappenapparates mit konsekutivem "tethering" der Klappensegel. Mit freundlicher Genehmigung nach [74].

Legende: AK=Aortenklappe, LV=linker Ventrikel, MI=Mitralklappeninsuffizienz

Die chirurgische Therapie der primären MI wird flächendeckend mit guten Ergebnissen durchgeführt. Nach langjähriger Diskussion über den richtigen Zeitpunkt der Intervention, schlägt die Waage auch bei asymptomatischen Patienten mit mittel- bis hochgradiger MI zuletzt immer mehr in Richtung einer frühzeitigen Operation aus. [75, 76]

Bei sekundärer MI gestaltet sich die chirurgische Therapie hingegen herausfordernd. Besonders bei ischämischer MI sind die Ergebnisse unvorteilhaft. Eine Operationsmortalität von 10-17,6% und 11,2-58,8% wiederkehrende MI mittleren oder hohen Schweregrades nach zwei Jahren (letzteres gilt nur für

Klappenrekonstruktionen, bei Klappenersatz lag die Rate mit 3,8% deutlich niedriger) werden in kürzlich veröffentlichten Publikationen berichtet. [77-79] Zuletzt wird bei diesen Patienten häufig das MitraClip-Verfahren als Palliation im Rahmen klinischer Studien angewandt. [80]

2.3.2 Historie der rekonstruktiven Mitralklappenchirurgie

Die Rekonstruktion der Mitralklappe ist heute das Standardverfahren in der Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. Die geschichtliche Entwicklung der rekonstruktiven Mitralkirurgie ist - vor allem in den frühen Jahren - auf die Behandlung der rheumatischen Mitralklappenstenose zurückzuführen.

1902 beschrieb der britische Kardiologe Lauder Brunton erstmals einen gedanklichen Ansatz zur chirurgischen Korrektur. [81] Es sollte Jahre dauern bis diese Ideen erstmals in die Tat umgesetzt wurden. Eliott Cutler führte 1923 die erste erfolgreiche Valvulotomie bei einem zwölfjährigen Mädchen mit rheumatischer Mitralklappenstenose durch. [82] Er inzidierte den Apex des linken Ventrikels und trennte die Kommissuren mit einem Skalpell. In den Folgejahren gab Cutler das Verfahren allerdings wieder auf, da von sieben weiteren Patienten keiner die Prozedur überlebte. [83] Auch der ersten Patientin war kein langes Leben beschieden - sie starb vier Jahre nach der erfolgreichen Operation an einer Lungenentzündung. [84]

Henry Souttar führte 1925 ebenfalls eine erfolgreiche Valvulotomie durch. [85] Anders als Cutler, wählte Souttar einen transatrialen Zugang durch das linke Herzohr und sprengte die verklebten Mitralkommissuren mit seinem Zeigefinger - ein Prinzip, das bei den später aufkommenden Ballonvalvuloplastien wieder aufgegriffen wurde. Die 15-jährige Patientin überlebte und starb sieben Jahre später in Folge einer zerebralen Embolie. Aufgrund massiven Widerstandes in der Fachwelt und der daraus resultierenden fehlenden Zuweisung weiterer Patienten, blieb dies Souttars einzige Operation dieser Art. [86]

Erst 1948 wurde das Konzept der operativen Behandlung der Mitralklappenstenose wieder aufgegriffen. Dwight Harken und Charles Bailey führten unabhängig voneinander im Abstand von wenigen Tagen erfolgreiche Kommissurotomien an rheumatischen Mitralklappen durch. [87, 88] Auch Russell Brock operierte seit 1948 Patienten mit rheumatischer Mitralklappenstenose, publizierte seine Ergebnisse aber erst nach mehreren

erfolgreichen Versuchen. [89] In den folgenden Jahren wurde das Verfahren etabliert und verbessert, die Gruppe um Harken berichtete 1959 von einer nunmehr gesunkenen operativen Mortalität auf unter 1% in elektiven Fällen. [90] Begünstigt wurde der Fortschritt durch die Einführung der extrakorporalen Zirkulation in die klinische Praxis 1953. [91]

In den 1950er Jahren erfuhr auch die Insuffizienz der Mitralklappe zunehmende Aufmerksamkeit, die Entwicklung war zunächst aber von Fehlschlägen gekennzeichnet.

In den 1960er Jahren wurden Anuloplastien bei dilatiertem Mitralklappenring von Lillehei und Wooler beschrieben, McGoon berichtete von der erfolgreichen Korrektur einer Mitralinsuffizienz bei gerissenen Sehnenfäden. [92-94] Mit dem künstlichen Klappenersatz begann sich gleichzeitig ein Konkurrenzverfahren zu etablieren, das reproduzierbare Ergebnisse im großen Stil erlaubte.

Als "Vater" der modernen rekonstruktiven Klappenchirurgie - vor allem der Mitralklappe - gilt schließlich der französische Chirurg Alain Carpentier, welcher die Vorteile eines rekonstruktiven Vorgehens gegenüber dem Klappenersatz erkannte. Er entwickelte und verfeinerte seine Techniken soweit, dass er in großen Serien über sehr gute und nachhaltige Ergebnisse bei Patienten mit myxomatös degenerativ verursachter MI berichten konnte, Carlos Duran folgte wenig später. [51, 95]

Die von Carpentier und Duran beschriebenen Techniken werden in modifizierter Form bis zum heutigen Tag verwendet. Aufbauend auf dieser chirurgischen Pionierleistung und den Ergebnissen, die einen Vorteil für ein rekonstruktives Vorgehen gegenüber dem Klappenersatz nachwiesen, verbreitete sich die Mitralklappenrekonstruktion immer weiter und ist auch aktuell das Verfahren der Wahl. [20, 21] In Deutschland wurden 2015 63,6% der isolierten Mitralklappeneingriffe als Rekonstruktion durchgeführt. [96]

Neuerungen in jüngerer Zukunft konzentrierten sich weniger auf die Techniken als auf neue, weniger invasive Zugangswege. Cohn et al. und Navia et al. führten die ersten minimal-invasiven Mitralklappenrekonstruktionen über eine rechtslaterale Thorakotomie bzw eine Ministernotomie durch. [97, 98] Auch Carpentier tat sich auf diesem Gebiet weiter hervor und rekonstruierte 1996 erstmals eine Mitralklappe über einen endoskopisch-videoassistierten Zugang, 1998 erstmals unter Zuhilfenahme

eines roboterassistierten Systems, einem Vorläufer des heute gängigen DaVinci-Systems. [99, 100].

In Deutschland erfolgten 2014 47,2 % der Mitralklappeneingriffe mit einer steigenden Tendenz über einen minimal-invasiven Zugangsweg. [3] Die Verbreitung der roboterassistierten Mitralklappenchirurgie hingegen beschränkt sich auf wenige Zentren, die allerdings eine langjährige Expertise und hohe Fallzahlen aufweisen können.

Auch perkutane Katheterverfahren zur Rekonstruktion der Mitralklappe wurden entwickelt. Das bereits flächendeckend eingesetzte MitraClip-System imitiert das chirurgische Verfahren der Alfieri-Plastik bei degenerativem Prolaps der Klappensegel durch die Etablierung einer Nahtverbindung zentral zwischen den beiden Mitralsegeln. [101] Von diesem Verfahren profitieren allerdings nur selektierte Gruppen von Patienten.

In Entwicklung und frühen Stadien der klinischen Erprobung befindlich sind aktuell interventionelle Verfahren zum Mitralklappenersatz, analog dem bereits etablierten Transkatheter-Aortenklappenersatz. [102]

2.4 Trikuspidalklappeninsuffizienz

2.4.1 Ätiologie und Pathophysiologie

Ein milder Trikuspidalreflux ist bei 90% der gesunden Erwachsenen zu beobachten und ist als physiologisch zu betrachten. [103] Eine relevante Trikuspidalinsuffizienz dagegen entsteht einerseits primär durch Veränderungen am Klappenapparat z.B. bei rheumatischer Klappenerkrankung, myxomatöser Degeneration, kongenitalen Defekten (Bindegewebserkrankungen, Ebstein-Anomalie), infektiöser Endokarditis, Papillarmuskelschäden bei rechtsventrikulärem Infarkt oder ungünstiger Lage transvalvulärer Schrittmacherelektroden, andererseits sekundär durch Dilatation des Trikuspidalanulus. [104, 105] Die sekundäre Ursache überwiegt hier mit einem Anteil von 70-80%. Ursache ist dabei zumeist eine Erhöhung des pulmonalen Widerstandes z.B. durch ein linksventrikuläres Klappenitium - hier vor allem der Mitralklappe - mit konsekutiver Dilatation des rechten Ventrikels und damit auch des Trikuspidalanulus. Die Inzidenz einer funktionellen Begleit-Trikuspidalinsuffizienz bei

einem Mitralklappenversagen wird mit 8-30% angegeben. [106] Auch chronisches Vorhofflimmern kann durch Begünstigung einer zunehmenden rechtsatrialen Dilatation eine funktionelle TI bedingen. [107]

2.4.2 Historie der rekonstruktiven Trikuspidalklappenchirurgie

Die Indikation zur isolierten Trikuspidalklappenrekonstruktion (TKR) ist selten, die meisten Eingriffe an der Trikuspidalklappe erfolgen sowohl heute als auch historisch im Rahmen eines kombinierten Eingriffes.

Die Geschichte der Trikuspidalklappenrekonstruktion ist eng mit der Geschichte der Mitralklappenrekonstruktion verbunden und wurde ebenfalls erstmals als Kommissurotomie bei Patienten mit stenotischen Klappenerkrankungen rheumatischen Ursprungs durchgeführt, beispielsweise von Brofman 1953 als kombinierte Mitralklappen- und Trikuspidalklappenkommissurotomie. [108]

Die Trikuspidalinsuffizienz wurde durch die Fachwelt lange vernachlässigt, sodass die Trikuspidalklappe auch als die "vergessene Herzklappe" bezeichnet wird. Eine sekundäre TI bei gleichzeitigem Vorliegen von linksventrikulären Klappenversagen wurde in der Vergangenheit bei operativer Korrektur der letzteren oft nicht gleichzeitig angegangen, da die Vorstellung bestand, die "funktionelle" TI werde sich mit struktureller Normalisierung der linksventrikulären Verhältnisse nach Korrektur der dortigen Klappenproblematik zurückbilden. [109] Zwischenzeitlich stellte sich allerdings heraus, dass eine Rückbildung der funktionellen TI nicht in einer zufriedenstellenden Anzahl der Fälle erfolgte. [110] Außerdem konnte gezeigt werden, dass es zu einer deutlichen Verschlechterung der Prognose kommt, wenn nach Operation einer linksventrikulären Klappenpathologie eine residuelle TI fortbesteht. [111]

Auch für die Trikuspidalklappe sind katheterinterventionelle Verfahren in Entwicklung und vereinzelt auch bereits in Anwendung. [112]

2.5 Häufigkeit multipler Klappenoperationen

In der Euro Heart Survey hatten 14,6% der Patienten, die sich einem klappenchirurgischen Eingriff unterzogen, multiple Herzklappenerkrankungen. [1]

Eine Auswertung der STS-Datenbank (*Society of Thoracic Surgeons*) zeigte einen Anteil von 10,9% für operative Eingriffe an mehreren Herzklappen an der Gesamtheit der Klappenoperationen zwischen 1993 und 2007. [4]

Die häufigste Kombination bei multiplen Klappeneingriffen ist die Kombination von Eingriffen an Aorten- und Mitralklappe mit einem Anteil von 53,9-57,8% an allen multiplen Klappenoperationen. Kombinationseingriffe an Aorten-, Mitralklappe und Trikuspidalklappe zeichnen lediglich für 7,9-9% aller multiplen Klappenoperationen verantwortlich, während der gleichzeitiger Eingriff an Mitralklappe und Trikuspidalklappe - der in der vorliegenden Studie keine Rolle spielt und hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt wird, 31% der multiplen Klappeneingriffe ausmacht. [4, 6]

Die operative Mortalität für multiple Klappeneingriffe liegt in großen Studienpopulationen bei 9,4-12,5% bzw. 13,1-14% für kombinierte Aorten- und Mitralklappe bzw. kombinierte Aorten-, Mitralklappe und Trikuspidalklappe. [3-5] Die Fünfjahres-Sterblichkeit nach Kombinationseingriffen liegt bei bis zu 32,9%. [113]

Diese Zahlen beinhalten sowohl Rekonstruktionen, als auch Klappenersatzoperationen. Bei Kombinationseingriffen an Aorten und Mitralklappe wurde die Mitralklappe in Deutschland 2014 in 44% der Fälle rekonstruiert, bei 53% erfolgte ein Klappenersatz. [3] Für das Verhältnis zwischen Rekonstruktion und Klappenersatz bei Kombinationseingriffen existieren keine genauen Zahlen, die Verteilung dürfte allerdings sehr deutlich zugunsten des Klappenersatzes ausfallen.

2.6 Indikationen und Empfehlungen für das chirurgische Vorgehen bei multiplen Klappenerkrankungen

Empfehlungen für das chirurgische Vorgehen bei multiplen Klappenerkrankungen werden in den Europäischen ESC-Leitlinien (2012) [8] und amerikanischen AHA/ACC Leitlinien (2014) [7] nur knapp angesprochen und haben einen niedrigen Evidenzgrad. Große klinische Multicenterstudien oder gar randomisierte Studien fehlen.

Unger et al. widmen sich dem Thema in zwei ausführlichen Übersichtsarbeiten. Aufgrund der fehlenden Evidenz sind und werden auch in Zukunft bei der Behandlung dieses komplexen Patientengutes Einzelfallentscheidungen notwendig.

Die Autoren heben sechs Punkte hervor, die bei der Wahl des richtigen Vorgehens im berücksichtigt werden sollten: [9, 10]

1. Das erhöhte unmittelbare chirurgische Risiko bei Mehrfacheingriffen und -im Falle von Klappenersatz - die langfristig erhöhte Morbidität durch Summation klappenassoziierter Komplikationen bei mehreren Klappenprothesen.
2. Die Wahrscheinlichkeit und das Risiko einer eventuellen Reoperation
3. Den Einfluss, den ein zusätzliches, geringgradigeres Vitium bei Nichtkorrektur prognostisch potentiell ausüben kann.
4. Die Wahrscheinlichkeit der spontanen Rückbildung einer funktioneller Mitral- oder Trikuspidalinsuffizienz bei Korrektur des auslösenden primären Vitiums.
5. Die Auswahl des Operationsverfahrens, auch in Hinblick auf die Verfügbarkeit neuer wenig invasiver oder perkutaner Verfahren.
6. Die Wichtigkeit von multidisziplinärem Austausch und Entscheidungsfindung.

2.7 Rekonstruktive Klappenchirurgie und Klappenersatzverfahren

Zu den klappenassozierten Komplikationen zählen wiederkehrende Insuffizienz oder Stenose, Endokarditis, thrombembolische Komplikationen und Blutungskomplikationen (v.a. bedingt durch orale Antikoagulation). Diese Komplikationen treten sowohl nach Klappenrekonstruktion, als auch nach Klappenersatz auf.

Generell sind Komplikationen früh postoperativ wahrscheinlicher, als im späteren Verlauf. Für Klappenprothesen gelten für die jeweiligen Komplikationen unterschiedliche Inzidenzen bei biologischen und mechanischen Prothesen.

Die Inzidenz von Prothesenendokarditiden beträgt insgesamt gesehen 0,5-1% pro Jahr, für biologische Prothesen und Prothesen in Aortenposition liegt das Risiko höher als für mechanische Prothesen und solche in Mitralposition. Das Risiko eine Prothesenendokarditis zu entwickeln liegt für alle Patienten innerhalb der ersten sechs Monate postoperativ mit etwa 3% höher als im Langzeitverlauf. Dies beinhaltet auch Patienten bei denen der Eingriff im aktiven Intervall einer infektiösen Endokarditis erfolgt. Diese haben mit 5% ein nochmals erhöhtes Risiko früh auch eine Prothesenendokarditis zu entwickeln. [114-116]

Die potentielle Thrombosierung von Herzklappenprothesen betrifft vor allem mechanische Prothesen. Zuletzt gibt es auch vereinzelte Berichte über Thrombosierungen an biologischen Prothesen. [117] Eine Prothesenthrombose birgt zweierlei Risiken. Einerseits eine Obstruktion, andererseits die Ablösung von thrombotischem Material und Embolisierung in zerebrale oder weiter distale gelegene Gefäße. Die Inzidenz von obstruktiver Thrombosierung wird für mechanische Prothesen mit 0,3-1,3% pro Jahr angegeben, die Inzidenz für kleine nicht-obstruktive Mikrothromben liegt mit bis zu 24% im ersten und 15% im zweiten bis vierten postoperativen Jahr, deutlich höher. Die Inzidenz von Embolien hingegen beträgt 0,7%-6% pro Jahr. Insgesamt liegt die Mortalität von Prothesenthrombosierung bei etwa 10%. [118, 119] Prothesenthrombosierung tritt vor allem in Trikuspidal-, aber auch in Mitralsposition, häufiger auf, als in Aortenposition. [119, 120]

Für die Risikobewertung, Blutungskomplikationen unter Antikoagulation betreffend, können verschiedene Scores zu Rate gezogen werden, z.B. der HAS-BLED-Score. Durchschnittlich liegt das Risiko für eine schwere Blutung bei 2-5% Jahr, für eine tödliche Blutungskomplikation bei 0,5%-1%. [121]

Der Vorteil rekonstruktiver klappenchirurgischer Verfahren liegt in einer niedrigeren Inzidenz dieser Komplikationen. Dies konnte sowohl für isolierte Aortenklappen [13, 14, 16-19] als auch isolierte Mitralklappenrekonstruktion gezeigt werden. [20-22]

Die Mitralklappe ist in dieser Hinsicht besser erforscht als die Aortenklappe. Die Datenlage ist gut, es existieren zahlreiche randomisierte prospektive Studien. Vorteile des rekonstruktiven Ansatzes gelten hier im Besonderen für die degenerative Ätiologie der Klappenerkrankung. Für diese Patienten wurde eine deutliche Überlegenheit gegenüber dem Klappenersatz gezeigt, was OP-Mortalität, Langzeitüberleben, Erhalt der LV-Funktion, thrombembolische Komplikationen, Endokarditis und mit Antikoagulation assoziierte Blutungen betrifft. Gleichzeitig besteht eine gleichwertige Stabilität des Operationsergebnisses. Ähnliches gilt für endokarditisch verursachte Mitralklappeninsuffizienzen. Für rheumatische Mitralklappeninsuffizienzen stellt sich die Datenlage nicht ganz so klar dar, favorisiert nach sorgfältiger Diagnostik und Patientenauswahl aber trotzdem leicht die Rekonstruktion. Bei den schwersten und mit dem höchsten Risiko behafteten Fällen aus diesen Gruppen sollte ein Klappenersatz dennoch zumindest in Betracht gezogen werden. Bei der ischämischen Mitralklappeninsuffizienz ist die Datenlage unübersichtlicher. Bei milder bis

moderater Insuffizienz scheinen beide Verfahren prognostisch gleichwertig zu sein, mit leichten Vorteilen zugunsten der Rekonstruktion. Bei schwerer MI jedoch wird aktuell eher ein Klappenersatz empfohlen, da die Haltbarkeit einer Rekonstruktion mit bis zu 58,8% Versagen nach zwei Jahren deutlich herabgesetzt ist. [22, 78]

Auch für die Aortenklappenrekonstruktion konnte - wenn auch bisher nur in retrospektiven Studien - eine gleichwertige Operationsletalität, Langzeitüberleben und -stabilität des Ergebnisses im Vergleich zum Klappenersatz gezeigt werden. Gleichzeitig waren die Raten für Komplikationen wie Thrombembolie (0,2%/Jahr), Endokarditis (0,16%/Jahr) und schwere Blutungskomplikationen (0%) im Vergleich deutlich niedriger. [13]

2.8 Fragestellung

Das Ziel rekonstruktiver Klappenchirurgie ist die Vermeidung von Problematiken, die dem Patienten durch Klappenersatz entstehen können. Diese bestehen, wie bereits im Vorangegangenen beschrieben, vor allem in den typischen klappenassoziierten Komplikationen wie Prothesenendokarditis, Thrombembolie, schwerer antikoagulationsassoziiierter Blutung und limitierter langfristiger Stabilität durch Degeneration der Prothesen. Letzteres ist vor allem bei biologischen Klappenprothesen relevant, während die schweren Blutungsereignisse unter Antikoagulation vor allem bei mechanischen Klappenprothesen auftreten. Frühere vergleichende Arbeiten zeigen für die isolierte Aorten- bzw. isolierte Mitralklappenrekonstruktion einen Vorteil rekonstruktiver Verfahren in Bezug auf diese klappenassoziierten Komplikationen. [13, 14, 16-22] Gleichzeitig muss die rekonstruktive Klappenchirurgie sich dem Vergleich mit den guten Ergebnissen beim Klappenersatz, in Bezug auf Früh- und Spätletalität und Stabilität, stellen. Die genannten Studien berichten hier über mindestens gleichwertige Ergebnisse.

Ob dies auch auf ein rekonstruktives Vorgehen an zwei oder mehr Herzklappen übertragen werden kann, ist bisher unklar. Die vorliegende Studie stellt deshalb primär folgende Fragen:

1. Wie ist die Frühletalität nach kombinierter AKR/MKR?
2. Wie präsentiert sich das langfristige Überleben nach kombinierter AKR/MKR

3. Wie stabil zeigt sich das Operationsergebnis im Verlauf nach AKR/MKR, gemessen an der Freiheit von Reoperation?
4. Wie ist die Rate an typischen klappenassoziierten Komplikationen (infektiöse Endokardits, Thrombembolie, schwere Blutung) nach AKR/MKR im langfristigen Verlauf?

Außerdem stellt sich die Frage ob es einzelne individuelle Faktoren gibt, welche die Ergebnisse für jeden einzelnen der, im Vorangegangenen genannten, primären Endpunkte, in eine positive oder negative Richtung beeinflussen können. Konkrete Fragen waren hier:

1. Gibt es präoperative Risikofaktoren, die eine Auswirkung auf die Ergebnisse bezüglich Langzeitüberleben, Langzeitstabilität und Freiheit von klappenassoziierten Komplikationen haben?
2. Gibt es für verschiedene Ätiologien der Klappenerkrankungen Unterschiede bezüglich Langzeitüberleben, Langzeitstabilität und Freiheit von klappenassoziierten Komplikationen?
3. Gibt es intraoperative Parameter, z.B. Verwendung bestimmter Rekonstruktionstechniken, die das Ergebnis bezüglich Langzeitüberleben, Langzeitstabilität und Freiheit von klappenassoziierten Komplikationen beeinflussen können?

Die Operation bei Klappenvitien hat zum einen die Verbesserung der Prognose des Patienten im Hinblick auf die genannten Endpunkte zum Ziel, zum anderen die Verbesserung der Lebensqualität, durch die Beseitigung der durch die Klappenvitien verursachten Symptomatik. Ersteres wird durch die Beseitigung der Vitien erreicht. Die Überprüfung und Früherkennung etwaiger Restvitien erfolgt durch echokardiografische Verlaufsuntersuchungen. Die beiden Parameter zur Darstellung des Operationsergebnisses wurden durch folgende Fragestellungen abgebildet:

1. Wie stellt sich die Symptomatik gemessen an der NYHA-Klassifikation im postoperativen Verlauf dar?
2. Wie stellen sich die Klappeninsuffizienzen und linksventrikuläre Funktionsparameter im postoperativen Verlauf dar?

Die Einordnung der jeweiligen Ergebnisse erfolgte im Kontext anderer Studien, die über Ergebnisse bei Mehrfachklappeneingriffen berichten. Dies beinhaltete sowohl

eine kleine Anzahl von Arbeiten zur Doppelklappenrekonstruktion, als auch eine Vielzahl von Studien, welche die Ergebnisse bei Doppelklappenersatz oder der Kombination aus Aortenklappenersatz und Mitralklappenrekonstruktion darstellen.

3. Patienten und Methoden

3.1 Primäre Datenerfassung

Prä- und perioperative Daten wurden unter sorgfältiger Durchsicht der Patientenakten systematisch erfasst. Verwendet wurden dabei vorrangig der klinikeigene prä- und postoperative Qualitätssicherungsbogen, Operationsberichte und Entlassbriefe sowie falls vorhanden Untersuchungsberichte von zuweisenden Einrichtungen in und ex domo.

3.2 Follow-Up

3.2.1 Follow-Up bezüglich primärer Endpunkte

Das Follow-Up erfolgte einerseits mittels strukturierter Telefoninterviews mit den Patienten oder deren Angehörigen, andererseits durch Rücksprache mit den weiterbehandelnden Kardiologen und Hausärzten und Durchsicht der von dort angeforderten Verlaufsunterlagen. Bezüglich der primären Endpunkte Überleben, Freiheit von Reoperation und klappenassoziierten Komplikationen war das Follow-Up zu 98.7% vollständig. Lediglich über den Verbleib zweier Patienten konnten keinerlei Informationen gewonnen werden. Die mittlere Dauer des Follow-Up bis zu Erreichen des Endpunktes betrug $71,4 \pm 50,8$ Monate (Median 90; Spannweite 1-225) oder 928 Patientenjahre bezüglich Überleben.

