

Aus der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. H. - J. Schäfers

Aortenklappenersatz bei über 70-Jährigen: Ein Vergleich zwischen Aortenklappeninsuffizienz und -stenose

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

vorgelegt von:

Mikdat Altay

geb. am: 12.07.1996 in Freiburg

Tag der Promotion: 05.09.2023

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schäfers

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hashim Abdul-Khaliq

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG	1
1.1	Deutsche Zusammenfassung.....	1
1.2	Summary.....	3
2	EINLEITUNG	5
2.1	Die Aortenklappe	5
2.1.1	Anatomie und Funktion	5
2.1.2	Kongenitale Anomalien.....	7
2.2	Aortenklappenpathologien.....	8
2.2.1	Aortenklappeninsuffizienz	8
2.2.2	Aortenklappenstenose.....	9
2.3	Möglichkeiten des Klappenersatzes	11
2.3.1	Hintergrund des Aortenklappenersatzes.....	11
2.3.2	Indikation	12
2.3.3	Mechanische und biologische Prothesen	12
2.4	Fragestellung	14
3	PATIENTEN UND METHODEN.....	15
3.1	Patientenpopulation	15
3.2	Parameter	16
3.2.1	Präoperative Parameter	18
3.2.2	Intraoperative Parameter	19
3.2.3	Früh-postoperative Parameter	21
3.2.4	Spät-postoperative Parameter (Follow-Up)	23
3.3	Durchführung der Operation	24
3.4	Statistische Methoden.....	25
4	ERGEBNISSE	26
4.1	Vergleich der Gruppen.....	26
4.1.1	Präoperative Parameter	26

4.1.2	Intraoperative Parameter	27
4.1.3	Früh-postoperative Parameter	29
4.2	Überleben	33
4.3	Reoperation	40
4.