Zeitlicher Endpunkt für das Follow-Up bezüglich der klappenassoziierten Komplikationen ist der Zeitpunkt des letzten Kontaktes bzw. das Datum des Todes, also auch nach einer eventuellen Reoperation und beinhaltet somit auch Patienten, die aufgrund von sekundärem Klappenersatz antikoaguliert wurden.

Der Endpunkt für das NYHA-Follow-Up ist der Zeitpunkt des letzten Kontaktes bzw. sollte dies nötig geworden sein, vor einer ersten Reoperation, um eventuelles Versagen der Rekonstruktion abzubilden und eine unverzerrte Aussage über die Ergebnisse nach Rekonstruktion möglich zu machen. Für Herzrhythmus und Antikoagulation wurde aus praktischen Gründen das Datum des letzten Kontaktes bzw. das Todesdatum als zeitlicher Endpunkt gewählt, sodass hier auch Patienten abgebildet werden, die aufgrund von sekundärem Klappenersatz antikoaguliert wurden.

3.2.2 Echokardiografisches Follow-Up

Empfohlen wurden klinische und echokardiografische Kontrollen nach drei, sechs und zwölf Monaten postoperativ, im weiteren Verlauf dann halbjährlich. Aufgrund des weiten Einzugsgebietes der Abteilung wurden echokardiographische Vor- und Follow-Up-Untersuchungen zu einem großen Teil nicht einheitlich an unserem Zentrum, sondern in vielen niedergelassenen Praxen und anderen Kliniken bundesweit durchgeführt.

Dies war ursächlich für zwei Probleme. Erstens: die mittlere Follow-Up-Dauer des echokardiografischen Follow-Up war mit 48 ± 48 Monate (Median 34; Spannweite 1-198) oder 566 Patientenjahren sehr viel kürzer als das Follow-Up die primären Endpunkte betreffend. Grund dafür ist, dass von vielen Patienten keine aktuellen echokardiografischen Nachuntersuchungen verfügbar waren, sondern auf früh postoperative Berichte aus Rehakliniken oder erste Verlaufskontrollen, die noch in der Ambulanz unserer Einrichtung erfolgten, zurückgegriffen werden musste. Aufgrund der räumlichen Entfernung war eine Einbestellung in unsere Ambulanz zur erneuten Verlaufskontrolle in den allermeisten Fällen nicht möglich. In vielen Praxen waren alte Akten außerdem der Digitalisierung zum Opfer gefallen, waren z.B. in externe Archive ausgelagert und damit nicht mehr zugänglich. Vor allem dann, wenn Patienten im Verlauf verstorben waren, war oft nur noch eine Notiz über das Datum und die Tatsache des Todes, nicht aber zusätzliche Informationen verfügbar. Weiterhin nahmen einige Patienten Kontrolltermine schon seit Längerem nicht mehr wahr, vor allem dann wenn keine Probleme aufgetreten waren.

Zweitens variierten, den echokardiografischen Verlauf betreffend, die verfügbaren Berichte durch die uneinheitliche Struktur der Nachuntersuchungen in Form und Ausführlichkeit deutlich. Oft fanden sich in den ärztlichen Untersuchungsberichten lediglich beschreibende Aussagen über Herzfunktion oder Ausmaße der Herzhöhlen und keine konkreten Messwerte.

Um beschreibende Schätzungen und Messdaten vergleichbar zu machen wurde eine Kategorisierung in Anlehnung an neueste Empfehlungen vorgenommen (Tabelle 1).
[122]

Grundlegende Informationen zu echokardiographischen Verlaufsuntersuchungen (Aussagen über AI, MI und LVEF im Verlauf) konnte in 91,9% erlangt werden.

Tabelle 1: Grundlagen für die Kategorisierung von echokardiografischen Messwerten
nach [122].

LVEF		Normale Funktion	Leichtgradig eingeschränkte Funktion	Mittelgradig eingeschränkte Funktion	Hochgradig eingeschränkte Funktion
Männer & Frauen		>55%	45-54%	30-44%	<30%
IVS(ED)		Normal	Leichtgradig hypertrophiert	Mittelgradig hypertrophiert	Hochgradig hypertrophiert
Männer		0,6-1,0 cm	1,1-1,3 cm	1,4-1,6 cm	>1,6 cm
Frauen		0,6-0,9 cm	1,0-1,2 cm	1,3-1,5 cm	>1,5 cm
LVEDD		Normal	Leichtgradig dilatiert	Mittelgradig dilatiert	Hochgradig dilatiert
Männer		4,2-5,8 cm	5,9-6,3 cm	6,4-6,8 cm	>6,8 cm
Frauen		3,8-5,2 cm	5,3-5,6 cm	5,7-6,1 cm	>6,2 cm

Lückenhafte Dokumentation und Verfügbarkeit von Messwerten, die Ausmaße der Herzhöhlen betreffend, sowohl prä- als auch postoperativ, (LVEDD: 48,7% vollständige Datensätze, IVS: 26,9% vollständige Datensätze) gestalteten eine Vergleichbarkeit problematisch. Der Vollständigkeit halber sind die erhobenen Werte unter Abschnitt 4.5 aufgeführt, seien allerdings bereits an dieser Stelle mit dem Hinweis versehen, Interpretationen - wenn überhaupt - nur mit äußerst kritischem Blick vorzunehmen.

3.3 Beschreibung der Patientenpopulation

Zwischen 03/1997 und 11/2015 unterzogen sich 156 Patienten einer kombinierten Aorten- und Mitralklappenrekonstruktion mit einer individuell unterschiedlichen Anzahl zusätzlicher Eingriffe. Davon waren 68,6% Männer (n=107). Das mittlere Alter der Patienten betrug 60,1±15,7 Jahre, absolute Werte rangierten zwischen 2 und 81 Jahren.

Von allen Patienten lag ein präoperatives Echokardiogramm vor. Darauf und auf intraoperative Befunde aufbauend, wurde die Schwere der Klappeninsuffizienz kategorisiert, von °0 (keine Insuffizienz) und °1 (milde Insuffizienz) über °2 (mittelgradige Insuffizienz) bis °3 (hochgradige Insuffizienz). Für die Aortenklappeninsuffizienz lag der Median bei °2 (Spannweite °2-3), für die Mitralklappeninsuffizienz bei °3 (Spannweite °2-3). Die Indikation zum Eingriff bestand ab einer mindestens mittelgradigen ($\geq$ °2) AI und MI.

Die MI war bei 73 Patienten führend, die AI bei 30. Bei 53 Patienten wiesen beide Vitien einen vergleichbaren Schweregrad auf. Einen Überblick über die interindividuellen Kombinationen gibt Tabelle 2.

Tabelle 2: Schweregrad von Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz präoperativ (n=156)

		Klassifizierung der MI präoperativ			Gesamt
		MI°2	MI°2-3	MI °3	
Klassifi-	AI °2	22	11	55	88
zierung AI	AI °2-3	11	6	7	24
präoperativ	AI °3	15	4	25	44
Gesamt		48	21	87	156

Analog erfolgte eine Einteilung des Schweregrades der Beeinträchtigung des linken Ventrikels, ermittelt über die LV-Ejektionsfraktion. Hier wurde zwischen normaler (>55%), leicht beeinträchtigter (45-55%), mittelgradig beeinträchtigter (30-44%) und schwer beeinträchtigter (<30%). Funktion unterschieden. Die Mehrheit der Patienten (n=91, 58,8%) zeigte hier Normalwerte, während 27 (17,3%) bzw. 28 (17,9%) Patienten eine leicht- bzw. mittelgradig eingeschränkte Funktion aufwiesen. Bei 10 Patienten (6,4%) lag bereits eine hochgradige Einschränkung der LVEF vor.

Die klinische Schweregradeinteilung erfolgte anhand der NYHA-Klassifikation. Die Mehrzahl der Patienten (76,9%, n=120) befand sich zum Operationszeitpunkt in NYHA-Klasse III und höher (Median III, Spannweite I-IV)

Ein Sinusrhythmus lag bei 51,9% (n=81) der Patienten präoperativ vor. Chronisches oder paroxysmales Vorhofflimmern bestand dagegen in 32,1% (n=50) bzw. 16% der Fälle (n=25).

Tabelle 3: Präoperative Charakteristika in der Gesamtpopulation (n=156)

	Fallzahl
Alter (Jahre)	60,1±15,7 (Median 64,5, Spannweite 2-81)
Geschlecht	
• männlich	107 (68,6%)
• weiblich	49 (31,4%)
Herzrhythmus	
• Sinusrythmus	81 (51,9%)
• chronisches Vorhofflimmern	50 (32,1%)
• paroxysmales Vorhofflimmern	25 (16%)
Grad der AI	Median °2, Spannweite °2-°3
• mittelgradig (°2)	88 (56,4%)
• mittel-bis hochgradig (°2-3)	24 (15,4%)
• hochgradig (°3)	44 (28,2%)
Grad der MI	Median °3, Spannweite °2-°3
• mittelgradig (°2)	48 (30,8%)
• mittel-bis hochgradig (°2-3)	21 (13,5%)
• hochgradig (°3)	87 (55,8%)
LVEF	
• normal (≥55%)	91 (58,8%)
• leicht eingeschränkt (45-54%)	27 (17,3%)
• mittelgradig eingeschränkt (30-44%)	28 (17,9%)
• schwer eingeschränkt (<30%)	10 (6,4%)
NYHA-Klassifikation	Median III, Spannweite I-IV
• I	4 (2,5%)
• II	18 (11,5%)
• II-III	14 (9%)
• III	108 (69,2%)
• IV	11 (7,7%)

Das Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren präoperativ wurde ebenso erhoben. 78,8% (n=123) der Patienten litten zusätzlich an arterieller Hypertonie, 45,5% (n=71) an einer Fettstoffwechselstörung und 10,9% (n=17) an Diabetes mellitus. In 26,3% (n=41) der Fälle lag eine koronare Herzerkrankung vor, die mittels Herzkatheteruntersuchung bereits präoperativ zweifelsfrei diagnostiziert worden war. 28,8% (n=45) waren frühere oder aktive Raucher. 16,7% (n=26) der Patienten waren

adipös mit einem BMI >30 kg/m². Eine Einschränkung der Nierenfunktion präoperativ fand sich bei 10,9% (n=17), eine Dialysepflichtigkeit präoperativ bestand bei einer Patientin.

Tabelle 4: Häufigkeiten der kardiovaskulären Risikofaktoren in der Gesamtpopulation (n=156)

	Fallzahl
• Arterielle Hypertonie	123 (78,8%)
• Fettstoffwechselstörung	71 (45,5%)
• Diabetes	17 (10,9%)
• Adipositas (BMI >30 kg/m ²)	26 (16,7%)
• Raucher	45 (28,8%)
• Koronare Herzerkrankung	41 (26,3%)
• Nierenfunktion	
▪ eingeschränkt, aber kompensiert	17 (10,9%)
▪ dialysepflichtig	1 (0,6%)

Die meisten Patienten wiesen dabei einen (n=35), zwei (n=41) oder drei (n=28) Risikofaktoren auf (Abb. 2). Für die interindividuelle Kombinationsausprägung zeigte das Kollektiv insgesamt 45 verschiedene Ausprägungen, am häufigsten waren dabei die isolierte arterielle Hypertonie bei 29, die Kombination aus Fettstoffwechselstörung und arterieller Hypertonie bei 20 und das Fehlen von Risikofaktoren bei 19 Patienten. Die weiteren Ausprägungsmöglichkeiten lagen im Fallzahlbereich zwischen eins und neun.

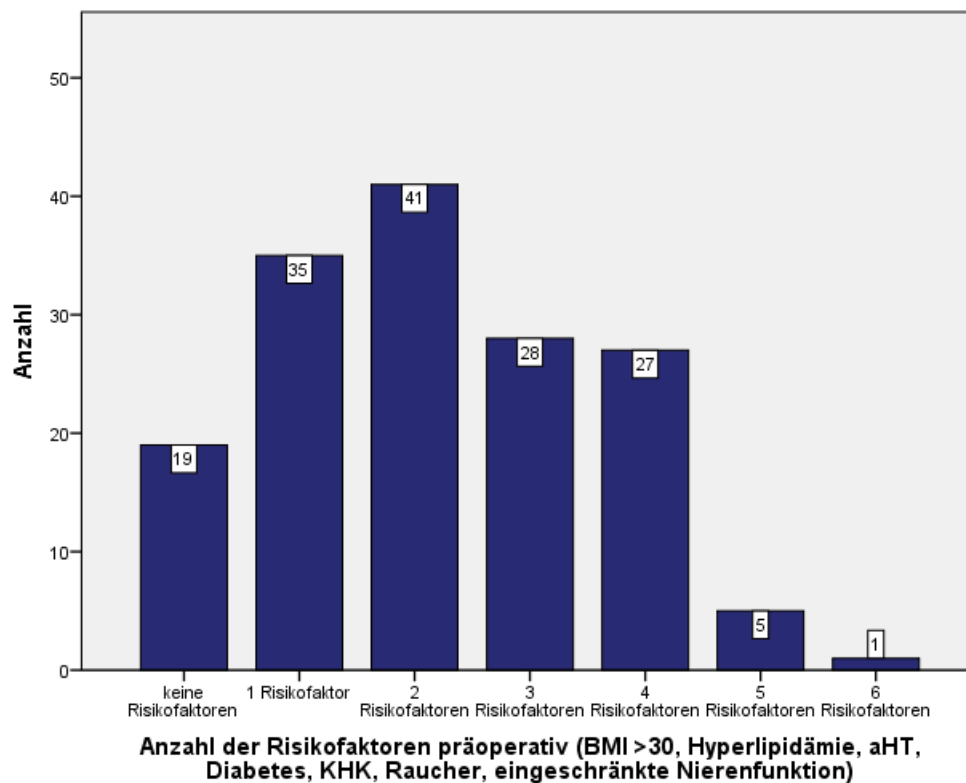


Abbildung 2: Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren in der Gesamtpopulation (n=156)

Die Ätiologie der Klappeninsuffizienzen wurde basierend auf operativen Charakteristika festgelegt und zeigte eine ausgesprochene Heterogenität. Insgesamt hatten 120 (76,9%) Patienten eine trikuspidale, 33 (21,2%) eine bikuspidale und 3 (1,9%) eine unikuspidale Aortenklappe. Für die Aortenklappeninsuffizienz war die degenerative Ätiologie mit 62,8% (n=98) führend, gefolgt von kongenitalen Pathologien mit 21,2% (n=33) - in der vorliegenden Studie ausschließlich bikuspidale Aortenklappen. 7,1% (n=11) entfielen auf infektiöse Endokarditiden und jeweils 4,5% (n=7) auf rheumatische Herzerkrankungen und Bindegewebserkrankungen wie beispielsweise das Marfan-Syndrom.

Auch bei der Mitralklappe waren degenerative Veränderungen ätiologisch führend (44,2%, n=69). Eine alleinige anuläre Dilatation lag in 25,6% (n=40) der Fälle vor und wurde als funktionelle Mitralklappeninsuffizienz gewertet. Bei 10,3% (n=16) der Patienten lag aufgrund ischämischer Kardiomyopathie ebenfalls eine sekundäre MI vor. Ferner entfielen 7,7% (n=12) auf infektiöse Endokarditiden und 2,6% (n=4) auf kongenitale Pathologien.

Tabelle 5: Ätiologie von Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz in der Gesamtpopulation (n=156)

	Fallzahl
Morphologie der Aortenklappe	
• trikuspid	120 (76.9%)
• bikuspid	33 (21.2%)
Ätiologie der AI	
• degenerativ	98 (62.8%)
• infektiöse Endokarditis	11 (7.1%)
• rheumatisch	7 (4.5%)
• Bindegewebserkrankung	7 (4.5%)
Ätiologie der MI	
• degenerativ	69 (44.2%)
• funktionell	40 (25.6%)
• infektiöse Endokarditis	12 (7.7%)
• rheumatisch	15 (9.6%)
• kongenital	4 (2.6%)
• ischämische Herzerkrankung	16 (10.3%)

Die Betrachtung der unterschiedlichen Kombinationsmöglichkeiten bei der Ätiologie der Klappeninsuffizienzen ergaben sich insgesamt 16 verschiedene Merkmalsausprägungen. Eine Darstellung der verschiedenen ätiologischen Kombinationen geben Tabelle 6 und Abbildung 3.

Dabei war die Subgruppe derjenigen mit degenerativer AI und degenerativer MI mit 44 (28,2%) Patienten am größten, gefolgt von den Kombinationen degenerative AI und funktionelle MI mit 34 (21,8%), kongenitale AI und degenerative MI mit 20 (12,8%), degenerative AI und ischämische MI mit 14 (9%), endokarditische Ätiologie von sowohl AI als auch MI mit 11 (7,1%) und rheumatische Ätiologie beider Vitien mit 7 (4,5%) Patienten. Die verbleibenden Ausprägungen bewegten sich im Fallzahlbereich zwischen eins und fünf.

Tabelle 6: Interindividuelle Kombinationen der Ätiologie von AI und MI in der Gesamtpopulation (n=156)

		Ätiologie der Mitralsuffizienz						Gesamt
		degenerativ	funktionell	Endokarditis	rheumatisch	kongenital	ischämisch	
Ätiologie der Aorteninsuffizienz	degenerativ	44	34	0	5	1	14	98
	Endokarditis	0	0	11	0	0	0	11
	Bindegewebs- erkrankung	5	1	0	0	1	0	7
	rheumatisch	0	0	0	7	0	0	7
	kongenital	20	5	1	3	2	2	33
Gesamt		69	40	12	15	4	16	156

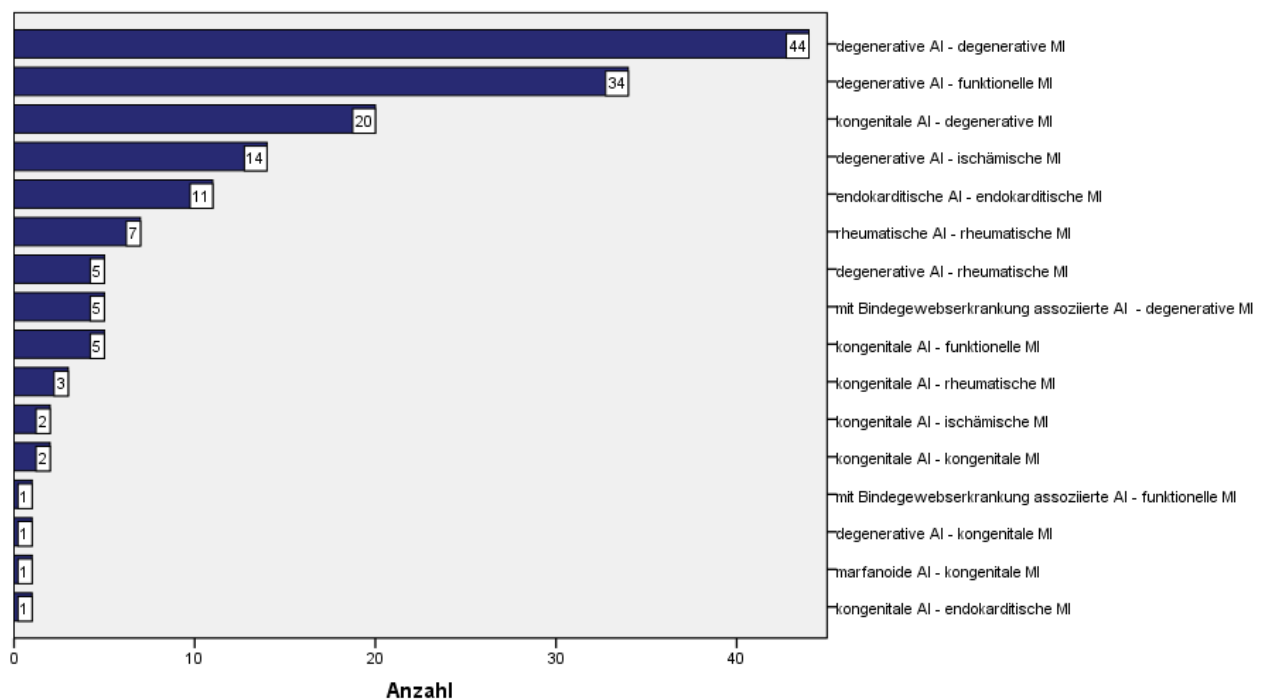


Abbildung 3: Interindividuelle Kombinationen der Ätiologie von AI und MI in der Gesamtpopulation (n=156)

3.4 Beschreibung der verwendeten Operationstechniken

3.5.1 Grundsätzliches

Der Eingriff erfolgte über eine mediane Sternotomie, die extrakorporale Zirkulation wurde über eine Kanülierung aortal und über beide Hohlvenen etabliert. Die Reihenfolge der weiteren Arbeitsschritte variierte, abhängig von begleitenden Prozeduren. Wurde ausschließlich eine AKR/MKR durchgeführt, erfolgte zunächst die Aortenklappen-, danach die Mitralklappenrekonstruktion.

Sieben Patienten hatten sich bereits vorher einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen. Diese waren eine Ballonvalvuloplastie, eine MKR, eine ACB/MKR, eine MKR/TKR und drei AKR/MKR. Die kombinierten AKR/MKR in der Vorgeschichte erfolgten allesamt ex domo.

Alle Operationen wurden von demselben verantwortlichen Chirurgen durchgeführt.

3.5.2 Aortenklappenrekonstruktion

Grundlage der Rekonstruktion der Aortenklappe ist die Betrachtung der komplexen funktionellen Einheit, die Klappentaschen einerseits und Aortenwurzel andererseits bilden. Abweichungen von der normalen Funktion eines oder beider Anteile müssen erkannt und beseitigt werden. [14] Die häufigsten Pathologien sind Prolaps eines - oder seltener auch mehrerer Klappensegel einerseits, eine Dilatation der Aortenwurzel andererseits. Die Durchführbarkeit der Rekonstruktion kann mittels präoperativer Echokardiografie abgeschätzt werden, richtet sich aber letztlich immer nach intraoperativem Befund.

Die Klappentaschen werden morphologisch und anhand zweier quantifizierbarer Parameter beurteilt: der geometrischen und der effektiven Höhe. Die geometrische Höhe bezeichnet die maximale Höhe des Klappensegels in (künstlich) gestreckter nicht-anatomischer Position. Dieser Parameter kann genutzt werden um eine Retraktion der Klappensegel auszuschließen, bei der eine Rekonstruktion nicht durchgeführt werden sollte, da die Stabilität des Ergebnisses sich als deutlich limitiert erwiesen hat. [123] Normalwerte liegen bei > 18mm für tri- und > 20 mm für bikuspidale Aortenklappen. Die effektive Höhe ist definiert als der Abstand zwischen basalem Ring und freiem Rand der Klappensegel in diastolischer Position. Sie

beträgt bei normaler Konfiguration 9-10mm und kann intraoperativ mit einer modifizierten Schieblehre gemessen werden. [59] Die häufigste Pathologie eines Klappensegels, ein Prolaps desselben, kann so quantifiziert werden und ist definiert als eine Abweichung von 2 mm oder mehr. [13] Am häufigsten ist ein Prolaps der rechtskoronaren Tasche. Bei bikuspiden Aortenklappen ist eine vergleichbare Messung nur in der nichtfusionierten Tasche sinnvoll, da die fusionierten Taschen bezüglich ihres Insertionsmusters in der Aortenwand eine erhebliche Variabilität aufweisen. Die Dimensionen der Aortenwurzel werden ebenfalls intraoperativ vermessen.

Die Aorta wird ca. 1 cm überhalb des sinotubulären Übergangs quer eröffnet und die Klappe mittels kommissuraler Haltenähte dargestellt. Die Gabe von Kardioplegie erfolgt direkt in die Koronarostien. Zunächst werden danach die geometrische und effektive Höhe der Klappentaschen sowie die Dimensionen der Aortenwurzel erfasst.

Eine Dilatation der Aortenklappenannulus wird mit einer Anuloplastie behandelt. Insgesamt war dies in der vorliegenden Studie bei 66,6% (n=97) der Fälle notwendig. Von einer Dilatation wird ab einem Durchmesser des basalen Ringes > 25mm und des sinotubulären Überganges von 30-35mm gesprochen.

Nach aktuellem Stand wird dabei in unserer Einrichtung eine zirkuläre Nahtanuloplastie im Bereich des basalen Rings favorisiert. [60-62] Die Etablierung dieser Art der Anuloplastie erfolgte in unserer Einrichtung ab dem Jahr 2009. Die Technik wurde bei 28,8% (n=45) der Patienten in dieser Serie verwendet. Zuvor wurden bei Notwendigkeit der Anuloplastie subkommissurale Nähte verwendet wie von Cabrol et al. bereits 1966 beschrieben [49]. Diese Form der Anuloplastie wurde bei 32,7% (n=52) der Patienten durchgeführt. Eine weitere Möglichkeit der Anuloplastie, die in unserer Einrichtung bislang nicht verwendet wurde, besteht in der Implantation eines Anuloplastieringes, wie von Lansac et al. beschrieben [58]. Liegt eine Dilatation der Aortenwurzel von >45mm (>40mm bei bikuspider Aortenklappe) vor, so besteht die Indikation zum Wurzelersatz. Dieser war bei 29,9% der Patienten notwendig und erfolgte mittels modifizierter Technik nach Yacoub in 15,4% (n=24) oder David in 13,5% (n=21).

Bei der aktuell verwendeten Nahtanuloplastie um den basalen Ring wird - um eine präzise Platzierung der Naht in diesem Bereich zu ermöglichen - die Aortenwurzel

vorsichtig von angrenzenden Strukturen wie dem Truncus pulmonalis und den beiden Vorhöfen separiert. Besonderes Augenmerk liegt hierbei auf der stumpfen Präparation eines Tunnels dorsal der linken Koronararterie. Die Naht wird dann so um den basalen Ring vorgelegt, dass der Fixationspunkt im Bereich des akoronaren Sinus liegt. Dann wird die Naht um einen in den linksventrikulären Ausflusstrakt eingebrachten Hegar-Dilatator geknüpft, um die Dimensionen des basalen Ringes den gewünschten Maßen anzupassen. Der Durchmesser des verwendeten Hegarstiftes wird dabei bei Patienten mit einer Körperoberfläche $>2\text{m}^2$ mit 25mm, $<2\text{m}^2$ mit 23mm gewählt. [14, 62]

Bei trikuspiden Aortenklappen wird ein Prolaps von Klappentaschengewebe mittels raffender Nähte im zentralen Bereich des freien Randes der Segel korrigiert. Um das Ausmaß der Raffung festzulegen, wird die effektive Höhe verwendet. Die prolabierende Klappentasche wird auf eine effektive Höhe korrigiert, die jener der korrespondierenden Klappentaschen entspricht und idealerweise im Bereich der Normalwerte (9-10mm) liegen sollte. Weiterhin werden die normal konfigurierten Klappentaschen mit Haltenähten so dargestellt, dass der Anteil an überschüssigem Gewebe an der prolabierenden Tasche besser abgeschätzt werden kann, um später eine möglichst ideale Koaptation zu erreichen. In ähnlicher Art und Weise wird auch beim Prolaps mehrerer Klappentaschen verfahren. Das Rekonstruktionsverfahren bei bikuspiden Aortenklappen gestaltet sich je nach kommissuraler Orientierung unterschiedlich.

Eine Raffung von prolabiertem Segelgewebe wurde im vorliegenden Patientenkollektiv bei 78,8% (n=123) der Patienten durchgeführt.

Bei Veränderungen (z.B. Verkalkungen, Fibrosierung) im Bereich der Raphe des verschmolzenen Klappensegels wird bei bikuspiden Klappen eine trianguläre Resektion des entsprechenden Gewebes durchgeführt und die beiden Anteile mit Einzelknopfnähten oder Einbringen eines Perikardflickens readaptiert. Bei 5,8% (n=9) der Patienten beinhaltete die AKR diese trianguläre Resektion. Perikardflicken wurden auch bei kongenitalen Fenestrationen oder endokarditischen Destruktionen verwendet. Insgesamt wurden 13,4% (n=21) der Patienten im Rahmen der AKR auch mit dieser Technik versorgt. [14]

In Tabelle 7 sind die bei der AKR verwendeten Operationstechniken nochmals kurz dargestellt.

Tabelle 7: Übersicht über die verwendeten Techniken zur Aortenklappenrekonstruktion (n=156)

	Fallzahl
Aortenklappenrekonstruktion	
• Segelraffung bei Prolaps	125 (80,1%)
• Trianguläre Resektion	9 (5,8%)
• Einbringen von Perikardflicken	21 (13,4%)
▪ Patchplastik bei degenerativen oder kongenitalen Veränderungen	13 (8,3%)
▪ Patchplastik bei endokarditischen Destruktionen	8 (5,1%)
Anuloplastie	
▪ keine Anuloplastie	59 (37,8%)
▪ Zirkuläre AV-Nahtanuloplastie	45 (28,8%)
▪ subkomissurale Nähte modifiziert nach Cabrol	52 (32,7%)
Aortenwurzelchirurgie	
• Remodellieren der Aortenwurzel (modifiziert nach Yacoub)	24 (15,4%)
• Remodellieren des ST-Überganges und Reimplantation (modifiziert nach David)	21 (13,5%)

Abbildung 4 zeigt die Kombination von verwendeten Operationstechniken zur Aortenklappenrekonstruktion. Es wurde ein individuelles Vorgehen für jeden Patienten, je nach Mechanismus des Vitiums gewählt. Insgesamt ergeben sich 26 verschiedene operative Vorgehensweisen, welche in der Studienpopulation angewendet wurden, mit Abstand am häufigsten ist allerdings die isolierte Prolapskorrektur gepaart mit Anuloplastie subkommissural (n=30) oder um den aortoventrikulären Übergang (n=23).

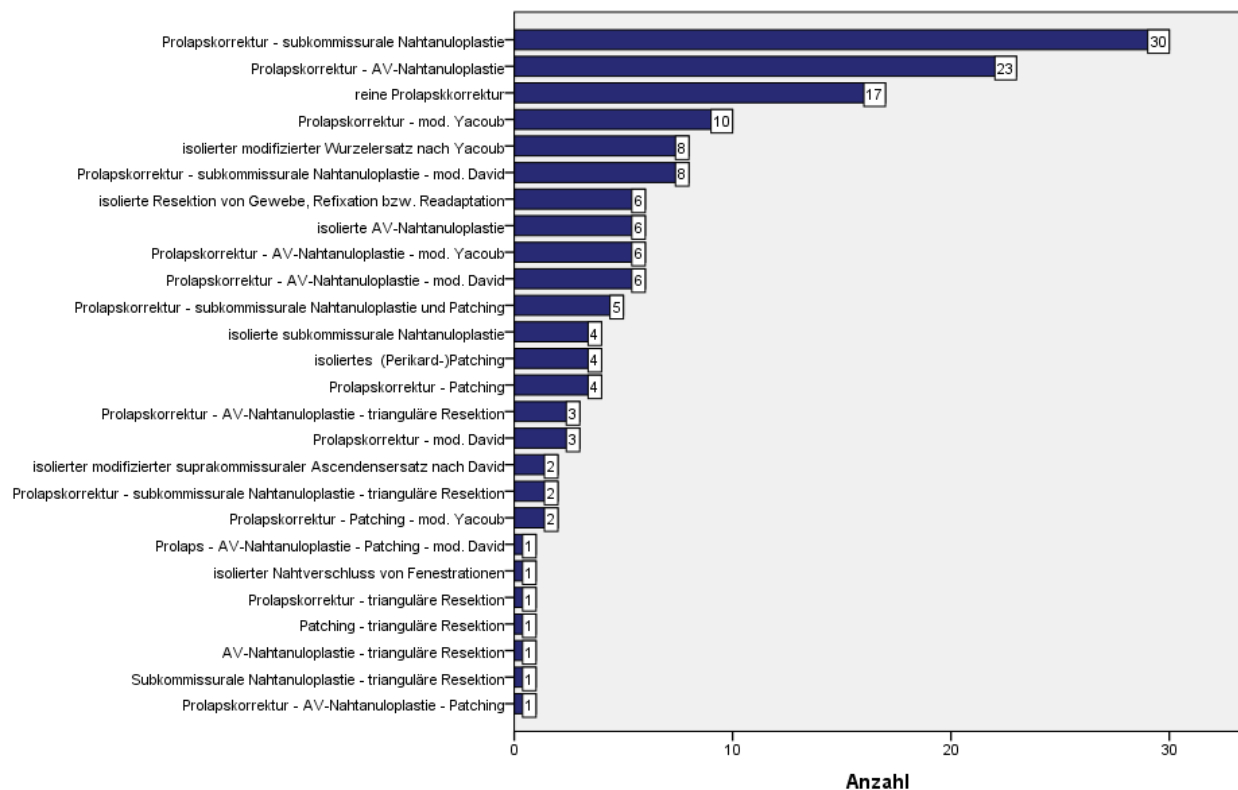


Abbildung 4: Interindividuelle Kombination verwendeter Techniken für die AKR (n=156)

3.5.3 Mitralklappenrekonstruktion

Grundlage der Mitralklappenrekonstruktion ist, wie bei der Aortenklappenrekonstruktion, die Wiederherstellung der Integrität des funktionellen Mitralklappenapparates, bestehend aus dem Mitralklappenannulus und dem anterioren sowie posterioren Mitralklappensegel.

Eine Beteiligung des Anulus im Sinne einer anulären Dilatation liegt in den meisten Fällen begleitend vor, kann aber auch als funktionelle MI isolierter Pathomechanismus sein. Der Schweregrad der anulären Dilatation kann variieren, und korreliert mit der Schwere der Insuffizienz und der durch die Vitien oder eine andere zugrunde liegende Herzerkrankung bereits stattgefundenen strukturellen Veränderung der Herzbinnenarchitektur.

Eine Anuloplastie ist deshalb fast immer Bestandteil der Mitralklappenrekonstruktion. Dies kann als reine Nahtanuloplastie erfolgen oder mittels Implantation eines Anuloplastiebandes. In der vorliegenden Studie wurde bei 147 Patienten (94,2%)

eine Form der Anuloplastie durchgeführt, bei 59 (37,8%) als Naht- und bei 88 (56,4%) als Ringanuloplastie. Für die Ringanuloplastie wurden dabei verschiedene Systeme verwendet, hauptsächlich der Tailorring™ und das Cosgrove-Edwards™-Ringsystem.

Besteht auch an den Klappensegeln selbst eine pathologische Veränderung die zum Mechanismus der Insuffizienz beiträgt, so muss auch diese korrigiert werden.

Die degenerative Mitralklappeninsuffizienz manifestiert sich am häufigsten in Form eines Prolaps des posterioren Mitralklappensegels (PML). Zur Korrektur wird zunächst eine Resektion von überschüssigem Gewebe (so genannte "quadranguläre Resektion") durchgeführt, meist im mittleren Segment des PML (P2). Danach erfolgt die so genannte "Verschiebeplastik", wobei die verbleibenden Anteile des PML vom Mitralklappenannulus gelöst werden und dieser in dem Bereich, wo vor der quadrangulären Resektion der Ansatz des P2-Segmentes gelegen war, durch raffende Nähte verkleinert wird. Es folgt die Readaptation der verbleibenden Anteile des PML und die Refixation des nun verkleinerten PML an den Mitralklappenannulus.

Ein Prolaps des anterioren Mitralklappensegels findet sich im Allgemeinen seltener. Zur Korrektur wird in unserer Einrichtung ein Sehnenfadenersatz bevorzugt, da dem Prolaps häufig eine degenerativ bedingte Elongation oder Ruptur von Sehnenfäden zugrunde liegt. [124] Der Sehnenfaden wird dabei durch eine Naht ersetzt, die durch den korrespondierenden Papillarmuskel und den freien Rand des Klappensegels gestochen wird.

Die Korrektur eines PML-Prolaps mittels quadrangulärer Resektion und Verschiebeplastik erfolgte in der vorliegenden Studie bei 33 Patienten (21,2%), ein AML Prolaps wurde bei 20 Patienten (12,8%) durch einen Sehnenfadenersatz beseitigt. Eine Kombination aus beiden Techniken bei Prolaps beider Klappensegel ("bileaflet-Prolaps") wurde bei 18 Patienten (11,5%) angewendet.

Tabelle 8: Übersicht über die verwendeten Techniken zur Mitralklappenrekonstruktion (n=156)

	Fallzahl
Anuloplastie	147 (94,2%)
• Nahtanuloplastie	59 (37,8%)
• Ringanuloplastie	88 (56,4%)
Prolapskorrektur	
• AML (Sehnenfadenersatz)	20 (12,8%)
• PML (Quadranguläre Resektion)	33 (21,2%)
• bileaflet-Prolaps	18 (11,5%)
Kommissurotomie	16 (10,3%)
Papillarmuskelverlagerung	4 (1,9%)
Behandlung endokarditischer Läsionen	12 (7,7%)
• Perikardpatch	6 (3,8%)
• Resektion von destruiertem Klappengewebe	3 (1,9%)
• Direktnaht	2 (1,3%)

Bei Mitralklappeninsuffizienz durch Endokarditis liegt die Pathologie ebenfalls im Bereich der Klappensegel. Die endokarditischen Destruktionen werden nach Débridement von Vegetationen inspiziert und je nach Größe durch Direktnaht oder Resektion von zerstörten Gewebebereichen und Einnähen von Perikardflicken versorgt. Eine oder mehrere dieser Techniken wurden insgesamt bei 12 Patienten (7,7%) verwendet.

Bei rheumatischen Mitralklappeninsuffizienzen liegt oft eine Stenosekomponente vor, eine Insuffizienz tritt begleitend auf, wenn es zusätzlich zur Verklebung noch zu einer Schrumpfung der Klappensegel kommt. Unter Umständen kommt es auch zu Verklebungen der Sehnenfäden, die zu AML und PML führen. Die Technik zur Rekonstruktion der Klappe ist die Kommissurotomie, bei der die verschmolzenen Kommissuren und eventuell auch Sehnenfäden vorsichtig voneinander gelöst werden. [124]

Bei ischämischer Mitralklappeninsuffizienz besteht der Mechanismus in einer Verlagerung des Papillarmuskels, da es durch die ischämische Kardiomyopathie zu einem ungünstigen Remodeling und damit zu einer Veränderung der Herzbinnenarchitektur kommt. In manchen Fällen kann hier durch eine chirurgische Re-Verlagerung des Papillarmuskels der Mechanismus der Insuffizienz beseitigt werden. Dabei wird eine

Naht so in dem betreffenden Papillarmuskel verankert, dass die Zugrichtung verändert wird. Dies wurde in dem vorliegenden Kollektiv bei 4 Patienten (1,9%) durchgeführt.

Auch bei der Mitralklappenrekonstruktion ergaben sich durch die Vielzahl der Techniken eine hohe Anzahl interindividueller operativer Vorgehensweisen (n=26). Bei 53 Patienten war die Anuloplastie das einzig verwendete Verfahren, bei 32 dabei in Form einer Naht- bei 21 in Form einer Ringanuloplastie. Außerdem häufig waren die Kombinationen aus verschiedenen Korrekturverfahren bei Prolaps mit Anuloplastie und die Kommissurotomie verbunden mit Anuloplastie (n=13). Einen Überblick gibt Abbildung 5.

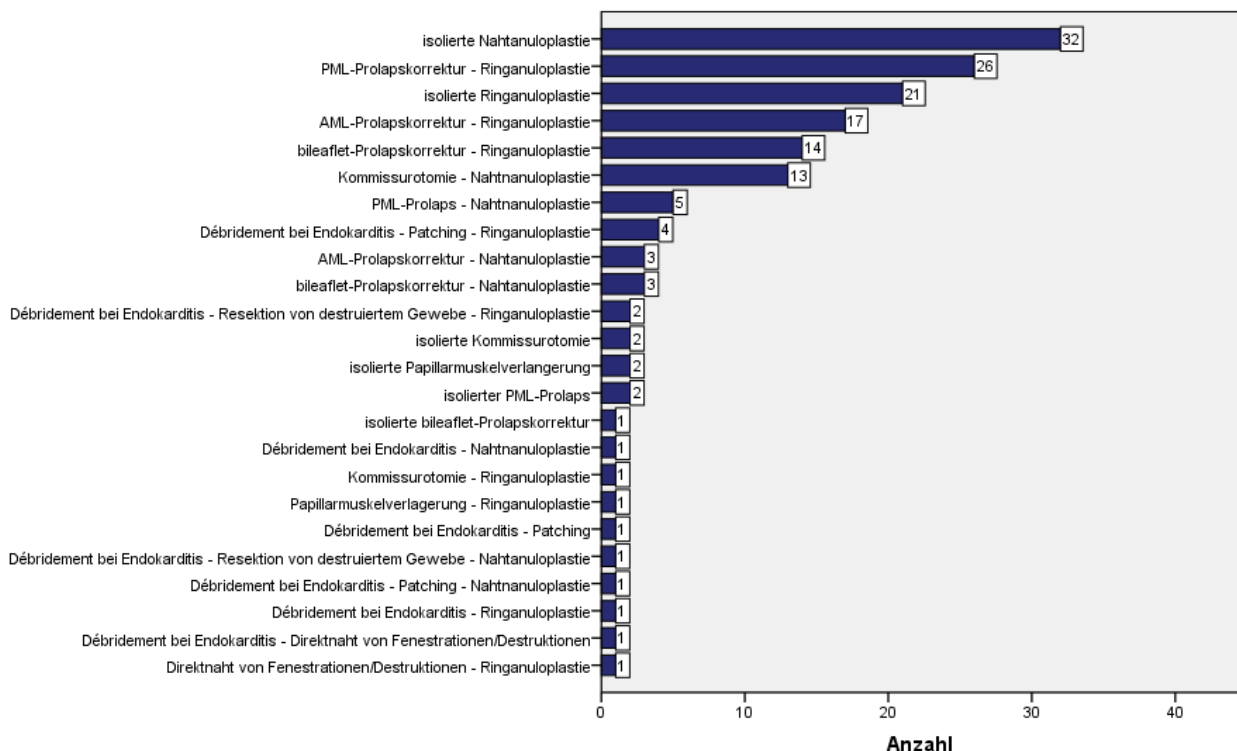


Abbildung 5: Interindividuelle Kombinationen verwendeter Techniken für die MKR (n=156)

3.5.4 Zusätzliche Eingriffe

Bei insgesamt 118 Patienten (75,6%) wurde zusätzlich zur AKR/MKR noch einer oder mehrere Begleiteingriffe durchgeführt. Am häufigsten war dies eine Elektroablation des linken Vorhofs bei chronischem oder intermittierendem Vorhofflimmern (n=70, 44,9%). 63 (40,4%) Patienten litten zusätzlich an einer mindestens mittelgradigen Trikuspidalinsuffizienz sekundärer Genese, die eine Indikation zur operativen Korrektur aufwies. Die Rekonstruktion der Klappe erfolgte

bei all diesen Patienten mittels einer Nahtanuloplastie modifiziert nach De Vega. [125] Weiterhin wurde bei 25 Patienten (16%) eine aortokoronare Bypassoperation ausgeführt, bei 45 (28,8%) ein Ersatz der Aorta ascendens sowie bei 10 (6,4%) bzw. 7 (4,5%) ein partieller bzw. totaler Aortenbogensersatz.

Tabelle 9: Zusätzliche Eingriffe (n=156)

	Fallzahl
Trikuspidalklappenrekonstruktion	40,4% (n=63)
Aortokoronarer Bypass	16% (n=25)
Elektroablation des LA	44,9% (n=70)
Ersatz der Aorta ascendens	28,8% (n=45)
Ersatz des Aortenbogens	
• partiell	6,4% (n=10)
• total	4,5% (n=7)

Auch bei den zusätzlichen Eingriffen ergaben sich verschiedene interindividuelle Kombinationen (n=23). Am häufigsten traten dabei die Kombination aus TKR und linksatrialer Elektroablation (n=23), und jeweils die isolierte zusätzliche LA-Elektroablation (n=18) oder isolierte zusätzliche TKR (n=16) auf. Einen Überblick gibt Abbildung 6.

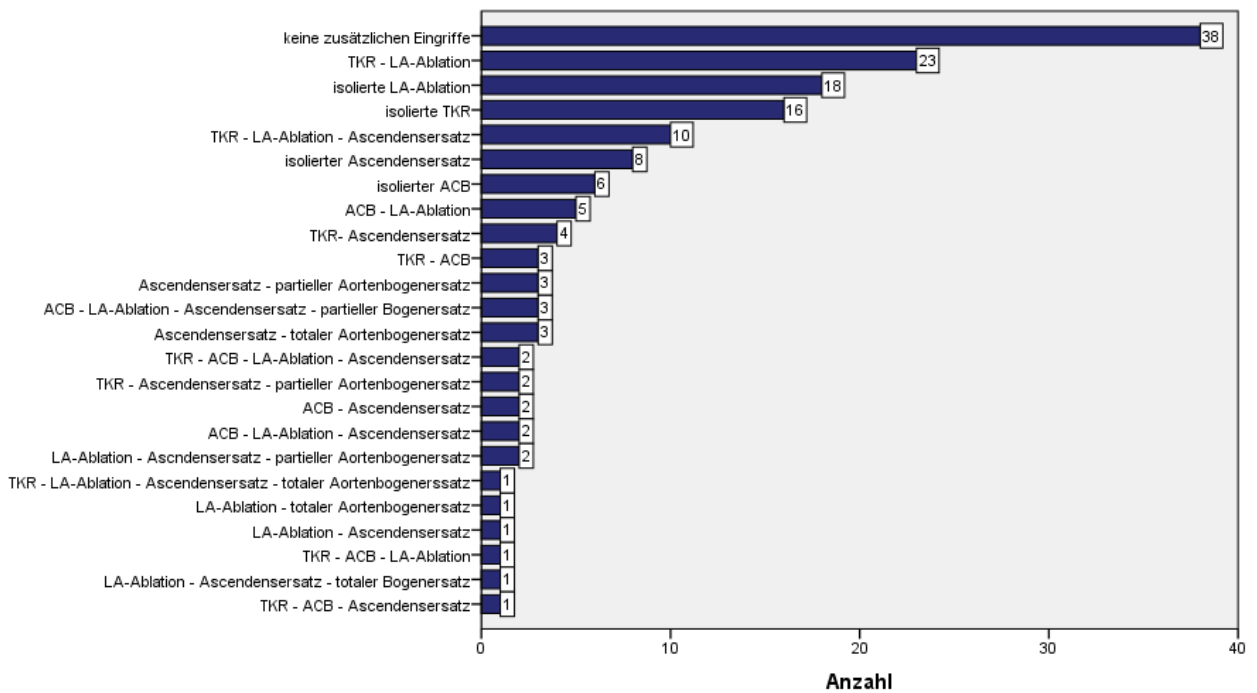


Abbildung 6: Interindividuelle Kombinationen zusätzlicher Eingriffe (n=156)

3.5.5 Sonstiges

Die Operationsdauer lag im Mittel bei 196 ± 56 , die Dauer des kardiopulmonalen Bypasses im Mittel bei 107 ± 32 und die aortale Klemmzeit bei 73 ± 25 Minuten. Bei 11 Patienten erfolgte die Operation im aktiven Intervall einer infektiösen Endokarditis

Tabelle 10: Sonstige operative Daten

	Wert/Fallzahl
Operationsdauer (min)	196±56
Klemmzeit Aorta (min)	73±25
Dauer extrakorporale Zirkulation (min)	107±32
Aktive Endokarditis zum Operationszeitpunkt	11 (7,1%)

3.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistics 22. Überlebenszeitanalysen und andere Analysen zeitabhängiger Variablen erfolgten mittels der Kaplan-Meier-Methode. Für weitere zeitabhängige Vergleiche zwischen Untergruppen wurde der Logrank Test verwendet.

Die Testung auf Unterschiede zwischen unabhängigen Stichproben erfolgte mittels unabhängigem t-Test für kontinuierliche normalverteilte Variablen und mittels Mann-Whitney-U Test für kontinuierliche, nicht-normalverteilte oder ordinale Variablen. Testung auf Unterschiede zwischen verbundenen Stichproben wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Die Testung auf Unterschiede in der Verteilung einzelner Merkmale zwischen drei oder mehr unabhängigen Stichproben erfolgte für nominale dichotome Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test, für ordinale und kontinuierliche Variablen mit dem Kruskal-Wallis-Test.

Das statistische Signifikanzniveau wurde dabei jeweils bei $p < 0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1 Perioperative Letalität und Morbidität

Die frühe Letalität (≤ 30 d) betrug 4,5% ($n=7$). Von diesen Patienten verstarben fünf an Multiorganversagen ausgehend von einer non-okklusiven Mesenterialischämie. Ein Patient entwickelte Herzrhythmusstörungen, ein weiterer Patient wurde aufgrund von aktiver Endokarditis notfallmäßig operiert und verstarb perioperativ im Rahmen einer fulminanten Sepsis.

Frühe Morbidität (≤ 30 d) manifestierte sich in Form neurologischer Komplikationen bei zwei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall, bei einem Patienten mit vorübergehenden neurologischen Ausfällen im Sinne einer TIA. Bei einem Patienten trat unmittelbar postoperativ eine hochgradige AV-Blockierung ein, die mit Implantation eines permanenten Schrittmachers behandelt wurde. Bei 9 Patienten musste eine Rethorakotomie erfolgen, bei 8 dabei aufgrund einer Nachblutung, bei einer Patientin zur Explantation einer infizierten Schrittmachersonde. Bei 6 Patienten trat ein akutes Nierenversagen auf, das mit passagerer Hämodialyse (CVVHD) behandelt werden musste. Sternale Wundheilungsstörungen entwickelten sich bei zwei Patienten.

Die mediane Verweildauer auf der Intensiv- bzw. Intermediate-Care-Station betrug postoperativ einen Tag (Spannweite 0-60d bzw. 0-31d).

4.2 Überleben im Verlauf

4.2.1 Gesamtüberleben

Während des Follow-Up-Zeitraumes traten weitere 38 Todesfälle im späteren Verlauf (>30 d) auf. Das Gesamtüberleben betrug $89.6\% \pm 2,5\%$, $77.7\% \pm 3,6\%$ und $63,1\% \pm 4,9\%$ nach einem, fünf und zehn Jahren (Abb. 7).

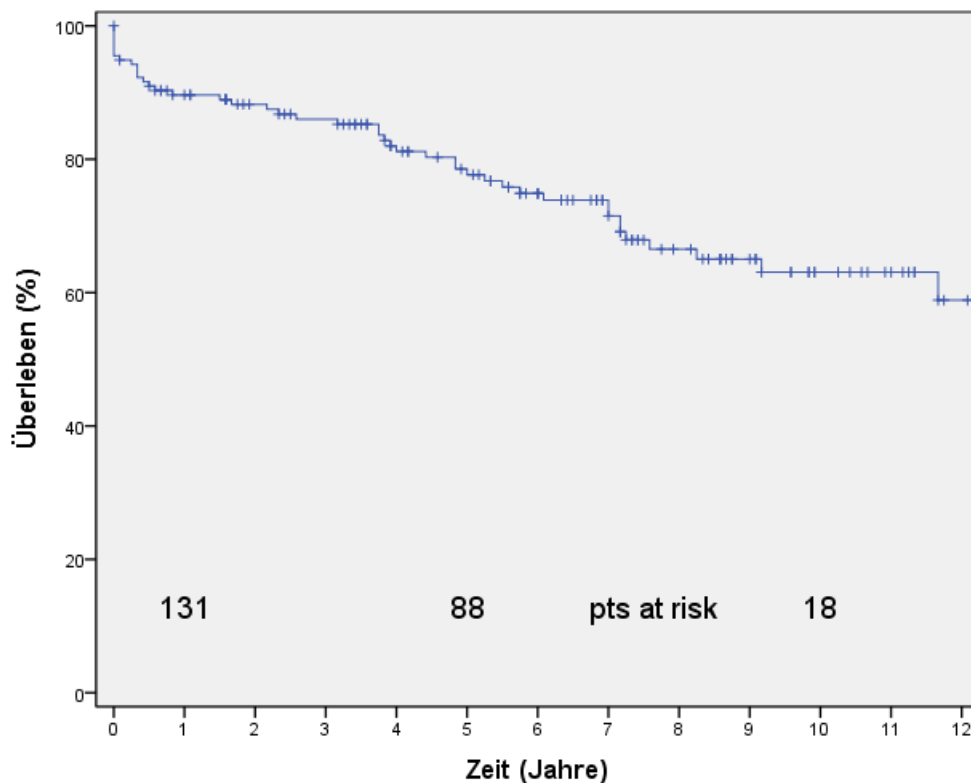


Abbildung 7: Überleben in der Gesamtpopulation (n=156)

4.2.2 Überleben nach Ätiologie

Subgruppen von Patienten wurden identifiziert, deren Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz jeweils auf dieselbe Ätiologie zurückzuführen waren. Insgesamt wurden dabei 16 Gruppen identifiziert (siehe Abschnitt 3.4). Die sechs am häufigsten vorkommenden Kombinationsausprägungen wurden in Hinblick auf das Gesamtüberleben verglichen und unterschieden sich voneinander (n=130, p=0,009).

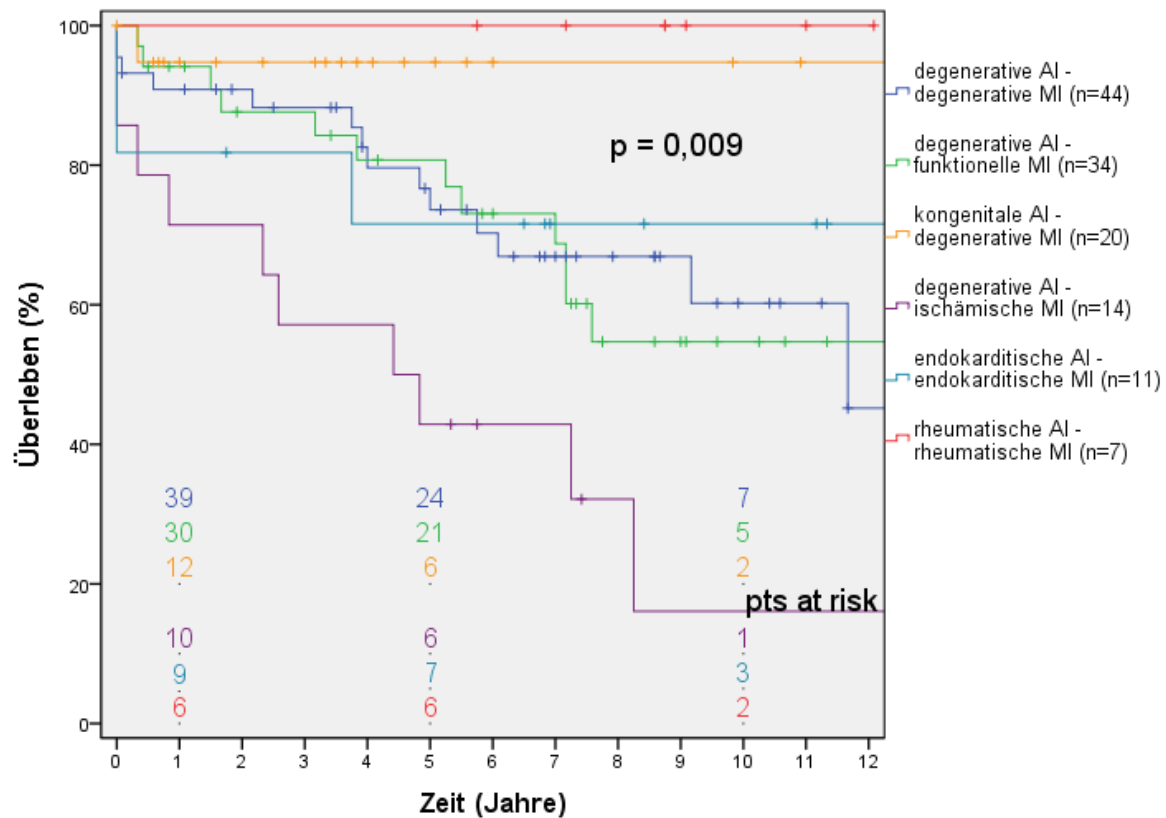


Abbildung 8: Überleben nach den häufigsten Kombinationen für AI und MI (n=130)

Das beste Überleben zeigte sich hier bei den Patienten mit rheumatischer Genese von AI und MI (n=7) mit 100% und bei den Patienten mit kongenitaler (degenerativ bikuspid) AI und degenerativer MI (n=20) mit $94,7\% \pm 5,1\%$ nach jeweils 5 Jahren. Das schlechteste Überleben hingegen wiesen die Patienten mit degenerativer AI und ischämischer MI (n=14) mit $42,9\% \pm 13,2\%$ nach 5 Jahren auf. Dazwischen bewegten sich die Patienten mit degenerativer Ätiologie von AI und MI (n=44) und diejenigen mit degenerativer AI und funktioneller MI (n=34) mit $73,6\% \pm 7,3\%$ bzw. $80,7\% \pm 7,1\%$ nach 5 Jahren, sowie die Patienten mit endokarditischer Ätiologie beider Klappenvitien mit $71,6\% \pm 14\%$ nach 5 Jahren. Einen kompakten Überblick gibt Tabelle 11.

Tabelle 11: Überleben nach den häufigsten Kombinationen für AI und MI (n=130)

Ätiologie	1 Jahr	5 Jahre	10 Jahre
Degenerative AI & MI (n=44)	90,9%±4,4%	73,6%±7,3%	60,2%±9,6%
Degenerative AI & funktionelle MI (n=34)	94,1%±4%	80,7%±7,1%	54,7%±10,2%
Kongenitale AI & degenerative MI (n=20)	94,7%±5,1%	94,7%±5,1%	94,7%±5,1%
Degenerative AI & ischämische MI (n=14)	71,4%±12,1%	42,9%±13,2%	16,1%±13,2%
Endokarditische AI & MI (n=11)	81,8%±11,6%	71,6%±14%	71,6%±14%
Rheumatische AI & MI (n=7)	100%	100%	100%

Bei den jeweils für AKR und MKR verwendeten Techniken unterschieden sich die Gruppen aufgrund des durch die Ätiologie bedingten Pathomechanismus naturgemäß.

Die präoperativen Charakteristika betreffend fanden sich Unterschiede beim Alter zum Operationszeitpunkt ($p<0,001$), bei der Geschlechterverteilung in den einzelnen Gruppen ($p<0,001$) sowie beim präoperativen Grad der MI ($p=0,004$) und LVEF ($p=0,005$). Bei der präoperativen Einschätzung der Symptomatik nach NYHA-Klassifikation ergab sich knapp keine Signifikanz ($p=0,05$). Der präoperative Schweregrad der AI war in allen Gruppen ähnlich ($p=0,45$). Bei den kardiovaskulären Risikofaktoren zeigten sich lediglich bei der KHK Unterschiede in der Verteilung zwischen den Gruppen ($p<0,001$).

Die zusätzlichen Eingriffe betreffend, zeigten die Gruppen ein durchweg heterogenes Muster mit unterschiedlicher Verteilung von zusätzlicher TKR ($p=0,009$), LA-Elektroablation ($p<0,001$), ACB-Operation ($p<0,001$) und Ersatz der Aorta ascendens ($p=0,011$).

Eine ausführliche Darstellung der Verteilung von prä- und intraoperativen Charakteristika zwischen den einzelnen Gruppen erfolgt in Tabelle 12.

Tabelle 12: Präoperatives und operatives Profil der sechs häufigsten Ätiologiegruppen (n=130)

Die Angaben erfolgen in Prozent als Anteil an der jeweiligen ätiologischen Subgruppe.

Legende: deg.=degenerativ, funk. = funktionell, isch.=ischämisch, endok.=endokarditisch, rheum.=rheumatisch

	Deg. AI & MI (n=44)	Deg. AI & funk.MI (n=34)	Kong. AI & deg.MI (n=20)	Deg. AI & isch. MI (n=14)	Endok. AI & MI (n=11)	Rheum .. AI & MI (n=7)	p
Alter (Jahre)	66±12	69±7	51±12	72±5	51±12	44±12	<0,001
Geschlecht							<0,001
• männlich	86,4%	64,7%	100%	42,9%	81,8%	14,3%	
• weiblich	13,6%	35,3%	-	57,1%	18,2%	85,7%	
Grad der AI							=0,45
• mittelgradig (°2)	68,2%	55,9%	60%	35,7%	54,5%	42,9%	
• mittel-bis hochgradig (°2-3)	9,1%	14,7%	15%	21,4%	9,1%	14,7%	
• hochgradig (°3)	22,7%	29,4%	25%	42,9%	36,4%	29,4%	
Grad der MI							=0,004
• mittelgradig (°2)	9,1%	38,2%	30%	31,4%	18,2%	14,3%	
• mittel-bis hochgradig (°2-3)	11,4%	11,8%	15%	14,3%	27,3%	14,3%	
• hochgradig (°3)	79,5%	50%	55%	64,3%	54,5%	14,3%	
LVEF							=0,005
• normal (≥55%)	68,2%	41,2%	75%	21,4%	63,6%	42,9%	
• leicht eingeschränkt (45-54%)	18,2%	26,5%	10%	28,6%	9,1%	14,3%	
• mittelgradig eingeschränkt (30-44%)	13,6%	26,5%	10%	35,7%	18,2%	28,6%	
• schwer eingeschränkt (<30%)	-	5,9%	5%	14,3%	9,1%	14,3%	
NYHA-Klassifikation							=0,05
• I	4,5%	-	5%	-	-	-	
• II	9,1%	5,9%	15%	7,1%	9,1%	14,3%	
• II-III	2,3%	5,9%	10%	28,6%	9,1%	-	
• III	84,1%	70,6%	70%	57,1%	45,5%	85,7%	
• IV	-	17,6%	-	7,1%	36,4%	-	
Kardiovaskuläre Risikofaktoren							
• Arterielle Hypertonie	79,5%	88,2%	75%	100%	63,6%	71,4%	=0,175
• Fettstoffwechselstörung	47,7%	55,9%	50%	42,9%	27,3%	42,9%	=0,701
• Diabetes	4,5%	14,7%	5%	28,6%	27,6%	-	=0,055

• Adipositas (BMI >30 kg/m ²)	15,9%	15,4%	10%	14,3%	45,5%	14,3%	
• Raucher	25%	23,5%	35%	35,7%	54,5%	28,6%	=0,438
• Koronare Herzerkrankung	25%	23,5%	10%	100%	45,5%	14,3%	<0,001
• Nierenfunktion							=0,053
▪ eingeschränkt, aber kompensiert	11,4%	23,5%	-	7,1%	18,2%	14,3%	
▪ dialysepflichtig	2,3%	-	-	-	-	-	
Zusätzliche Eingriffe							
• Trikuspidalklappenrekonstruktion	54,5%	50%	45%	14,3%	9,1%	14,3%	=0,009
• Aortakoronarer Bypass	11,4%	2,9%	10%	92,9%	27,3%	-	<0,001
• Elektroablation des LA	47,7%	61,8%	10%	85,7%	-	57,1%	<0,001
• Ersatz der Aorta ascendens	25%	29,4%	20%	64,3%	9,1%	0%	=0,011
• Ersatz des Aortenbogens							
▪ partiell	4,5%	8,8%	-	21,4%	-	-	=0,119
▪ total	2,3%	8,8%	-	-	9,1%	-	=0,412

4.2.3 Weitere Subanalysen

Weiterhin wurden verschiedene Subanalysen durchgeführt, um den Einfluss einzelner Faktoren auf das Überleben zu untersuchen.

Eine Einteilung in drei unterschiedliche Zeiträume wurde vorgenommen, um die Evolution der Technik - insbesondere der AKR - abzubilden: 1997 bis einschließlich 2003 (n=24), 2004 bis einschließlich 2008 (n=63) und 2009 bis 2015 (n=69). Die Zeitpunkte wurden so gewählt, da vor 2003 eine geringere Rate an prolapierten Klappensegeln an der Aortenklappe erkannt und korrigiert werden konnten, wie in einer früheren Publikation der Abteilung beschrieben, [13] und da ab 2009 die neue AV-Nahtanuloplastietechnik bei der AKR eingeführt wurde. [62] Bezogen auf das Gesamtüberleben zeigte sich hier kein Unterschied zwischen den drei Ären (p=0,952).

Weiterhin wurde die Gesamtpopulation eingeteilt in Patienten, die zum Operationszeitpunkt 66 Jahre und älter (n=75) und diejenigen, die 65 Jahre und jünger (n=81) waren. Letztere überlebten länger; das 5-Jahresüberleben lag bei den Patienten ≤65 Jahre bei 86,7%±4% gegenüber 68,7%±5,7% bei den Patienten > 65 Jahre. (p<0,001, Abb. 9).

Eine weitere Einteilung erfolgte anhand der präoperativen LVEF in zwei Gruppen: die Patienten mit einer normalen ($\geq 55\%$) oder höchstens leichtgradig eingeschränkten LVEF ($\geq 45\%$) bildeten die eine Gruppe ($n=118$), diejenigen mit mittel- ($\geq 30\%$) und hochgradig ($<30\%$) eingeschränkter Pumpfunktion wurden der anderen Gruppe zugeteilt ($n=38$). Die Gruppe mit schlechterer Pumpfunktion zeigte hier mit $58,2\% \pm 8,9\%$ nach 5 Jahren ein schlechteres Überleben als die Gruppe mit höchstens leicht eingeschränkter LVEF, deren 5-Jahresüberleben bei $83,7\% \pm 3,7\%$ lag. ($p=0,016$, Abb. 10)

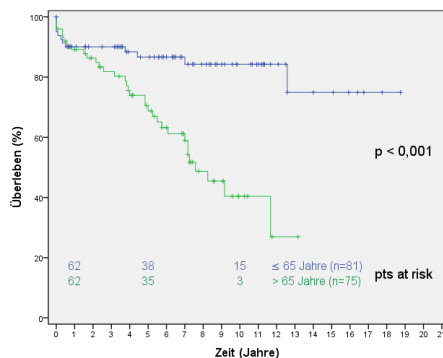


Abbildung 9: Gesamtüberleben im Vergleich bei nach Alter $>$ und $<$ 65 Jahre zum Operationszeitpunkt ($n=156$)

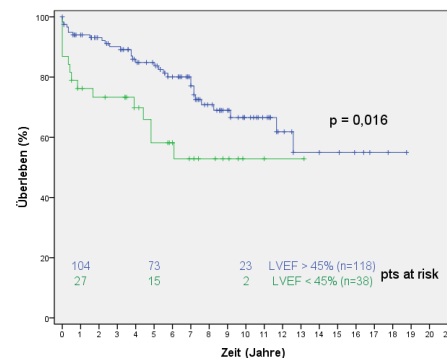


Abbildung 10: Überleben im Vergleich nach präoperativer LVEF ($n=156$)

Die präoperative NYHA-Klassifikation schien keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben ($p=0,131$).

Die kardiovaskulären Risikofaktoren betreffend, zeigte sich für Patienten die präoperativ bereits unter einer koronaren Herzerkrankung litten ($n=41$, $p=0,001$) oder eine eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen ($n=18$, $p=0,002$), ein schlechteres Überleben (Abb. 11 & 12). Im Zusammenhang mit Ersterem können auch die Patienten gesehen werden, die sich zusätzlich einer ACB-Operation unterzogen und ebenfalls ein schlechteres Überleben zeigten ($p=0,013$, Abb. 13).

Das 5-Jahresüberleben lag dabei bei den Patienten ohne KHK bei $82,8\% \pm 3,9\%$, bei denen, die an einer KHK erkrankt waren bei $64,7\% \pm 7,7\%$. Bei der Analyse, die zusätzlichen ACB-Operationen betreffend, zeigte sich analog ein 5-Jahresüberleben von $81,8\% \pm 3,7\%$ ohne zusätzlichen ACB-Eingriff und $57,7\% \pm 10,3\%$ bei zusätzlicher ACB-Operation.

Bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion lag das Überleben bei $42,4\% \pm 13,9\%$ nach 5 Jahren während die Patienten mit normaler präoperativer Nierenfunktion ein 5-Jahresüberleben von $81,6\% \pm 3,5\%$ zeigten.

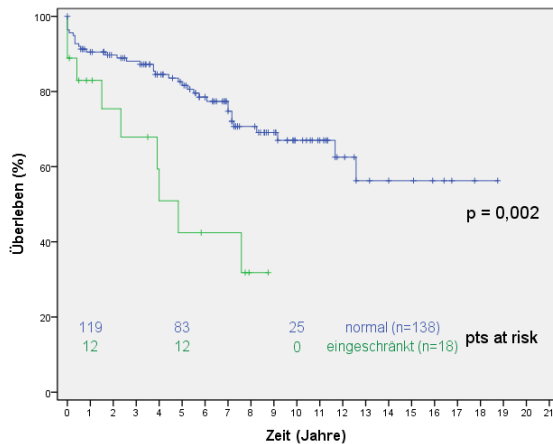


Abbildung 11: Gesamtüberleben im Vergleich bei normaler und eingeschränkter Nierenfunktion präoperativ (n=156)

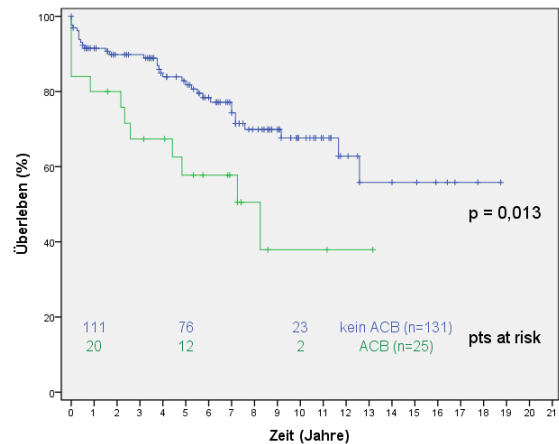


Abbildung 13: Gesamtüberleben im Vergleich bei zusätzlich ACB (n=156)

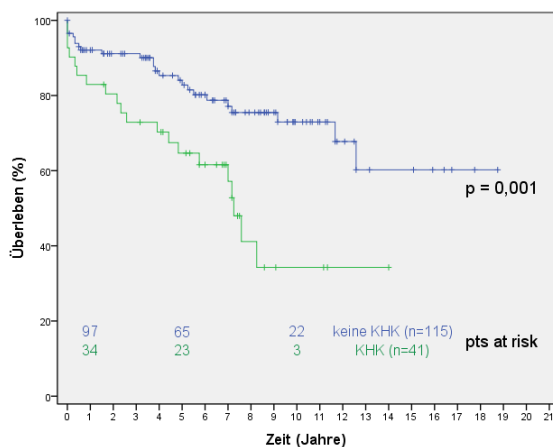


Abbildung 12: Gesamtüberleben im Vergleich bei präoperativer KHK (n=156)

Bei der Analyse nach den restlichen kardiovaskulären Risikofaktoren Adipositas ($p=0,105$), arterielle Hypertonie ($p=0,194$), Fettstoffwechselstörung ($p=0,508$), Diabetes mellitus ($p=0,708$), Rauchen ($p=0,515$) und Geschlecht ($p=0,611$) zeigte sich kein Unterschied.

Bei den sonstigen zusätzlich erfolgten operativen Eingriffen schien das Überleben derjenigen Patienten gegenüber der restlichen Population verringert zu sein, bei

denen zusätzlich zur AKR/MKR noch eine Rekonstruktion der Trikuspidalklappe (n=63, p=0,037, Abb. 14), durchgeführt wurde. Das 5-Jahresüberleben war für die zusätzliche TKR mit 70,4%±6,7% gegenüber den Patienten ohne zusätzliche TKR (n=93, 5-Jahresüberleben 81,9%±4,1%) herabgesetzt. Ähnliches zeigte sich bei einem zusätzlichen Ersatz der Aorta ascendens (n= 45, p<0,001, Abb. 15). Hier lag das 5-Jahresüberleben mit zusätzlichem Ascendensersatz bei 58,3%±8% gegenüber 85,9%±4,1% ohne zusätzlichen Ascendensersatz.

Die Gruppe der Patienten mit zusätzlichem Ascendensersatz beinhaltete unter anderem die Patienten, bei denen ein Eingriff an der Aortenwurzel im Sinne einer modifizierten Yacoub (n=24) oder David-Operation (n=21) durchgeführt wurde. Diese zeigten im Vergleich zu denjenigen bei denen eine isolierte AKR durchgeführt wurde ebenfalls ein schlechteres Gesamtüberleben (Abb. 16). Dieses lag nach 5 Jahren bei 85%±3,6% für den reinen Eingriff an der Aortenklappe und bei 70,1%±10,4%, respektive 49%±11,7% für die zusätzliche modifizierte Yacoub-, respektive David-Operation. Für die zusätzliche atriale Elektroablation (p=0,101) konnte kein Unterschied nachgewiesen werden.

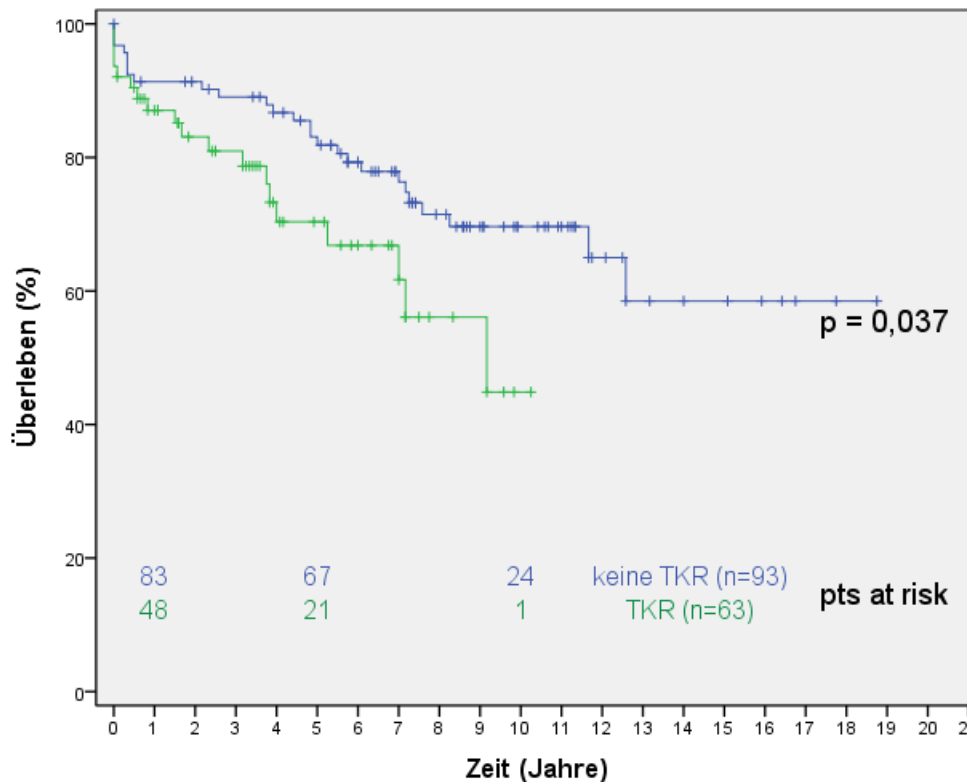


Abbildung 14: Überleben im Vergleich bei zusätzlicher Trikuspidalklappenrekonstruktion (n=156)

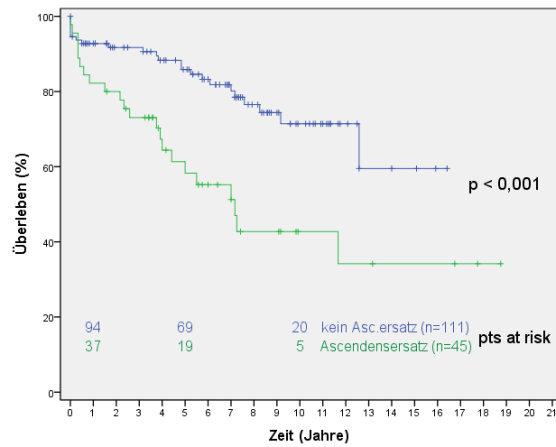


Abbildung 15: Überleben im Vergleich nach zusätzlichem Ascendensersatz (n=156)

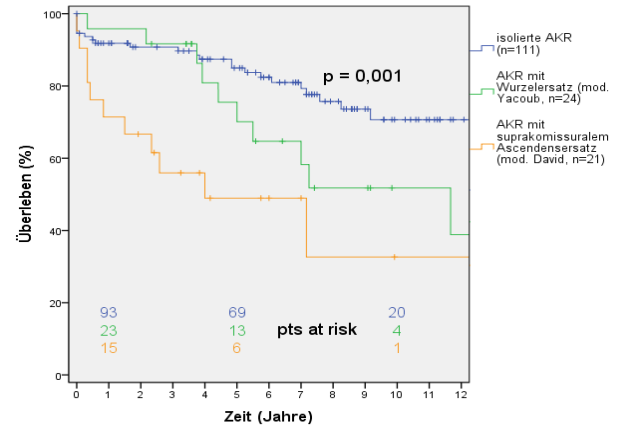


Abbildung 16: Gesamtüberleben im Vergleich nach isolierter bzw. erweiterter AKR mit Aortenwurzeleingriff (n=156)

Für weitere technische Aspekte bei der Durchführung der jeweiligen Klappenrekonstruktion ergaben sich keine Unterschiede in Hinblick auf das Überleben.

4.3 Stabilität im Verlauf

4.3.1 Stabilität gesamt

Insgesamt waren während des gesamten Follow-Up-Zeitraumes 40 Reoperationen bei 31 Patienten notwendig - fünf Patienten mussten zweimal, zwei Patienten dreimal reoperiert werden. Freiheit von Reoperation nach einem, fünf und zehn Jahren bestand in $95,1\% \pm 1,8\%$, $82,2\% \pm 3,6\%$ und $65,2\% \pm 6,2\%$ der Fälle (Abb. 17).

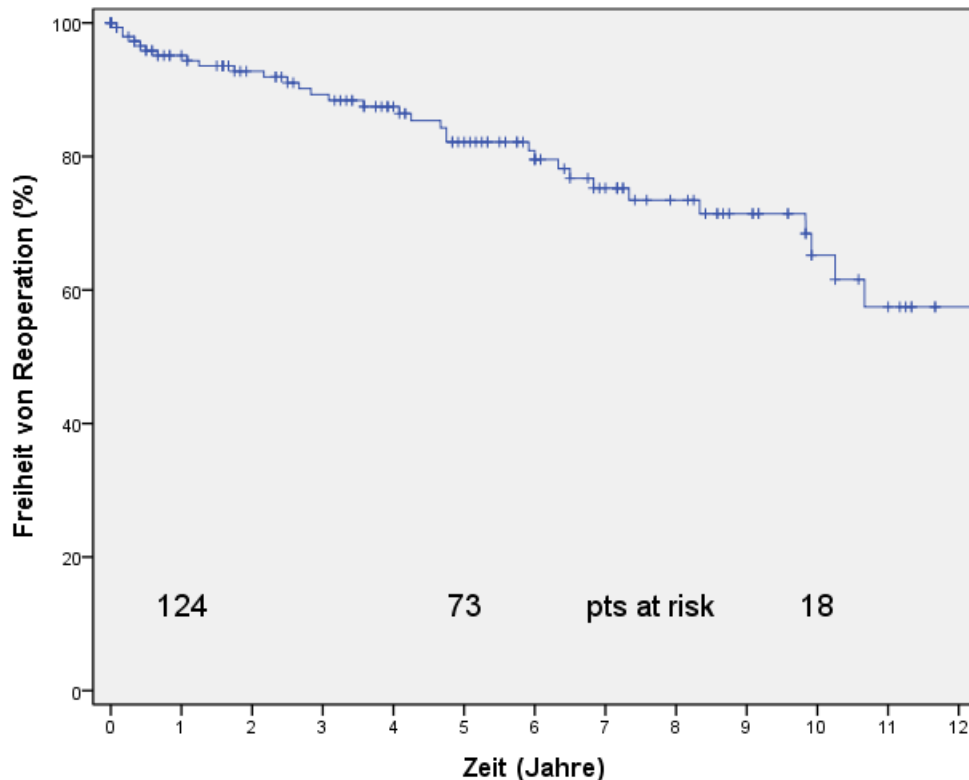


Abbildung 17: Freiheit von Reoperation in der Gesamtpopulation (n=156)

Insgesamt wurden im Rahmen der Reoperationen 25 Eingriffe an der Mitralklappe und 31 Eingriffe an der Aortenklappe durchgeführt. Der Re-Eingriff an der Mitralklappe wurde zehnmal als Klappenersatz, fünfzehnmal als erneute Rekonstruktion durchgeführt. Analog wurde bei der Aortenklappe vierundzwanzigmal ein Klappenersatz und sechsmal eine Re-Rekonstruktion durchgeführt. Ein Patient wurde mittels Ross-Operation versorgt.

Aufgrund der leicht höheren Anzahl an notwendigen Re-Eingriffen an der Aortenklappe unterscheidet sich die Freiheit von Reoperation für beide Klappen einzeln betrachtet leicht. Sie liegt für die Mitralklappe bei $96,5\% \pm 1,5\%$, $85,5\% \pm 3,4\%$

und $80,3 \pm 4,3\%$ und für die Aortenklappe bei $97,2 \pm 1,4\%$, $86,1 \pm 3,3\%$ und $69,7 \pm 6,3\%$ nach einem, fünf und zehn Jahren (Abb. 18 & Abb. 19).

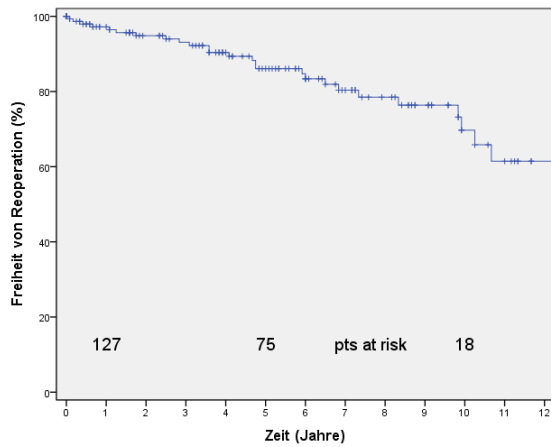


Abbildung 18: Freiheit von Reoperation an der Aortenklappe (n=156)

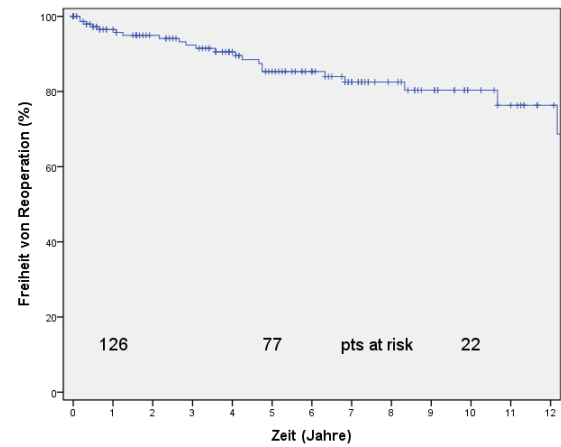


Abbildung 19: Freiheit von Reoperation an der Mitralklappe (n=156)

Bei 11 Patienten konnte die Klappe bzw. die Klappen bei der Reoperation erneut rekonstruiert werden. Freiheit von Klappenersatz bestand in $96,5 \pm 1,5\%$, $88,2 \pm 3\%$ und $73,8 \pm 6\%$ der Fälle nach einen, fünf und zehn Jahren (Abb. 20).

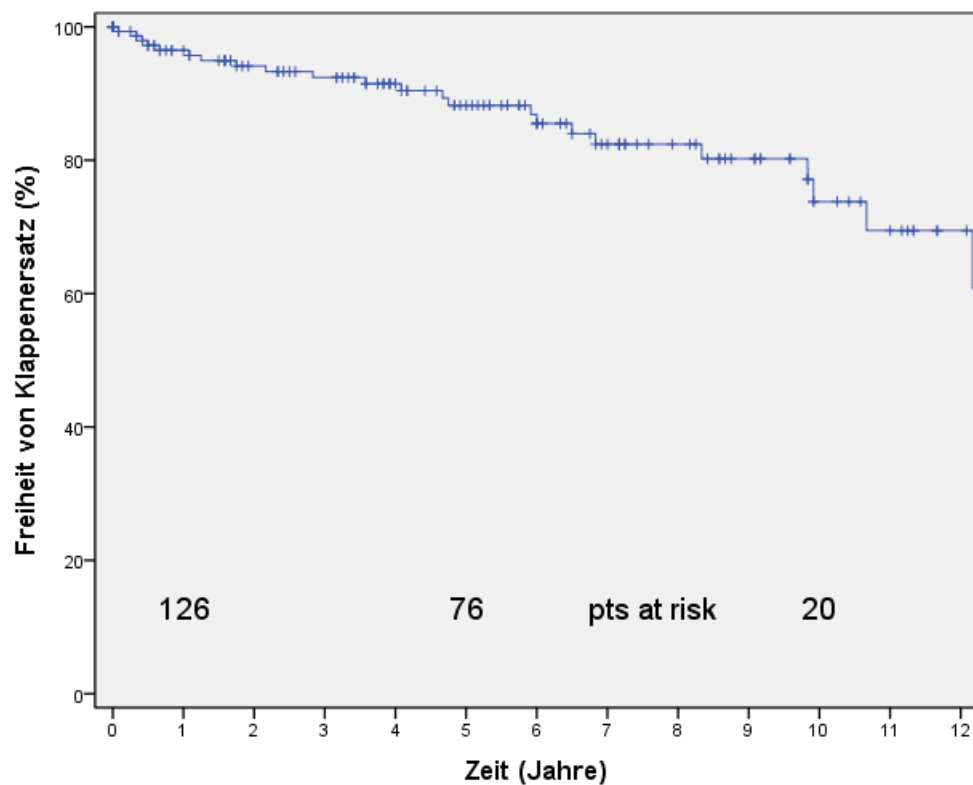


Abbildung 20: Freiheit von Klappenersatz in der Gesamtpopulation (n=156)

4.3.2 Stabilität nach Ätiologie

Analog zur Analyse des Überlebens nach verschiedenen ätiologischen Kombinationen der AI und MI wurde auch die Freiheit von Reoperation für die sechs häufigsten ätiologischen Subgruppen analysiert. Für einen detaillierten Vergleich der prä- und intraoperativen Charakteristika dieser Gruppen sei auf Tabelle 11 in Abschnitt 4.2.3 verwiesen. Im Gegensatz zur Analyse, das Überleben betreffend, zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,601$).

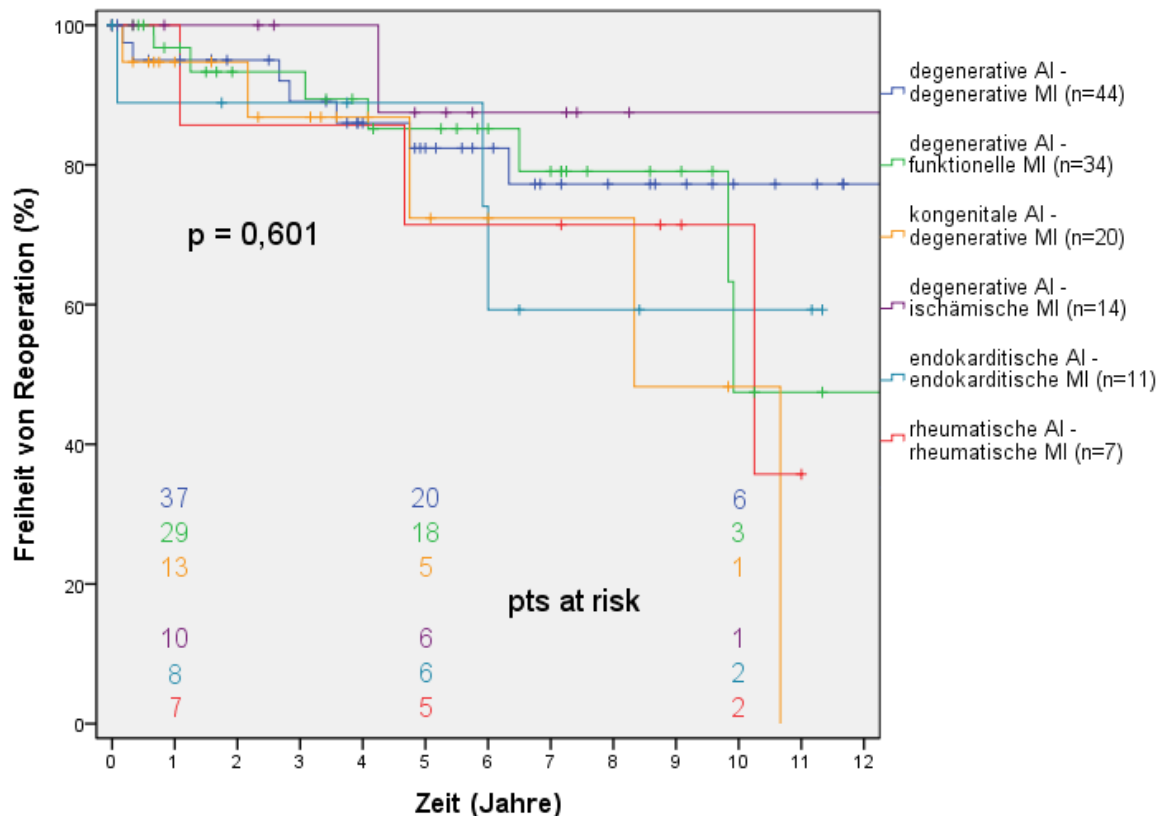


Abbildung 21: Freiheit von Reoperation nach den häufigsten Kombinationen für die Ätiologie von AI und MI (n=130)

Das niedrigste Rate an notwendigen Reoperationen zeigte sich hier bei den Patienten mit endokarditischer Genese von AI und MI ($n=11$) mit einer Freiheit von Reoperation von $88,9\% \pm 10,5\%$ und bei den Patienten mit degenerativer AI und ischämischer MI ($n=14$) mit $87,5\% \pm 11,7\%$ nach jeweils 5 Jahren. Die höchste Reoperationsrate hingegen wiesen die Patienten mit rheumatischer AI und MI ($n=7$) mit einer Freiheit von Reoperation von $71,4\% \pm 17,1\%$ nach 5 Jahren auf. Dazwischen bewegten sich die Patienten mit degenerativer Ätiologie von AI und MI ($n=44$) und diejenigen mit degenerativer AI und funktioneller MI ($n=34$) mit $82,4\% \pm 6,6\%$ bzw.

85,2%±6,9% nach 5 Jahren, sowie die Patienten mit kongenitaler (degenerativ bikuspidaler) AI und degenerativer MI mit 72,4±15,2% nach 5 Jahren. Einen kompakten Überblick gibt Tabelle 13.

Tabelle 13: Freiheit von Reoperation nach den häufigsten ätiologischen Kombinationen (n=130)

Ätiologie	1 Jahr	5 Jahre	10 Jahre
Degenerative AI & MI(n=44)	95%±3,4%	82,4%±6,6%	77,3%±8%
Degenerative AI & funktionelle MI (n=34)	96,8%±3,2%	85,2%±6,9%	47,5%±18,1%
Kongenitale AI & degenerative MI (n=20)	94,7%±5,1%	72,4±15,2%	48,2%±22,1%
Degenerative AI & ischämische MI (n=14)	100%	87,5%±11,7%	87,5%±11,7%
Endokarditische AI & MI (n=11)	88,9%±10,5%	88,9%±10,5%	59,3%±18,5%
Rheumatische AI & MI (n=7)	100%	71,4%±17,1%	71,4%±17,1%

4.3.3 Weitere Subanalysen

Auch hier wurden weitere Subanalysen durchgeführt um potentielle Einflussfaktoren zu identifizieren.

Analog zum Überleben wurde auch die Freiheit von Reoperation nach den drei zeitlichen Ären 1997 bis einschließlich 2003 (n=24), 2004 bis einschließlich 2008 (n=63) und 2010 bis 2015 (n=69) analysiert. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Ären (p=0,677).

Beim Vergleich zwischen den Patienten, die zum Operationszeitpunkt älter als 65 Jahre oder 65 Jahre und jünger waren konnte ebenso wenig ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (p=0,131), wie für die im Vorangegangenen bereits genannten kardiovaskulären Risikofaktoren. Auch für keinen der zusätzlichen Eingriffe ergab sich ein Unterschied.

Einzig für den präoperativen Herzrhythmus und die Morphologie der Aortenklappe schien es einen Unterschied in der Rate an Freiheit von Reoperation zu geben.

Patienten mit präoperativem Sinusrhythmus zeigten gegenüber den Patienten mit präoperativem intermittierenden oder chronischen Vorhofflimmern eine höhere Reoperationsrate ($p=0,01$, Abb. 22). Die Freiheit von Reoperation lag bei den Patienten mit präoperativem Sinusrhythmus bei $75,4\% \pm 6\%$ nach 5 Jahren und im Vergleich bei den Patienten mit chronischem oder intermittierendem Vorhofflimmern bei $88,2\% \pm 4,2\%$. Bei den Patienten mit unikuspider ($n=3$) und bikuspider Aortenklappe ($n=33$) schien die Stabilität des Ergebnisses gegenüber den Patienten mit trikuspider Aortenklappe ($n=120$) ebenfalls herabgesetzt ($p=0,019$, Abb. 23). Die Freiheit von Reoperation lag bei bikuspider Aortenklappe bei $74,5\% \pm 9,8\%$ nach 5 Jahren, bei trikuspider Aortenklappe bei $84,9\% \pm 3,8\%$ nach 5 Jahren. Für die Patienten mit unikuspider Aortenklappe waren keine 5-Jahresdaten verfügbar.

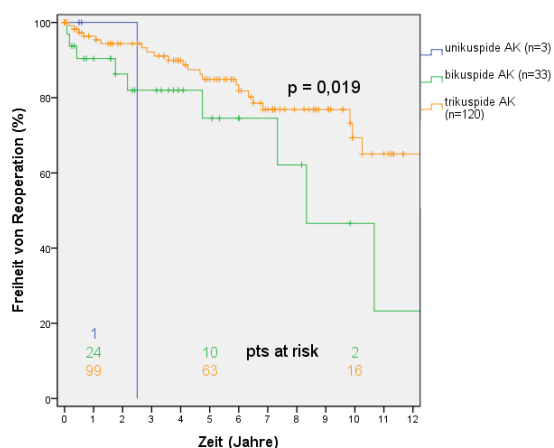


Abbildung 22: Freiheit von Reoperation im Vergleich nach Morphologie der Aortenklappe (n=156)

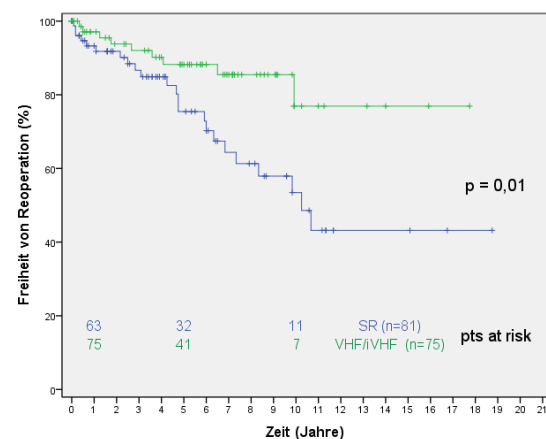


Abbildung 23: Freiheit von Reoperation im Vergleich nach präoperativem Herzrhythmus (n=156)

Die präoperative LVEF ($p=0,331$) und die präoperative NYHA-Klassifikation der Patienten ($p=0,589$) schienen dabei keinen Einfluss auf die Stabilität des Operationsergebnisses zu haben.

Für technische Aspekte bei der Durchführung der jeweiligen Klappenrekonstruktion ergaben sich keine Unterschiede in Hinblick auf die Freiheit von Reoperation.

4.4 Morbidität im Verlauf

Die typischen Komplikationen, die für klappenassoziierte Morbidität verantwortlich zeichnen (Thrombembolie, Endokarditis, schwere antikoagulationsassoziierte Blutungsereignisse) traten im späteren Verlauf (>30d) bei insgesamt 8 Patienten auf.

Schwere Blutungskomplikationen erlitt dabei kein Patient. Zum Zeitpunkt des Follow-Up waren 51,3% (n=80) der Patienten mit Marcumar oder einem neuen oralen Antikoagulans behandelt. Die Indikation zur Antikoagulation war z.T. unbekannt, z.T. aufgrund von Vorhofflimmern oder zwischenzeitlich implantierter Klappenprothesen gestellt worden.

Ein permanentes oder intermittierendes Vorhofflimmern lag im Verlauf bei 35,7% (n=54) der Patienten vor. Bei 11 Patienten wurde im Verlauf ein Schrittmacher und/oder ICD-System implantiert.

5 Patienten entwickelten eine Endokarditis, bei zwei früh als Rezidiv der primären Erkrankung. 3 Patienten erlitten während des Follow-Up einen Schlaganfall. Zwei dieser Patienten litten zu diesem Zeitpunkt unter permanentem, eine Patientin unter intermittierendem Vorhofflimmern.

Die Freiheit von den klappenassoziierten Komplikationen Endokarditis, Thrombembolie und schwerer Blutung betrug $98\% \pm 1,1\%$, $95,9\% \pm 1,8\%$ and $93,4\% \pm 2,5\%$ nach jeweils einem, fünf und zehn Jahren (Abb. 24).

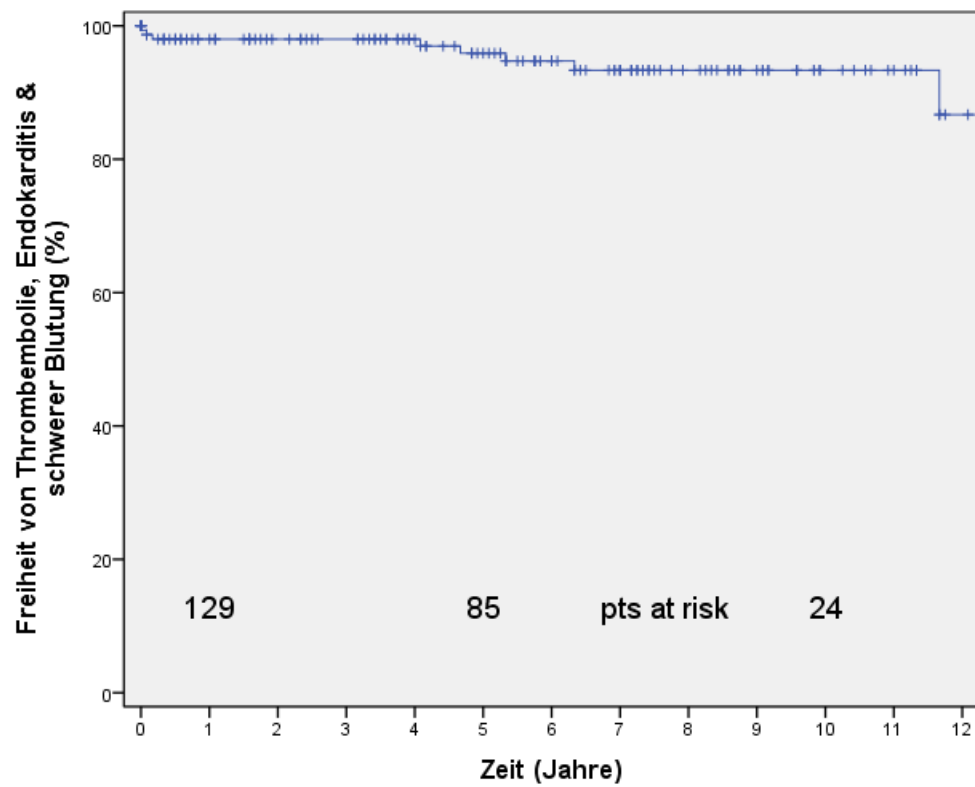


Abbildung 24: Freiheit von klappenassoziierten Komplikationen in der Gesamtpopulation (n=156)

4.5 Klinisches und echokardiografisches Follow-Up

Informationen zum klinischen Verlauf waren bei 131 Patienten (84%) verfügbar. Die Symptomatik - abgebildet durch die NYHA-Graduierung - verbesserte sich bei 107 Patienten, bei 27 blieb sie stabil, wobei davon nur 15 Patienten in einem NYHA-Stadium von $\geq$ II verblieben. Bei 8 Patienten verschlechterte sich die Symptomatik im Vergleich zu vor der Operation ($p < 0,001$).

Tabelle 14: Klinisches Follow-Up - NYHA Klassifikation im Vergleich (n=145)

		NYHA Klassifikation im Verlauf					Gesamt
		I	II	II-III	III	IV	
NYHA- Klassifikat ion präoperati v Gesamt	I	4	0	0	0	0	4
	II	8	8	1	1	0	18
	II-III	3	4	1	4	0	12
	III	52	30	4	14	2	102
	IV	4	2	0	3	0	9
		71	44	6	22	2	145

Tabelle 15: Übersicht über klinische und echokardiographische Verlaufsuntersuchungen

Prozentangaben verstehen sich als Anteil an der Gesamtpopulation (n=156); Anzahl der Patienten für die für den jeweiligen Parameter eine Follow-Up-Erhebung möglich war jeweils unter der entsprechenden Teilüberschrift

Fallzahl	
Grad der AI	143 (91,9%), Median °1, Spannweite °0-°3
• keine AI	36 (23,1%)
• leichtgradig (°1)	47 (30,1%)
• leicht- bis mittelgradig (°1-2)	23 (14,7%)
• mittelgradig (°2)	20 (12,8%)
• mittel-bis hochgradig (°2-3)	7 (4,5%)
• hochgradig (°3)	10 (6,4%)
Grad der MI	143 (91,9%), Median °1, Spannweite °0-°3
• keine MI	46 (29,5%)
• leichtgradig (°1)	36 (23,1%)
• leicht- bis mittelgradig (°1-2)	16 (10,3%)
• mittelgradig (°2)	25 (16%)

• mittel-bis hochgradig (°2-3)	6 (3,8%)
• hochgradig (°3)	14 (9%)
LVEF	143 (91,9%)
• normale (>55%)	77 (49,4%)
• leicht eingeschränkt (45-54%)	40 (25,6%)
• mittelgradig eingeschränkt (30-44%)	22 (14,1%)
• schwer eingeschränkt (<30%)	4 (2,6%)
NYHA-Klassifikation	145 (84%), Median I, Spannweite I-IV
• I	71 (45,5%)
• II	44 (28,2%)
• II-III	6 (3,8%)
• III	22 (14,1%)
• IV	2 (1,3%)

Ein echokardiografisches Follow-Up konnte von 143 Patienten (91,9%) erlangt werden. Der Schweregrad der Aortenklappeninsuffizienz zeigte sich im Verlauf bei 117 Patienten gebessert, bei 19 gleichbleibend und bei 7 Patienten verschlechtert ($p<0,001$).

Tabelle 16: Echokardiografisches Follow-Up - Schweregrad der AI im Vergleich (n=143)

		Klassifizierung der AI im Verlauf						
		AI °0	AI °1	AI °1-2	AI °2	AI °2-3	AI °3	Gesamt
Klassifizierung der AI präoperativ	AI °1	0	0	0	0	0	0	0
	AI °1-2	0	0	0	0	0	0	0
	AI °2	24	24	14	12	3	3	80
	AI °2-3	8	6	2	4	1	1	22
	AI °3	4	17	7	4	3	6	41
Gesamt		36	47	23	20	7	10	143

Die Mitralklappeninsuffizienz zeigte sich im Verlauf bei 121 Patienten verbessert, bei 18 gleichbleibend, und bei 4 Patienten schlechter, als in der präoperativen Untersuchung ($p<0,001$)

Tabelle 17: Echokardiografisches Follow-Up: Schweregrad der MI im Vergleich (n=143)

		Klassifizierung der MI im Verlauf						Gesamt t
		MI °0	MI °1	MI °1- 2	MI °2	MI °2- 3	MI °3	
Klassifizierung der MI präoperativ	MI °1	0	0	0	0	0	0	0
	MI °1-2	0	0	0	0	0	0	0
	MI °2	15	13	8	7	1	1	45
	MI °2-3	6	4	2	5	0	2	19
	MI °3	25	19	6	13	5	11	79
Gesamt		46	36	16	25	6	14	143

Die LVEF war in Bezug auf die in 3.1 beschriebene Kategorisierung bei 73 Patienten im Verlauf im Vergleich zu vor der Operation gleich, bei 38 Patienten verbessert und bei 32 Patienten verschlechtert. Ein signifikanter Unterschied zwischen präoperativen Werten und den Werten im Verlauf bestand hier nicht ($p=0,961$).

Tabelle 18: Echokardiografisches Follow-Up - LVEF im Vergleich (n=143)

		Klassifizierung der LVEF im Verlauf				Gesamt
		normale Funktion	geringgradig eingeschränkt	mittelgradig eingeschränkt	hochgradig eingeschränkt	
Klassifizierung der LVEF präoperativ	normale Funktion	58	17	8	2	85
	geringgradig eingeschränkt	13	8	4	1	26
	mittelgradig eingeschränkt	5	14	6	0	25
	hochgradig eingeschränkt	1	1	4	1	7
Gesamt		77	40	22	4	143

Lediglich bei 76 Patienten (48,7%) konnte ein vollständiger Datensatz (Präoperative Aussage und Aussage im Verlauf) über die Entwicklung des linksventrikulären Enddiastolischen Durchmessers (LVEDD) generiert werden, beim Durchmesser des interventrikulären Septum (IVS) sogar nur 42 (26,9%) vollständige Datensätze.

Tabelle 19: Echokardiografisches Follow-Up - LVEDD im Vergleich (n=79)

		Klassifizierung des LVEDD im Verlauf				Gesamt
		normal	geringgradig dilatiert	mittelgradig dilatiert	hochgradig dilatiert	
Klassifizierung des LVEDD präoperativ	normale	16	2	3	0	21
	geringgradig dilatiert	11	6	2	1	20
	mittelgradig dilatiert	10	6	4	3	23
	hochgradig dilatiert	2	2	6	2	12
Gesamt		39	16	15	6	76

Bei 28 Patienten zeigte sich keine Veränderung in den Ausmaßen des linken Ventrikels, bei 37 Patienten präsentierte sich der LV bei der Verlaufsuntersuchung weniger dilatiert und bei 11 Patienten war eine fortschreitende Dilatation zu verzeichnen ($p < 0,001$).

Tabelle 20; Echokardiografisches Follow-Up - Dimensionen des IVS (enddiastolisch) im Vergleich (n=42)

		Klassifizierung des IVS (ED) im Verlauf				Gesamt
		normal	geringgradig hypertrophiert	mittelgradig hypertrophiert	hochgradig hypertrophiert	
Klassifizierung des IVS (ED) präoperativ	normale	5	4	1	0	10
	geringgradig hypertrophiert	7	10	4	1	22
	mittelgradig hypertrophiert	0	3	3	1	7
	hochgradig hypertrophiert	1	1	0	1	3
Gesamt		13	18	8	3	42

Das interventrikuläre Septum zeigte bei 19 Patienten keine Veränderung in seinem Durchmesser im Vergleich vor der Operation und im Verlauf. Eine Abnahme einer präoperativen Hypertrophie wurde bei 12 Patienten gesehen, eine fortschreitende Hypertrophie bei 11 Patienten. Ein signifikanter Unterschied zwischen präoperativen Werten und den Werten im Verlauf bestand hier nicht ($p=0,845$).

5. Diskussion

5.1 Überleben im Verlauf

5.1.1 Operative Letalität und Gesamtüberleben

Wie bereits an früherer Stelle beschrieben, liegt die operative Letalität für multiple Klappeneingriffe in großen Studienpopulationen bei 9,4-12,5% für kombinierte Aorten- und Mitralklappenoperationen, bei kombinierten Aorten-, Mitralklappen- und Trikuspidalklappeneingriffen mit 13,1-14% noch darüber und damit deutlich höher als für Eingriffe an einzelnen Herzklappen. [3-5] Die 5-Jahres-Sterblichkeit nach Kombinationseingriffen liegt bei bis zu 32,9%. [113] Es sei nochmals darauf hingewiesen, dass diese Zahlen sowohl Rekonstruktionen als auch Klappenersatzoperationen beinhalten. Kleinere Serien berichten für kombinierte Aorten- und Mitralklappenchirurgie bei Doppelklappenersatz 5-Jahresüberlebensdaten von 79-89%, für Aortenklappenersatz kombiniert mit Mitralklappenrekonstruktion von 72-96%. [11, 12, 126, 127]. Für simultane Dreifachklappeneingriffe liegen Überlebensraten in kleineren Serien bei 61-85% nach 5 und 38-65% nach 10 Jahren. [128-131]

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden 60% Doppel- und 40% Tripelklappenrekonstruktionen durchgeführt. Die Operationsletalität liegt dabei bei vergleichsweise niedrigen 4,5%.

Nach 5 Jahren sind noch 78% der Patienten am Leben, nach 10 Jahren 63 %. Das Gesamtüberleben nach kombinierter AKR/MKR kann, im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen, als akzeptabel angesehen werden.

5.1.2 Überleben nach Ätiologie

Bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens nach Ätiologie ergaben sich Unterschiede zwischen Subgruppen mit verschiedenen ätiologischen Kombinationen ($p=0,009$). Bezug genommen wird hier vor allem auf die 5-Jahresdaten, die 10-Jahresdaten sind aufgrund der kleinen Anzahl der Patienten in den verschiedenen Subgruppen, mit konsekutiv sehr niedriger Anzahl von zum langfristigen Zeitpunkt weiter unter Risiko stehenden Patienten, wenig aussagekräftig.

Ein exzellentes Überleben zeigten die Patienten mit rheumatischer AI und MI (n=7) und diejenigen mit kongenitaler (degenerativ bikuspid) AI und degenerativer MI (n=20). Der Natur der Erkrankung geschuldet, waren diese Patientengruppen allerdings auch im Mittel wesentlich jünger mit 44 ± 12 und 51 ± 12 Jahren.

Bei den Patienten mit trikuspiden Aortenklappe und degenerativer Ätiologie beider Klappenerkrankungen (n=44) und auch denjenigen mit degenerativer AI und funktioneller MI (n=34) lag das mittlere Alter deutlich höher bei 66 ± 12 Jahren bzw. 69 ± 7 Jahren. In Anbetracht dessen, war das Gesamtüberleben auch bei diesen Patienten akzeptabel. Patienten mit AI und MI durch infektiöse Endokarditis (n=11) lagen in Hinblick auf das Überleben in einem ähnlichen Bereich, waren im Mittel mit 51 ± 12 Jahren jedoch deutlich jünger. Im Vergleich mit anderen Studienkollektiven mit Endokarditis, die ein 5-Jahresüberleben zwischen 50-75% berichten, zeigte sich das Überleben jedoch auch bei diesen Patienten in einem akzeptablen Rahmen. [132-134] Die Symptomatik dieser Patienten, gemessen an der präoperativen NYHA-Klassifikation, war im Vergleich zu den anderen Gruppen ausgeprägter. Dies kann als Ausdruck des akuten Krankheitsgeschehens und -verlauf verstanden werden. Bei 10 dieser Patienten wurde die Operation im floriden Intervall der Erkrankung mit erhöhter Dringlichkeit durchgeführt.

Sehr schlecht zeigte sich das Überleben bei den Patienten mit degenerativer AI und ischämischer MI (n=14) mit $42,9\%\pm 13,2\%$ nach 5 Jahren, welche mit einem mittleren Alter von 72 ± 5 die älteste Untergruppe repräsentierten. Die deutlich verschlechterte Prognose der ischämischen MI ist seit Längerem bekannt. Eine kürzlich publizierte Studie berichtet von einer Letalität von 14,3-17,6% innerhalb eines Jahres und 19-23,3% innerhalb von 2 Jahren postoperativ. [77, 78] Der beste Weg bei der Versorgung dieser Patienten mit ischämischer MI muss noch gefunden werden und ist Bestandteil der aktuellen Fachdiskussion.

5.1.3 Überleben in weiteren Subanalysen

Im Zusammenhang mit den schlechten Ergebnissen bei ischämischer MI muss auch betrachtet werden, dass Patienten mit präoperativer KHK (n=41, 5-Jahresüberleben $64,7\%\pm 7,7\%$ vs. $82,8\%\pm 3,9\%$, $p=0,001$) und zusätzlicher ACB-Operation (n=25, 5-Jahresüberleben $57,7\%\pm 10,3\%$ vs. $81,8\%\pm 3,7\%$, $p=0,013$) ein schlechteres

Überleben zeigten, als die Restpopulation. Werden die Patienten mit ischämischer MI bei der Analyse ausgeschlossen, besteht bei den KHK-Patienten ($n=29$, $p=0,068$) und den mit ACB versorgten Patienten ($n=12$, $p=0,718$) kein Unterschied mehr zur Restpopulation. Dies könnte dadurch zu erklären sein, dass die ischämische MI in ihrem Entstehungsmechanismus Ausdruck von strukturellen Umbauprozessen des Myokards bei fortgeschrittener ischämischer Kardiomyopathie ist. Die Prognose der ischämischen Kardiomyopathie hängt direkt zusammen mit der verbleibenden Masse an gesundem funktionsfähigen Myokard. [135] Es ist anzunehmen, dass dies anteilig wesentlich stärker zu der schlechten Prognose beiträgt, als der Klappenfehler als solcher.

Diejenigen Patienten, die präoperativ eine eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen ($n=18$) zeigten im Vergleich mit der restlichen Population ein schlechteres Überleben (5-Jahresüberleben $42,4\% \pm 13,9\%$ vs. $81,6\% \pm 3,5\%$, $p=0,002$). Auch dies ist nicht weiter überraschend, da seit Langem bekannt ist, dass ein akutes Nierenversagen nach Operationen mit Einsatz der extrakorporaler Zirkulation bei bis zu 30% der Patienten auftritt, und mit einem bis zu fünffach erhöhten perioperativen Letalitätsrisiko behaftet ist. [136]

Patienten, die zum Operationszeitpunkt 66 Jahre und älter ($n=75$) waren, überlebten weniger lange, als diejenigen, die 65 Jahre und jünger ($n=81$, $p<0,001$) waren. Das mittlere Alter dieser Patienten lag dabei bei 49 ± 14 Jahren bei den Patienten ≤ 65 Jahre und 72 ± 4 Jahren bei denjenigen > 65 Jahre. Aktuelle demographische Daten aus den Jahren 2010-2013 zeigen für die Gesamtheit der in Deutschland lebenden 49-Jährigen eine durchschnittlich verbleibende Lebenserwartung von circa 33 Jahren, für die Gesamtheit der 72-Jährigen von circa 14 Jahren. Von allen 49-jährigen leben nach 5 Jahren durchschnittlich noch 98%, nach 10 Jahren 97%. Analog sind es für alle 72-Jährigen 88% und 70%. [137] Bei kombinierter Aorten- und Mitralklappenchirurgie wurde das Alter bei Operation als prognostischer Parameter identifiziert. [138]

In den untersuchten Gruppen der zum Operationszeitpunkt ≤ 65 -Jährigen lag das 5- bzw. 10-Jahresüberleben bei $87\% \pm 4\%$ bzw. $84\% \pm 4,5\%$, für die > 65 -Jährigen bei $69\% \pm 6\%$ bzw. $40\% \pm 8\%$. Unter Berücksichtigung von Grund- und Vorerkrankung(en) der Patienten sind auch dies akzeptable Ergebnisse.

In der vorliegenden Serie zeigten die Patienten, die präoperativ bereits eine mehr als leichtgradig eingeschränkte Pumpfunktion aufwiesen (LVEF<45%, n=38) ein schlechteres Langzeitüberleben als diejenigen mit normaler oder höchstens leicht eingeschränkter LVEF (5-Jahresüberleben 58,2%±8,9% vs. 83,7%±3,7%, p=0,016) . Die präoperative Herzfunktion wird in der Literatur als einer der wichtigsten prognostischen Einflussfaktoren bei kombinierter Aorten- und Mitralklappenchirurgie ausgewiesen. [138] Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer frühzeitigen Operation, bevor sich eine durch das bzw. die Vitien bedingte Kardiomyopathie entwickeln kann. Gleichzeitig besteht gerade bei multiplen Klappenerkrankungen eine komplexe Interaktion zwischen den Vitien, die ein rasches Fortschreiten des ungünstigen Remodeling des Herzmuskels bewirken können oder aber auch die Symptomatik so lange verschleiern, dass bereits eine irreversible Funktionseinschränkung eingetreten ist. [9, 10]

Bei den Begleitprozeduren erwies sich das Überleben schlechter bei Notwendigkeit einer zusätzlichen Trikuspidalklappenrekonstruktion (n=63, 5-Jahresüberleben 70,4%±6,7% vs. 81,9%±4,1%, p=0,037). Eine Trikuspidalinsuffizienz ist bei gleichzeitigem Vorliegen von linksventrikulären Klappenvitien häufig und in den allermeisten Fällen sekundärer Genese. Diese sekundäre TI kann sich bei Korrektur der linksventrikulären Klappenpathologie abmildern, in ihrem Schweregrad stagnieren oder aber fortschreiten. Falls letzteres eintritt und eine sekundäre operative Korrektur einer hochgradigen funktionellen TI notwendig wird, ist dies mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose verbunden, da eine sekundäre TI meist Ausdruck eines bereits fortgeschrittenen, ungünstigen Remodeling des Herzmuskels ist. [139-141] Der korrekte operative Ansatz bei dieser Gruppe von Patienten wird in der Fachwelt kontrovers diskutiert. Die aktuell vorherrschende Meinung tendiert in Richtung eines eher aggressiven chirurgischen Vorgehens mit einzeitiger Mitkorrektur der funktionellen TI bei Operation linksventrikulärer Klappenvitien. [111, 142, 143] Die letztendliche Entscheidung bleibt jedoch dem behandelnden Chirurgen überlassen. Wird eine TKR zusätzlich zu einem kombinierten Aorten- und Mitralklappeneingriff durchgeführt, bedeutet dies eine um circa ein Drittel höhere perioperative Letalität. [3-5] Auch im Langzeitverlauf zeigen Patienten nach Tripelklappeneingriff eine höhere Letalität als Patienten bei denen nur an Aorten- und Mitralklappe operiert wurde. [138] Fünf- und 10-Jahresüberlebensraten werden mit 61-85% und 38-65% berichtet. [128-131] Die

Eingriffe werden hauptsächlich als Doppelklappenersatz mit zusätzlicher TKR und zunehmend auch als Kombination aus Aortenklappenersatz, Mitral- und Trikuspidalklappenrekonstruktion ausgeführt. In der vorliegenden Studie waren von den Patienten, bei denen zusätzlich zu AKR/MKR noch eine TKR durchgeführt wurde nach 5 Jahren noch 70% und nach 10 Jahren noch 45% am Leben. Diese Ergebnisse sind Ausdruck der Herausforderung, welche die Therapie dieser Patientengruppe mit sich bringt und lassen vermuten, dass ein total rekonstruktiver Ansatz, was das Überleben der Patienten anbelangt, ähnliche Ergebnisse liefern kann, wie die aktuellen Standardverfahren.

5.2 Stabilität im Verlauf

5.2.1 Stabilität gesamt

Die Stabilität des Operationsergebnisses nach rekonstruktiver Klappenchirurgie ist einer der wichtigsten Parameter an denen rekonstruktive Eingriffe sich mit Klappenersatzverfahren messen müssen. Reoperationen bedeuten sowohl perioperativ als auch im Verlauf eine erhöhte Letalität und Morbidität.

Langzeitergebnisse für die Mitralklappenrekonstruktion berichten heute von einer Freiheit von Reoperation von über 95% nach 10 Jahren. [144-146] Diese exzellenten Ergebnisse gelten vor allem für die degenerative Mitralinsuffizienz. Bei rheumatischen Mitralklappenkrankheiten variieren die Ergebnisse stärker. Die Freiheit von Reoperation nach 5 und 10 Jahren wird in der Literatur mit 92-95% und 77-87% angegeben. [147-149]

Die Stabilität von isolierter Aortenklappenrekonstruktion unterscheidet sich für bikuspidale und trikuspidale Aortenklappen. Für trikuspidale AK wird sie mit 87%-98% nach 5 und 75-80% nach 10 Jahren angegeben. [14, 150, 151] Für bikuspidale Aortenklappen liegt die Freiheit von Reoperation in der Regel niedriger bei 87-88% nach 5 und 78%-81% nach 10 Jahren. [14, 150-152] Durch die Einführung der zirkulären AV-Nahtanuloplastie konnte die Stabilität des Ergebnisses bei bikuspidalen Aortenklappen in unserer Einrichtung zuletzt deutlich verbessert werden. [62, 64]

Für Doppelklappenrekonstruktion existieren lediglich zwei Publikationen, die Langzeitdaten berichten. Die Freiheit von Reoperation liegt dort bei 82%-88% nach 5 und 64%-74% nach 10 Jahren. [23, 27]

In diesem Bereich reihen sich die Erkenntnisse der vorliegenden Studie ebenfalls ein und können dementsprechend als akzeptabel betrachtet werden.

Die geringfügig niedrigere Rate an Freiheit von Reoperation, die für die Aortenklappenrekonstruktion verglichen mit der Mitralkonstruktion beschrieben wurde, schlug sich auch in unserer Serie insofern nieder, als dass die Rate an Reoperationen an der Aortenklappen im Verlauf höher war, als die Notwendigkeit für eine Reoperation an der Mitralklappe. [13, 14, 16-22]

5.2.2 Stabilität nach Ätiologie

Die sechs häufigsten ätiologischen Kombinationen wurden, wie auch bei der Analyse bezüglich des Überlebens geschehen, miteinander verglichen. Auch hier wird im Folgenden vor allem auf die die 5-Jahresdaten Bezug genommen, die 10-Jahresdaten haben aufgrund der kleinen Anzahl der Patienten in den verschiedenen Subgruppen, mit konsekutiv sehr niedriger Anzahl von zum langfristigen Zeitpunkt weiter unter Risiko stehenden Patienten, eine geringe Aussagekraft.

Über alle Gruppen ergab sich dabei kein signifikanter Unterschied die Freiheit von Reoperation betreffend ($p=0,601$), ebenso wenig bei paarweisen Vergleichen. Bei Betrachtung der Verlaufskurven (Abb. 21, Abschnitt 4.3.2) scheint bei den Patienten mit kongenitaler (bikuspid degenerativer) AI und degenerativer MI ($n=20$) und bei denjenigen mit rheumatischer AI und MI ($n=7$) im Vergleich zu den anderen Gruppen im Verlauf dennoch tendenziell häufiger eine Reoperation notwendig zu sei. Freiheit von Reoperation besteht in den beiden erstgenannten Gruppen nach 5 Jahren bei 72% bzw. 71%. In den anderen Gruppen liegt die Freiheit von Reoperation nach diesem Zeitabschnitt im Bereich 82%-89%.

Eine Rolle dabei könnte einerseits spielen, dass die Stabilität des Operationsergebnisses nach Rekonstruktion sowohl bei rheumatischen Mitralklappen als auch bei bikuspid degenerativen Aortenklappen im Langzeitverlauf schlechter

sind als bei degenerativer Erkrankung. [147-150, 152] Für die bikuspiden Aortenklappen konnte dies auch in dieser Studie gezeigt werden (s. Abschnitt 4.3.3).

Andererseits könnte auch ein statistischer Effekt die Ergebnisse erklären. Bei der Betrachtung der entsprechenden Kurven für Überleben (Abb. 8, Abschnitt 4.2.3) und Freiheit von Reoperation (Abb.21, Abschnitt 4.3.2) nach Ätiologie fällt auf, dass diese in gewisser Weise einen reziproken Verlauf zeigen. Die Patienten mit rein degenerativer AI und MI, degenerativer AI und funktioneller MI und degenerativer AI und ischämischer MI überleben weniger lang als die Patienten mit rheumatischer AI und MI sowie mit kongenitaler AI und degenerativer MI. Da diese Patienten - sollte zwischenzeitlich keine Reoperation notwendig geworden sein - zum Zeitpunkt ihres Todes bei der Analyse nach Freiheit von Reoperation als zensierte Fälle auftauchen, verringert sich damit die Anzahl der Patienten unter Risiko für eine Reoperation in diesen Gruppen deutlich.

Für die Patienten mit endokarditischer Ätiologie lagen die Ergebnisse ebenfalls in einem Bereich der mit den Ergebnissen nach Klappenersatz vergleichbar ist. [134]

5.2.3 Stabilität in weiteren Subanalysen

Keinen Unterschied hinsichtlich Stabilität des Operationsergebnisses ergab der Vergleich von unterschiedlichen Operationszeiträumen; 1997 bis einschließlich 2003, 2004 bis einschließlich 2009 und 2010 bis 2015 ($p=0,677$). Die Analyse wurde mit dem Gedanken durchgeführt, die Evolution der chirurgischen Technik und eine eventuelle Lernkurve abzubilden. In einer früheren Publikation der Abteilung zur isolierten Aortenklappenrekonstruktion hatte, was die Stabilität des Operationsergebnis nach unterschiedlichen Zeitabschnitten verglichen anging, ein Unterschied bestanden, da durch Verbesserung und Standardisierung von diagnostischen Tools eine höhere Rate an Klappenpathologien erkannt und korrigiert werden konnte. [13] Möglicherweise wird ein solcher Effekt in der vorliegenden Studie durch die Komplexität der jeweiligen Erkrankungen und die Heterogenität des Patientengutes verschleiert.

Eine weniger gute Freiheit von Reoperation zeigten die Patienten mit bikuspiden Aortenklappe ($n=33$) mit $74,5\% \pm 9,8\%$ nach 5 Jahren, verglichen mit den Patienten mit trikuspiden Aortenklappe ($n=120$, $p=0,019$), die nach 5 Jahren eine Freiheit von

Reoperation von $84,9\% \pm 3,8\%$ zeigten. Dies überrascht nicht, da, wie im Vorangegangenen bereits mehrfach angesprochen, für bikuspidale Aortenklappen bereits in der Vergangenheit eine geringere Stabilität des Ergebnisses im Langzeitverlauf beschrieben wurde. [13, 152]

Eine längere Freiheit von Reoperation schien bei den Patienten zu bestehen, die präoperativ an chronischem oder intermittierendem Vorhofflimmern ($n=75$, 5-Jahresfreiheit von Reoperation $88,2\% \pm 4,2\%$) litten - verglichen mit denen in präoperativem Sinusrhythmus ($n=81$, 5-Jahresfreiheit von Reoperation $75,4\% \pm 6\%$). Dies ist vermutlich auf Verzerrungseffekte zurückzuführen. Eine pathophysiologisch einleuchtende Erklärung oder Literatur, die die Stabilität von Klappenoperationen im Vergleich bei unterschiedlichem Herzrhythmus analysiert, gibt es nicht. Gut dokumentiert ist allerdings eine erhöhte perioperative und Langzeitmorbidity- und -letalität bei Patienten mit präoperativem Vorhofflimmern, die sich kardiochirurgischen Eingriffen unterziehen. [153, 154] Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte ein solcher Effekt allerdings nicht gezeigt werden ($p=0,285$).

Mögliche Erklärungsansatz für eine Verzerrung wären, dass in der Gruppe der Patienten mit präoperativem Sinusrhythmus mehr dringliche Operationen bei florider Endokarditis (10 vs. 1, $p=0,001$) als in der Gruppe mit VHF oder intermittierendem VHF nötig waren. Ebenfalls hatten in der Gruppe mit präoperativem SR mehr Patienten eine bikuspidale Aortenklappe (26 vs. 7, $p<0,001$) als in der Vergleichsgruppe mit VHF - was, wie im Vorangegangenen bereits berichtet, mit einer schlechteren Langzeitstabilität der AKR einhergehen kann.

5.3 Morbidity

Der immer wieder genannte Hauptvorteil, den rekonstruktive Klappenchirurgie gegenüber Klappenersatzverfahren bietet, ist die niedrigere Rate an klappenassoziierter Morbidity, wie sie vor allem durch thrombembolische Ereignisse, Prothesenendokarditis und mit oraler Antikoagulation assoziierte schwere Blutungsereignisse entsteht. Sowohl für die isolierte Aortenklappen- [13, 14, 16-19] als auch isolierte Mitralklappenrekonstruktion [20-22] wurden dahingehend Vorteile gegenüber dem Klappenersatz festgestellt. Für simultane Aorten- und Mitraleingriffe wurde das frühere Standardverfahren Doppelklappenersatz durch die Kombination

von Aortenklappenersatz und Mitralklappenrekonstruktion verdrängt, da auch hier eine niedrigere Rate an Spätkomplikationen bei ähnlicher Letalität und Stabilität erzielt werden konnte. [127]

Die Rate an Spätkomplikationen liegt in der vorliegenden Studie sehr niedrig mit einer Freiheit von Thrombembolie, Endokarditis und schwerer Blutung von $95,9\% \pm 1,9\%$ und $93,3\% \pm 2,6\%$ nach fünf und zehn Jahren und deckt sich mit den guten Ergebnissen, die in anderen Doppelrekonstruktionsstudien erzielt werden [23, 24, 27]

5.4 Sonstiges

Operationsdauer, Zeit unter kardiopulmonalem Bypass sowie aortale Klemmzeit konnten bei kombinierter AKR/MKR im Vergleich mit Daten aus anderen Publikationen relativ niedrig gehalten werden. Dies kann sich auf die Prognose des individuellen Patienten positiv auswirken, da lange Bypass und Klemmzeiten im Allgemeinen mit erhöhter perioperativer Letalität und Morbidität einhergehen. [155, 156].

5.4 Vergleich der Ergebnisse mit Studien zur kombinierten Aorten- und Mitralklappenrekonstruktion

Bislang wurden drei Studien zur kombinierten Aorten- und Mitralklappenrekonstruktion publiziert. Eine Übersicht über Zusammensetzung der Studienpopulationen und Ergebnisse gibt Tabelle 21.

Tabelle 21: Übersicht über bisherige Studien zum Thema "kombinierte Aorten- und Mitralklappenrekonstruktion

Legende: kA=keine Angaben

	Gillinov et al., 2001[23]	Kazui et al., 2003 [24]	Vohra et al., 2014 [27]	Vorliegende Serie
Anzahl der Patienten	158	6	65	156
Mittleres Alter (in Jahren, Spannweite in Klammern)	57±14 (18-85)	63±6 (54-68)	56±16 (16-84)	60±16 (2-81)
Follow-Up (in Monaten, Spannweite in Klammern)	72±53 (kA)	20±4 (12-24)	62±45 (1-177)	71±51 (1-225)
Geschlecht				
• männlich	58%	100%	71%	69%
• weiblich	42%	-	29%	31%
NYHA präoperativ				
• I	11%	17%	kA	2,5%
• II	60%	83%	kA	11,5%
• II-III	0%	-	kA	9%
• III	25%	-	kA	69%
• IV	4%	-	kA	8%
LVEF präoperativ				
• normal	59%	kA	82%	60%
• leicht eingeschränkt	15%	kA	kA	17%
• mittelgradig eingeschränkt	20%	kA	kA	18%
• schwer eingeschränkt	5%	kA	kA	6%
Grad der AI präoperativ	76% reine AI			
• leichtgradig (°1)	kA	17%	kA	-
• leicht- bis mittelgradig (°1-2)	kA	-	kA	-
• mittelgradig (°2)	kA	67%	kA	56,4%
• mittel-bis hochgradig (°2-3)	kA	-	kA	15,4%
• hochgradig (°3)	kA	17%	kA	28,2%
Grad der MI präoperativ	65% reine MI			
• leichtgradig (°1)	kA	-	kA	-
• leicht- bis mittelgradig (°1-2)	kA	-	kA	-
• mittelgradig (°2)	kA	33%	kA	30,8%
• mittel-bis hochgradig (°2-3)	kA	-	kA	13,5%
• hochgradig (°3)	kA	67%	kA	55,8%

KHK	23%	kA	kA	26%
Ätiologie Aortenvitium				
• rheumatisch	47%	-	8%	4,5%
• degenerativ (trikuspid)	31%	100%	71%	63%
• degenerativ (bikuspid)	10%	-	12%	21%
• Endokarditis	5%	-	3%	7%
• Bindegewebserkrankung	-	-	6%	4,5%
• anuläre Dilatation	5%	-	-	-
• kongenital	2%	-	-	-
Ätiologie Mitralvitium				
• rheumatisch	46%	-	18%	10%
• degenerativ	40%	100%	51%	44%
• funktionell	8%	-	15%	26%
• Endokarditis	3%	-	6%	8%
• ischämisch	2%	-	3%	10%
• kongenital	1%	-		3%
• Sonstige	-	-	6%	-
Zusätzliche Prozeduren	kA	50%	32%	76%
Maschinenzeit (min)	kA	181±26	128±45	107±32
Klemmzeit (min)	kA	144±32	110±51	73±25
Voroperationen	kA	kA	9%	5%
Perioperative Mortalität	3,2%	-	1,5%	4,5%
Gesamtüberleben				
• 1 Jahr	93%/	100%	99%±2%	90%±3%
• 5 Jahre	82%	-	86%±5%	78%±4%
• 10 Jahre	62%	-	67±11%	63%±5%
Freiheit von Reoperation				
• 1 Jahr	94%/	100%	95%±3%/	95%±2%
• 5 Jahre	82%/	-	88%±5%/	82%±24
• 10 Jahre	64%	-	74%±8%	65%±6%
Freiheit von Thrombembolie, Endokarditis, schwerer Blutung				
• 1 Jahr	99%	100%	kA	98%±1%
• 5 Jahre	95%	-	kA	96%±2%
• 10 Jahre	94%	-	kA	93%±3%

Die Arbeit von Kazui et al. aus dem Jahr 2003 beschreibt eine Fallserie von sechs Patienten mit degenerativer AI und MI mit einem einjährigen Follow-Up. Weder perioperativ, noch während des Follow-Up-Zeitraumes traten Todesfälle, die Notwendigkeit zur Reoperation oder Komplikationen auf. [24] Aufgrund der geringen Fallzahl und des Fehlens von längerfristigen Verlaufsdaten ist die Aussagekraft und Vergleichbarkeit dieser Studie als gering einzustufen.

Gillinov et al. [23] berichten in ihrer Studie von 2001 Langzeitergebnisse über die kombinierte AKR/MKR bei 158 Patienten mit einem mittleren Alter von 57 ± 14 Jahren. Ausgeschlossen wurden im Unterschied zur vorliegenden Studie Patienten unter 18 Jahren und damit kongenitale Fälle, mit Ausnahme bikuspiden Aortenklappen, die sich erst mit fortschreitender Degeneration als Vitium manifestieren.

Die Aorten- (AK) und Mitralklappenitien (MK) präsentierten sich in diesem Kollektiv sowohl als isolierte Insuffizienzen (AK: 76%, MK: 65%), isolierte Stenosen (AK: 6%, MK: 15%) und kombinierte Vitien (AK: 13%, MK: 18%). Die rheumatische Ätiologie nahm dabei sowohl bei den Aorten- (47%) als auch bei den Mitralklappenitien (46%) einen großen Platz ein, die zweithäufigste Ursache war die degenerative Klappenerkrankung mit einem Anteil von 41% für die Aorten- (31% trikuspidale, 10% bikuspidale AK) und 40% für die Mitralklappe. Die Komposition des Patientengutes hinsichtlich Ätiologie unterschied sich also von dem der vorliegenden Studie.

Die Symptomatik betreffend, befand sich die Mehrzahl der Patienten zum Operationszeitpunkt in NYHA-Klasse II (60%) oder III (25%). Damit war die Symptomatik der Patienten durchschnittlich weniger stark ausgeprägt, als in der unserer Serie. 41% der Patienten wiesen eine mindestens leichtgradig eingeschränkte LV-Funktion auf. Über den Schweregrad der jeweiligen Klappenerkrankung und weitere Komorbiditäten gab die Studie keine Auskunft.

Die am häufigsten verwendete Technik bei der Aortenklappenrekonstruktion war die Kommissuroplastie (58%), vor allem bei den Klappen mit Insuffizienzkomponente. Dabei wird durch eine kommissurennähe Adaption zweier Klappentaschen eine Verkleinerung der zentralen Klappenöffnungsfläche erreicht. Bei dem relevanten Anteil an rheumatischer Genese der Klappenerkrankungen sowohl für Aorten- als auch Mitralklappe beinhalteten die Rekonstruktionstechniken außerdem vergleichsweise oft Kommissurotomien und Resektion von redundantem Gewebe.

Ob zusätzlich zu AKR/MKR Begleiteingriffe durchgeführt wurden, wurde nicht angegeben.

Die Operationsergebnisse betreffend berichten die Autoren über eine 30d-Mortalität von 3,2% sowie ein 5- und 10-Jahres Gesamtüberleben von 82% und 62%. Die Freiheit von Reoperation lag bei 82% und 65%, die Freiheit von Thrombembolie, Endokarditis und schwerem Blutungsereignis bei 95% und 94% nach jeweils fünf und zehn Jahren.

Gillinov et al. stellen abschließend fest, dass das Überleben nach rekonstruktiver Operation sich dem Überleben nach Klappenersatz gleichwertig zeigte, bei einem niedrigeren Auftreten von Thrombembolie, Endokarditis und schweren Blutungsereignissen.

Die Stabilität des Operationsergebnisses dagegen wurde als der limitierende Faktor beschrieben. Sie wurde maßgeblich durch die Ätiologie beeinflusst und war deutlich schlechter bei den Patienten mit rheumatischer Herzerkrankung, sodass die Autoren zu diesem Zeitpunkt empfahlen, bei rheumatischer Genese der Klappenerkrankung keine Doppelklappenrekonstruktion durchzuführen. Bei den Patienten mit degenerativer Herzerkrankung schien eine Nachhaltigkeit des Operationsergebnisses eher gegeben.

Verglichen mit der vorliegenden Studie sind die Ergebnisse was frühe und späte Letalität und Morbidität sowie die Stabilität angeht sich sehr ähnlich. In ihrer Zusammensetzung und der Art der verwendeten Techniken für die Klappenrekonstruktion unterscheiden sich die Patientenkollektive jedoch deutlich.

Die dritte Studie zum Thema kombinierte AKR/MKR von Vohra et al. berichtet über 65 Patienten in einem mittleren Alter von 56 ± 16 Jahren, die sich einer kombinierten AKR/MKR unterzogen. Im Unterschied zur Arbeit von Gillinov et al. wurden hier nur Patienten eingeschlossen, deren zugrunde liegende Pathologie in Klappeninsuffizienzen bestand.

Eine AI $\geq$ °2+ bestand dabei bei 46% der Patienten, eine Aussage über den präoperativen Schweregrad der begleitenden MI wurde nicht gemacht. Die Verteilung der Ätiologie der Klappenventilen war sehr heterogen und ähnelte unserer Serie (siehe Tabelle 24). Für die AI waren vor allem degenerative Prozesse an tri- (71%) und

bikuspiden Aortenklappen (12%) verantwortlich. Die MI war ebenfalls hauptsächlich degenerativer Natur (51%), gefolgt von rheumatischen (18%) und funktionellen Vitien (12%).

Begleitende Eingriffe wurden bei Vohra et al. seltener als in der vorliegenden Studie durchgeführt (32%). Zur Aortenklappenrekonstruktion wurden ähnliche Techniken wie in unserer Einrichtung verwendet, sie beinhaltete Segelreparatur, Anuloplastie und Aortenwurzelchirurgie nach David und Yacoub. Auch bei der Rekonstruktion der Mitralklappe wurden die beschriebenen Standardtechniken angewendet.

Die Operationsergebnisse betreffend berichten die Autoren über eine 30d-Mortalität von 1,5% sowie eine 5- und 10-Jahres Gesamtüberleben von 86% und 67%. Die Freiheit von Reintervention an einer oder mehreren Klappen lag bei 88% und 74%, die Freiheit von Thrombembolie, Endokarditis und schwerem Blutungsereignis wurde nur in Verbindung mit der Reoperationsrate dargestellt. Die Freiheit von allen diesen klappenassoziierten Komplikationen betrug hier 92% und 83% nach jeweils fünf und zehn Jahren.

Die Studienpopulation von Vohra et al. ist was die Ätiologie und die operativen Prozeduren angeht zwar am Ehesten mit der vorliegenden Studie zu vergleichen, allerdings gibt es auch Unterschiede: die Anzahl der Patienten und deren mittleres Alter liegt bei Vohra et al. niedriger als in unserem Studienkollektiv. Die niedrigere Rate an zusätzlichen Eingriffen zu AKR/MKR lässt darauf schließen dass die Komplexität des Patientengutes ebenfalls auf einer niedrigeren Stufe angesiedelt ist. Das Überleben und die Freiheit von Reoperation zeigen sich dabei leicht höher als in unserer Serie.

Abschließend lässt sich sagen, dass die bisher zum Thema kombinierte AKR/MKR vorgelegten Studien alle zu dem Schluss kommen, dass der Eingriff sicher und mit akzeptablen Langzeitergebnissen, das Überleben und die Stabilität betreffend, durchgeführt werden kann. Die Rate an typischen klappenassoziierten Komplikationen zeigte sich in allen Studien niedrig, sodass gerade Patienten, die aufgrund begleitender Umstände einem hohen Risiko für diese Komplikationen ausgesetzt sind, von dem Eingriff besonders profitieren können.

Alle diese Studien sind retrospektive Beobachtungsstudien die bezüglich Ätiologie und individuelle Risikoverteilung in den Patientenkollektiven eine enorme

Heterogenität aufweisen. Dies führt naturgemäß zu einer Limitierung der Aussagekraft. Fraglich ist außerdem die Reproduzierbarkeit der berichteten Ergebnisse; alle Studien wurden in Einrichtungen durchgeführt, die über langjährige Erfahrung auf dem Gebiet der rekonstruktiven Klappenchirurgie - insbesondere der weniger verbreiteten Aortenklappenrekonstruktion - haben. Deutlich wird dies am Beispiel der perioperativen Letalitätsraten, die mit 1,5-4,5% deutlich unter der für Kombinationseingriffe in der STS-Datenbank angegebenen perioperativen Mortalitätsrate von 9,4-12,5% liegt. [3-5]

5.5 Schlussfolgerung

Was Innovationen im Bereich der interventionellen und chirurgischen Therapie von Klappenerkrankungen angeht, lassen sich zwei Trends erkennen; einerseits werden zunehmend anspruchsvollere und detailbewusstere Operations- und Interventionstechniken entwickelt, die sich auf die Reparatur der spezifischen auslösenden Läsion an den zunehmend als hochkomplexen Gebilden wahrgenommenen Klappenapparaten fokussiert. Von deren Anwendung profitiert allerdings oft nur ein hochselektives Patientengut. Beispielfhaft seien hier das MitraClip-Verfahren, das vor allem bei Patienten mit degenerativem Mitralprolaps gute Ergebnisse liefert, da hier genau am Mechanismus der MI angesetzt wird, oder die Entwicklungen auf dem Gebiet der rekonstruktiven Aortenklappenchirurgie genannt.

Der zweite Trend verfolgt den Weg weiter, dessen Grundstein bereits in den 1960er Jahren gelegt wurde: der Klappenersatz als Ultima Ratio Methode, in einer Art "one size fits all"-Ansatz, mit dem jede Klappenerkrankung unabhängig von ihrer Ätiologie und ihrem jeweiligen Mechanismus behandelt werden kann. Das mittlerweile etablierte und für immer weitere Indikationen zugelassene TAVI-Verfahren, nahtlose Klappenprothesen, die offen chirurgisch implantiert werden können und die neuen Entwicklungen auf dem Gebiet des interventionellen Mitralklappenersatzes seien hier beispielhaft genannt.

Beide Herangehensweisen bieten für Hochrisikopatienten, so wie sie die Patienten in der vorliegenden Studie zweifellos darstellen, in Zukunft sicherlich interessante Therapieoptionen. Eine Kombination verschiedener Methoden kann das operative

Risiko in dieser Patientengruppe eventuell senken. Zuvor müssen diese Neuerungen sich allerdings im klinischen Alltag bewähren und beweisen, dass sie konventionellen Methoden überlegen sind.

Was die vorliegende Studie betrifft, kann zusammengefasst festgestellt werden, dass eine kombinierte Aorten- und Mitralklappenrekonstruktion, oft sogar als Tripelklappeneingriff, mit niedriger perioperativer Letalität und Morbidität durchgeführt werden kann. Voraussetzung dafür ist die Behandlung des komplexen Patientengutes in Zentren mit langjähriger Erfahrung in der rekonstruktiven Klappenchirurgie. Das Gesamtüberleben präsentiert sich ebenso wie die Langzeitstabilität in einem akzeptablen, vergleichbaren Rahmen. Unterschiede bestanden besonders im Vergleich der den Klappenvitien zugrunde liegenden Ätiologie und der individuellen Komplexität des Eingriffes.

Für die Patienten mit bikuspiden Aortenklappe und begleitender Mitralsuffizienz ist das Verfahren - insbesondere nach den zuletzt verbesserten Ergebnissen bei der Rekonstruktion von bikuspiden Aortenklappen durch die zirkuläre AV-Nahtanuloplastie - sehr gut geeignet. Diese oft noch jungen Patienten profitieren besonders von der niedrigen Rate an klappenassoziierten Komplikationen.

Auch in der Gruppe der Patienten mit degenerativer Aorten- und degenerativer oder funktioneller Mitralklappeninsuffizienz kann der Eingriff mit akzeptablen Ergebnissen was Überleben und Stabilität betrifft durchgeführt werden. Diese Gruppe oftmals eher älterer Patienten kann ebenfalls von der niedrigen Rate an Spätkomplikationen profitieren.

Gleiches gilt für die ebenfalls noch jungen Patienten mit rheumatischer Klappenerkrankung, die nach kombinierter AKR/MKR ein exzellentes Überleben zeigten. Der korrekten Patientenselektion kommt bei diesen Patienten eine herausragende Bedeutung zu. Es muss vor allem nach intraoperativem Befund abgewogen werden, ob durch eine Klappenrekonstruktion mit hoher Wahrscheinlichkeit ein nachhaltiges Ergebnis erzielt werden kann, da sich die Rate an Reoperationen in dieser Gruppe vergleichsweise hoch präsentierte.

Patienten mit ischämischer MI, bei denen die Indikation zum Doppelklappeneingriff besteht, zeigen ein äußerst schlechtes Überleben. In dieser sehr fragilen Patientengruppe sollte kritisch abgewogen werden, welches operative Vorgehen

sinnvoll ist und auch die Möglichkeit perkutaner Verfahren in die Überlegungen mit einbezogen werden.

Weitere Studien sind vonnöten, um die kombinierte AKR und MKR direkt mit weiteren Möglichkeiten des Doppelklappeneingriffs, z.B. der Standardkombination aus kombiniertem Aortenklappenersatz und Mitralklappenrekonstruktion, zu vergleichen.

Weiterhin wären Multicenterstudien wünschenswert, da die kleine Fallzahl die Aussagekraft von Studien bei diesem bereits hochselektionierten Patientengut limitiert.

6. Limitationen der Studie

Limitationen entstehen zunächst aus dem nichtrandomisierten, retrospektiven Charakter der Studie

Die enorme Heterogenität des Patientenkollektives in der Kombination prä- und intraoperativer Parameter und niedrige Anzahl an Patienten führen zu einem sehr individuellen Risikoprofil und chirurgischen Vorgehen für jeden einzelnen Patienten . Dadurch gestaltet sich die Vergleichbarkeit zwischen den Fällen allerdings schwierig.

Die Unvollständigkeit und Variabilität in der Ausführlichkeit und Art und Weise der Berichterstattung des klinischen und echokardiografischen Follow-Up limitieren die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zusätzlich.

7. Veröffentlichung

Die Daten wurden auf dem 2nd Annual Meeting der Heart Valve Society im März 2016 in New York in einem Vortrag präsentiert.

8. Danksagung

Ich möchte zunächst Herrn Prof. Dr. Hans-Joachim Schäfers danken für die Überlassung des Themas, seine stetige Ansprechbarkeit und kompetente und wegweisende Betreuung der Arbeit. Außerdem möchte ich mich an dieser Stelle auch nochmal für die Möglichkeit bedanken, erste Ergebnisse der Arbeit auf dem Kongress in New York präsentieren zu dürfen und insbesondere für die Unterstützung und Rückendeckung vor Ort.

Auch bei Frau. Prof. Dr. Diana Aicher möchte ich mich bedanken, für die Unterstützung und Betreuung in der früheren Phase der Arbeit.

Fr. Dr. Feiden und den Mitarbeiterinnen der Ambulanz sei gedankt für die Mithilfe bei der Organisation und die Durchführung einiger Verlaufsuntersuchungen.

Fr. Neumüller und Fr. Scherer aus dem Sekretariat möchte ich ebenso danken für die Annahme und Sortierung von zugesandten Verlaufsunterlagen.

9. Anhang Follow-Up Bogen Telefoninterview

Dokumentation Telefoninterview Dissertation A.Wick AKR/MKR

Name, Vorname:

Geburtsdatum:

OP-Datum:

Datum des Gesprächs:

Rhythmus:

Orale Antikoagulation:

Schrittmacher:

NYHA-Klasse:

Endokarditis?:

Thrombembolie?:

Blutung?:

Reoperation in anderem Zentrum?

Betreuender Kardiologe:

Wann letztes Echo?

Bemerkungen?

10. Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aortokoronarer Bypass
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AK	Aortenklappe
AKE	Aortenklappenersatz
AKR	Aortenklappenrekonstruktion
AR	aortic regurgitation
AVr	aortic valve repair
AVR	aortic valve replacement
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
ESC	European Society of Cardiology
FU	Follow-Up
IVS	Interventrikuläres Septum
LA	linkes Atrium
LV	linker Ventrikel
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MK	Mitralklappe
MKE	Mitralklappenersatz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
MR	mitral regurgitation
MVr	mitral valve repair
MVR	mitral valve replacement
NYHA	New York Heart Association
SR	Sinusrhythmus
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TKR	Trikuspidalklappenrekonstruktion
TR	tricuspid regurgitation
TVr	tricuspid valve repair
VHF	Vorhofflimmern

11. Literaturverzeichnis

1. Iung, B., et al.: *A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease*. Eur Heart J, 24, 13: 1231-43 (2003)
2. D'Agostino, R.S., et al.: *The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2016 Update on Outcomes and Quality*. Ann Thorac Surg, 101, 1: 24-32 (2016)
3. Beckmann, A., et al.: *Cardiac Surgery in Germany during 2014: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Thorac Cardiovasc Surg, (2015)
4. Lee, R., et al.: *Fifteen-year outcome trends for valve surgery in North America*. Ann Thorac Surg, 91, 3: 677-84; discussion p 684 (2011)
5. Rankin, J.S., et al.: *The Society of Thoracic Surgeons risk model for operative mortality after multiple valve surgery*. Ann Thorac Surg, 95, 4: 1484-90 (2013)
6. Vassileva, C.M., et al.: *Outcome characteristics of multiple-valve surgery: comparison with single-valve procedures*. Innovations (Phila), 9, 1: 27-32 (2014)
7. Nishimura, R.A., et al.: *2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation, 129, 23: 2440-92 (2014)
8. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of, C., et al.: *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)*. Eur Heart J, 33, 19: 2451-96 (2012)
9. Unger, P., et al.: *Management of multiple valve disease*. Heart, 97, 4: 272-7 (2011)
10. Unger, P., et al.: *Pathophysiology and management of multivalvular disease*. Nat Rev Cardiol, 13, 7: 429-40 (2016)
11. Gillinov, A.M., et al.: *Mitral valve repair with aortic valve replacement is superior to double valve replacement*. J Thorac Cardiovasc Surg, 125, 6: 1372-87 (2003)
12. Talwar, S., et al.: *Aortic valve replacement with mitral valve repair compared with combined aortic and mitral valve replacement*. Ann Thorac Surg, 84, 4: 1219-25 (2007)
13. Aicher, D., et al.: *Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications*. Eur J Cardiothorac Surg, 37, 1: 127-32 (2010)
14. Aicher, D., et al.: *Aortic valve repair--current status, indications, and outcomes*. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 24, 3: 195-201 (2012)
15. El Khoury, G., et al.: *Principles of aortic valve repair*. J Thorac Cardiovasc Surg, 145, 3 Suppl: S26-9 (2013)
16. Rankin, J.S., et al.: *Techniques of aortic valve repair*. Innovations (Phila), 6, 6: 348-54 (2011)
17. Aicher, D., et al.: *Quality of life after aortic valve surgery: replacement versus reconstruction*. J Thorac Cardiovasc Surg, 142, 2: e19-24 (2011)
18. Boodhwani, M., et al.: *Aortic valve repair: indications and outcomes*. Curr Cardiol Rep, 16, 6: 490 (2014)
19. Lansac, E., et al.: *Long-term results of external aortic ring annuloplasty for aortic valve repair*. Eur J Cardiothorac Surg, 50, 2: 350-60 (2016)
20. Shuhaiber, J., et al.: *Meta-analysis of clinical outcomes following surgical mitral valve repair or replacement*. Eur J Cardiothorac Surg, 31, 2: 267-75 (2007)
21. Vassileva, C.M., et al.: *Meta-analysis of short-term and long-term survival following repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation*. Eur J Cardiothorac Surg, 39, 3: 295-303 (2011)
22. Mick, S.L., et al.: *Mitral valve repair versus replacement*. Ann Cardiothorac Surg, 4, 3: 230-7 (2015)
23. Gillinov, A.M., et al.: *Durability of combined aortic and mitral valve repair*. Ann Thorac Surg, 72, 1: 20-7 (2001)

24. Kazui, T., et al.: *Combined aortic and mitral valve repair*. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 11, 4: 319-22 (2003)
25. Rankin, J.S., Rankin, H.B., Myers, P.R.: *Techniques and results of multiple valve repair*. Abstract presented at: Meeting of the Society of Heart Valve Disease, June 2011, Barcelona, Spain, (2011)
26. Aicher D, K.T., Asano M: *Simultaneous aortic and mitral valve repair*. Abstract presented at: Meeting of the Society of Heart Valve Disease, June 2011, Barcelona, Spain, (2011)
27. Vohra, H.A., et al.: *Long-term outcomes of concomitant aortic and mitral valve repair*. J Thorac Cardiovasc Surg, 148, 2: 454-60 (2014)
28. Nkomo, V.T., et al.: *Burden of valvular heart diseases: a population-based study*. Lancet, 368, 9540: 1005-11 (2006)
29. Iung, B., et al.: *Epidemiology of acquired valvular heart disease*. Can J Cardiol, 30, 9: 962-70 (2014)
30. Lancellotti, P., et al.: *Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 14, 8: 721-40 (2013)
31. Cosyns, B., et al.: *Drug-induced valvular heart disease*. Heart, 99, 1: 7-12 (2013)
32. Fox, E.R., et al.: *Epidemiology of pure valvular regurgitation in the large middle-aged African American cohort of the Atherosclerosis Risk in Communities study*. Am Heart J, 154, 6: 1229-34 (2007)
33. Singh, J.P., et al.: *Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study)*. Am J Cardiol, 83, 6: 897-902 (1999)
34. Shu, C., et al.: *Prevalence and correlates of valvular heart diseases in the elderly population in Hubei, China*. Sci Rep, 6, 27253 (2016)
35. Rudolph, V., et al.: *[Aortic regurgitation: update 2015]*. Dtsch Med Wochenschr, 140, 24: 1828-30 (2015)
36. Girdauskas, E., et al.: *Bicuspid aortic valve and associated aortopathy: an update*. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 25, 4: 310-6 (2013)
37. Tuffier, T.: *Etat actuel de la chirurgie intrathoracique*. XVII Internal Cong Med, London, Sec 7, Pt 2: 247-249 (1913)
38. Benjamin, R.B., et al.: *Aortic valvulotomy under direct vision during hypothermia*. J Thorac Surg, 32, 4: 481-92; discussion, 492-9 (1956)
39. Lillehei, C.W., et al.: *The surgical treatment of stenotic or regurgitant lesions of the mitral and aortic valves by direct vision utilizing a pump-oxygenator*. J Thorac Surg, 35, 2: 154-91 (1958)
40. Harken, D.E., et al.: *The surgical correction of calcific aortic stenosis in adults; results in the first 100 consecutive transaortic valvuloplasties*. J Thorac Surg, 36, 6: 759-73; discussion 773-6 (1958)
41. Bailey, C.P., et al.: *The surgical correction of aortic regurgitation; bicuspid conversion*. Am J Cardiol, 3, 1: 6-21 (1959)
42. Taylor, W.J., et al.: *The surgical correction of aortic insufficiency by circumclusion*. J Thorac Surg, 35, 2: 192-205 passim (1958)
43. Garamella, J.J., et al.: *Clinical experiences with the bicuspid operation for aortic regurgitation*. Ann Surg, 157, 310-3 (1963)
44. Ross, D.N.: *Surgical reconstruction of the aortic valve*. Lancet, 1, 7281: 571-4 (1963)
45. Garamella, J.J., et al.: *Ventricular septal defect with aortic insufficiency/ Successful surgical correction of both defects by the transaortic approach*. Am J Cardiol, 5, 266-72 (1960)
46. Starr, A., et al.: *Surgical correction of aortic insufficiency associated with ventricular septal defect*. Surg Gynecol Obstet, 111, 71-6 (1960)
47. Spencer, F.C., et al.: *The treatment of aortic regurgitation associated with a ventricular septal defect*. J Thorac Cardiovasc Surg, 43, 222-33 (1962)

48. Senning, A., et al.: *Reconstruction of the aortic valve with fascia lata. Initial and long term results.* Vasc Surg, 7, 1: 29-35 (1973)
49. Cabrol C, C.A., Guiraudon G, Bertrand M: *Le traitement de l'insuffisance aortique par'annuloplastie aortique.* Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux, 59, 1305–1312 (1966)
50. de Kerchove, L., et al.: *The role of annular dimension and annuloplasty in tricuspid aortic valve repair.* Eur J Cardiothorac Surg, 49, 2: 428-37; discussion 437-8 (2016)
51. Carpentier, A.: *Cardiac valve surgery--the "French correction".* J Thorac Cardiovasc Surg, 86, 3: 323-37 (1983)
52. Sarsam, M.A., et al.: *Remodeling of the aortic valve anulus.* J Thorac Cardiovasc Surg, 105, 3: 435-8 (1993)
53. David, T.E., et al.: *An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta.* J Thorac Cardiovasc Surg, 103, 4: 617-21; discussion 622 (1992)
54. Duran, C., et al.: *Indications and limitations of aortic valve reconstruction.* Ann Thorac Surg, 52, 3: 447-53; discussion 453-4 (1991)
55. Cosgrove, D.M., et al.: *Valvuloplasty for aortic insufficiency.* J Thorac Cardiovasc Surg, 102, 4: 571-6; discussion 576-7 (1991)
56. El Khoury, G., et al.: *Functional classification of aortic root/valve abnormalities and their correlation with etiologies and surgical procedures.* Curr Opin Cardiol, 20, 2: 115-21 (2005)
57. Lansac, E., et al.: *A lesional classification to standardize surgical management of aortic insufficiency towards valve repair.* Eur J Cardiothorac Surg, 33, 5: 872-8; discussion 878-80 (2008)
58. Lansac, E., et al.: *External aortic annuloplasty ring for valve-sparing procedures.* Ann Thorac Surg, 79, 1: 356-8 (2005)
59. Schafers, H.J., et al.: *A new approach to the assessment of aortic cusp geometry.* J Thorac Cardiovasc Surg, 132, 2: 436-8 (2006)
60. Aicher, D., et al.: *Early results with annular support in reconstruction of the bicuspid aortic valve.* J Thorac Cardiovasc Surg, 145, 3 Suppl: S30-4 (2013)
61. Schafers, H.J.: *Aortic annuloplasty: a new aspect of aortic valve repair.* Eur J Cardiothorac Surg, 41, 5: 1124-5 (2012)
62. Schneider, U., et al.: *Suture Annuloplasty in Aortic Valve Repair.* Ann Thorac Surg, 101, 2: 783-5 (2016)
63. El Khoury, G., et al.: *Repair of aortic valve prolapse: experience with 44 patients.* Eur J Cardiothorac Surg, 26, 3: 628-33 (2004)
64. Schneider, U., et al.: *Two decades of experience with root remodeling and valve repair for bicuspid aortic valves.* J Thorac Cardiovasc Surg, (2017)
65. Pavel Žáček, Jan Vojáček, Jan Dominik, Jan Harrer: *A history of the surgical treatment of aortic regurgitation* Cor et Vasa, 57, 2: e149-e155 (2015)
66. Duran, C.M.G.: *Aortic Valve Repair and Reconstruction.* Operative Techniques in Thoracic and cardiovascular surgery, 1, 1: 15-29 (1996)
67. Devereux, R.B.: *Recent developments in the diagnosis and management of mitral valve prolapse.* Curr Opin Cardiol, 10, 2: 107-16 (1995)
68. Barber, J.E., et al.: *Mechanical properties of myxomatous mitral valves.* J Thorac Cardiovasc Surg, 122, 5: 955-62 (2001)
69. Barber, J.E., et al.: *Myxomatous mitral valve chordae. I: Mechanical properties.* J Heart Valve Dis, 10, 3: 320-4 (2001)
70. Levine, R.A., et al.: *Mitral valve disease--morphology and mechanisms.* Nat Rev Cardiol, 12, 12: 689-710 (2015)

71. Nombela-Franco, L., et al.: *Significant mitral regurgitation left untreated at the time of aortic valve replacement: a comprehensive review of a frequent entity in the transcatheter aortic valve replacement era*. J Am Coll Cardiol, 63, 24: 2643-58 (2014)
72. Asgar, A.W., et al.: *Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations*. J Am Coll Cardiol, 65, 12: 1231-48 (2015)
73. Okura, H., et al.: *Functional mitral regurgitation predicts prognosis independent of left ventricular systolic and diastolic indices in patients with ischemic heart disease*. J Am Soc Echocardiogr, 21, 4: 355-60 (2008)
74. American Association for Thoracic Surgery Ischemic Mitral Regurgitation Consensus Guidelines Writing, C., et al.: *2015 The American Association for Thoracic Surgery Consensus Guidelines: Ischemic mitral valve regurgitation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 151, 4: 940-56 (2016)
75. Vahanian, A., et al.: *Mitral regurgitation. Timing of surgery or interventional treatment*. Herz, 41, 1: 3-9 (2016)
76. Sundermann, S.H., et al.: *Mitral valve reconstruction - timing, surgical techniques and results*. Swiss Med Wkly, 142, w13715 (2012)
77. Acker, M.A., et al.: *Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation*. N Engl J Med, 370, 1: 23-32 (2014)
78. Acker, M.A., et al.: *Surgery for severe ischemic mitral regurgitation*. N Engl J Med, 370, 15: 1463 (2014)
79. Michler, R.E., et al.: *Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation*. N Engl J Med, 374, 20: 1932-41 (2016)
80. Obadia, J.F., et al.: *The MITRA-FR study: design and rationale of a randomised study of percutaneous mitral valve repair compared with optimal medical management alone for severe secondary mitral regurgitation*. EuroIntervention, 10, 11: 1354-60 (2015)
81. L., B.: *Preliminary note on the possibility of treating mitral stenosis by surgical methods*. Lancet, 159, 4093: 352-5 (1902)
82. Elliot C. Cutler, M.D.S.A.L., M.D.: *Cardiotomy and Valvulotomy for Mitral Stenosis; Experimental Observations and Clinical Notes Concerning an Operated Case with Recovery*. Boston Med Surg J 1923, 188: 1023-1027 (1923)
83. Kaneko, T., et al.: *Mitral valve repair*. Circ J, 78, 3: 560-6 (2014)
84. Cohn, L.H.: *The first successful surgical treatment of mitral stenosis: the 70th anniversary of Elliot Cutler's mitral commissurotomy*. Ann Thorac Surg, 56, 5: 1187-90 (1993)
85. Souttar, H.S.: *The Surgical Treatment of Mitral Stenosis*. Br Med J, 2, 3379: 603-6 (1925)
86. Treasure, T., et al.: *The surgery of mitral stenosis 1898-1948: why did it take 50 years to establish mitral valvotomy?* Ann R Coll Surg Engl, 77, 2: 145-51 (1995)
87. Harken, D.E., et al.: *The surgical treatment of mitral stenosis; valvuloplasty*. N Engl J Med, 239, 22: 801-9 (1948)
88. Bailey, C.P.: *The surgical treatment of mitral stenosis (mitral commissurotomy)*. Dis Chest, 15, 4: 377-97 (1949)
89. Baker, C., et al.: *Valvulotomy for mitral stenosis; report of six successful cases*. Br Med J, 1, 4665: 1283-93 (1950)
90. Ellis, L.B., et al.: *A clinical study of 1,000 consecutive cases of mitral stenosis two to nine years after mitral valvuloplasty*. Circulation, 19, 6: 803-20 (1959)
91. Gibbon, J.H., Jr.: *Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery*. Minn Med, 37, 3: 171-85; passim (1954)
92. Lillehei, C.W., et al.: *Surgical correction of pure mitral insufficiency by annuloplasty under direct vision*. J Lancet, 77, 11: 446-9 (1957)
93. Wooler, G.H., et al.: *Experiences with the repair of the mitral valve in mitral in competence*. Thorax, 17, 49-57 (1962)

94. Ellis, F.H., Jr., et al.: *Results of reconstructive operations for mitral insufficiency due to ruptured chordae tendineae*. Surgery, 59, 1: 165-72 (1966)
95. Duran, C.G., et al.: *Conservative operation for mitral insufficiency: critical analysis supported by postoperative hemodynamic studies of 72 patients*. J Thorac Cardiovasc Surg, 79, 3: 326-37 (1980)
96. Deutsche Herzstiftung, 28. *Deutscher Herzbericht*, Frankfurt am Main (2016)
97. Cohn, L.H., et al.: *Minimally invasive cardiac valve surgery improves patient satisfaction while reducing costs of cardiac valve replacement and repair*. Ann Surg, 226, 4: 421-6; discussion 427-8 (1997)
98. Navia, J.L., et al.: *Minimally invasive mitral valve operations*. Ann Thorac Surg, 62, 5: 1542-4 (1996)
99. Carpentier, A., et al.: *[Computer assisted open heart surgery. First case operated on with success]*. C R Acad Sci III, 321, 5: 437-42 (1998)
100. Carpentier, A., et al.: *[Open heart operation under videosurgery and minithoracotomy. First case (mitral valvuloplasty) operated with success]*. C R Acad Sci III, 319, 3: 219-23 (1996)
101. Boekstegers, P., et al.: *Percutaneous interventional mitral regurgitation treatment using the Mitra-Clip system*. Clin Res Cardiol, 103, 2: 85-96 (2014)
102. Lutter, G., et al.: *[Interventional mitral valve replacement. Current status]*. Herz, 41, 1: 31-6 (2016)
103. Lavie, C.J., et al.: *Prevalence and severity of Doppler-detected valvular regurgitation and estimation of right-sided cardiac pressures in patients with normal two-dimensional echocardiograms*. Chest, 103, 1: 226-31 (1993)
104. Thapa, R., et al.: *Tricuspid regurgitation: pathophysiology and management*. Curr Cardiol Rep, 14, 2: 190-9 (2012)
105. Al-Bawardy, R., et al.: *Tricuspid regurgitation and implantable devices*. Pacing Clin Electrophysiol, 38, 2: 259-66 (2015)
106. Antunes, M.J.: *DeVega Annuloplasty of the Tricuspid Valve*. Operative Techniques in Thoracic and cardiovascular surgery, 8, 4: 169-176 (2003)
107. Najib, M.Q., et al.: *Predictors for the development of severe tricuspid regurgitation with anatomically normal valve in patients with atrial fibrillation*. Echocardiography, 29, 2: 140-6 (2012)
108. Brofman, B.: *Right auriculoventricular pressure gradients with special reference to tricuspid stenosis*. J Lab Clin med, 42, 789: (1953)
109. Isomura, T., et al.: *Tricuspid surgery for tricuspid regurgitation: review*. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 64, 10: 577-83 (2016)
110. Stephens, E.H., et al.: *"Forgotten" valve or "enigmatic" valve? Further insights into the tricuspid valve in patients undergoing mitral valve surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg, 148, 5: 1962-4 (2014)
111. Di Mauro, M., et al.: *Mitral valve surgery for functional mitral regurgitation: prognostic role of tricuspid regurgitation*. Eur J Cardiothorac Surg, 35, 4: 635-9; discussion 639-40 (2009)
112. Schofer, J., et al.: *First-in-human transcatheter tricuspid valve repair in a patient with severely regurgitant tricuspid valve*. J Am Coll Cardiol, 65, 12: 1190-5 (2015)
113. Galloway, A.C., et al.: *Multiple valve operation for advanced valvular heart disease: results and risk factors in 513 patients*. J Am Coll Cardiol, 19, 4: 725-32 (1992)
114. Bloomfield, P., et al.: *Twelve-Year Comparison of a Bjork–Shiley Mechanical Heart Valve with Porcine Bioprostheses*. New England Journal of Medicine, 324, 9: 573-579 (1991)
115. Hammermeister, K., et al.: *Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial*. J Am Coll Cardiol, 36, 4: 1152-8 (2000)
116. Piper, C., et al.: *Prosthetic valve endocarditis*. Heart, 85, 5: 590-3 (2001)

117. Gestrich, C., et al.: *Thrombosis of Surgical Bioprosthetic Heart Valves-Insights from Reports to International Medical Device Vigilance Systems*. Thorac cardiovasc Surg, 65, S 01: OP264 (2017)
118. Roudaut, R., et al.: *Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and therapeutic considerations*. Heart, 93, 1: 137-42 (2007)
119. Biteker, M., et al.: *Treatment of Prosthetic Valve Thrombosis: Current Evidence and Future Directions*. J Clin Med Res, 7, 12: 932-6 (2015)
120. Cannegieter, S.C., et al.: *Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses*. Circulation, 89, 2: 635-41 (1994)
121. Rubboli, A., et al.: *Incidence, clinical impact and risk of bleeding during oral anticoagulation therapy*. World J Cardiol, 3, 11: 351-8 (2011)
122. Lang, R.M., et al.: *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. J Am Soc Echocardiogr, 28, 1: 1-39 e14 (2015)
123. Bozbuga, N., et al.: *Midterm results of aortic valve repair with the pericardial cusp extension technique in rheumatic valve disease*. Ann Thorac Surg, 77, 4: 1272-6 (2004)
124. J.T. Strauch, T.W., *Chirurgie der erworbenen AV-Klappenerkrankungen*, in *Herzchirurgie - Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen*, A.H. Gerhard Ziemer, Editor^Editors, Springer, Berlin, Heidelberg. p. 647-659 (2010)
125. De Vega, N.G.: *[Selective, adjustable and permanent annuloplasty. An original technic for the treatment of tricuspid insufficiency]*. Rev Esp Cardiol, 25, 6: 555-6 (1972)
126. Hamamoto, M., et al.: *Durability and outcome of aortic valve replacement with mitral valve repair versus double valve replacement*. Ann Thorac Surg, 75, 1: 28-33; discussion 33-4 (2003)
127. Saurav, A., et al.: *Outcomes of mitral valve repair compared with replacement in patients undergoing concomitant aortic valve surgery: a meta-analysis of observational studies*. Eur J Cardiothorac Surg, 48, 3: 347-53 (2015)
128. Alsoufi, B., et al.: *Short- and long-term results of triple valve surgery in the modern era*. Ann Thorac Surg, 81, 6: 2172-7; discussion 2177-8 (2006)
129. Lio, A., et al.: *Triple valve surgery in the modern era: short- and long-term results from a single centre*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 19, 6: 978-84 (2014)
130. Gravel, G.M., et al.: *Triple-valve surgery: clinical results of a three-decade experience*. J Heart Valve Dis, 20, 1: 75-82 (2011)
131. Shinn, S.H., et al.: *Short- and long-term results of triple valve surgery: a single center experience*. J Korean Med Sci, 24, 5: 818-23 (2009)
132. Delahaye, F., et al.: *The long term prognosis of infective endocarditis*. Eur Heart J, 16 Suppl B, 48-53 (1995)
133. Netzer, R.O.M., et al.: *Infective endocarditis: determinants of long term outcome*. Heart, 88, 1: 61-66 (2002)
134. David, T.E., et al.: *Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge*. J Thorac Cardiovasc Surg, 133, 1: 144-9 (2007)
135. Bonow, R.O., et al.: *Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction*. N Engl J Med, 364, 17: 1617-25 (2011)
136. O'Neal, J.B., et al.: *Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions*. Crit Care, 20, 1: 187 (2016)
137. University of California, B.U., Max Planck Institute for Demographic Research, Rostock (Germany): *Human Mortality Database*.
138. Turina, J., et al.: *Predictors of the long-term outcome after combined aortic and mitral valve surgery*. Circulation, 100, 19 Suppl: II48-53 (1999)

139. Lindman, B.R., et al.: *Effect of tricuspid regurgitation and the right heart on survival after transcatheter aortic valve replacement: insights from the Placement of Aortic Transcatheter Valves II inoperable cohort*. Circ Cardiovasc Interv, 8, 4: (2015)
140. Jeong, D.S., et al.: *Fate of functional tricuspid regurgitation in aortic stenosis after aortic valve replacement*. J Thorac Cardiovasc Surg, 148, 4: 1328-1333 e1 (2014)
141. Dahou, A., et al.: *Tricuspid Regurgitation Is Associated With Increased Risk of Mortality in Patients With Low-Flow Low-Gradient Aortic Stenosis and Reduced Ejection Fraction: Results of the Multicenter TOPAS Study (True or Pseudo-Severe Aortic Stenosis)*. JACC Cardiovasc Interv, 8, 4: 588-96 (2015)
142. Di Mauro, M., et al.: *Functional tricuspid regurgitation: an underestimated issue*. Int J Cardiol, 168, 2: 707-15 (2013)
143. Mahesh, B., et al.: *Role of concomitant tricuspid surgery in moderate functional tricuspid regurgitation in patients undergoing left heart valve surgery*. Eur J Cardiothorac Surg, 43, 1: 2-8 (2013)
144. Glauber, M., et al.: *Early and long-term outcomes of minimally invasive mitral valve surgery through right minithoracotomy: a 10-year experience in 1604 patients*. Journal of Cardiothoracic Surgery, 10, 181 (2015)
145. Nardi, P., et al.: *Survival and durability of mitral valve repair surgery for degenerative mitral valve disease*. J Card Surg, 26, 4: 360-6 (2011)
146. David, T.E.: *Durability of mitral valve repair for mitral regurgitation due to degenerative mitral valve disease*. Annals of Cardiothoracic Surgery, 4, 5: 417-421 (2015)
147. Yankah, C.A., et al.: *Rheumatic mitral valve repair: 22-year clinical results*. J Heart Valve Dis, 20, 3: 257-64 (2011)
148. Yakub, M.A., et al.: *Is rheumatic aetiology a predictor of poor outcome in the current era of mitral valve repair? Contemporary long-term results of mitral valve repair in rheumatic heart disease*. Eur J Cardiothorac Surg, 44, 4: 673-81 (2013)
149. Waikittipong, S.: *Mitral valve repair for rheumatic mitral regurgitation: Mid-term results*. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 23, 6: 658-64 (2015)
150. Saczkowski, R., et al.: *Systematic review of aortic valve preservation and repair*. Annals of Cardiothoracic Surgery, 2, 1: 3-9 (2013)
151. Fok, M., et al.: *Aortic Valve Repair: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Literature*. AORTA, 2, 1: 10-21 (2014)
152. Svensson, L.G., et al.: *Long-term durability of bicuspid aortic valve repair*. Ann Thorac Surg, 97, 5: 1539-47; discussion 1548 (2014)
153. Kalavrouziotis, D., et al.: *Preoperative atrial fibrillation decreases event-free survival following cardiac surgery* ☆. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 36, 2: 293-299 (2009)
154. Helgadottir, S., et al.: *Atrial fibrillation following cardiac surgery: risk analysis and long-term survival*. Journal of Cardiothoracic Surgery, 7, 1: 87 (2012)
155. Salis, S., et al.: *Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 22, 6: 814-22 (2008)
156. Nissinen, J., et al.: *Safe time limits of aortic cross-clamping and cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery*. Perfusion, 24, 5: 297-305 (2009)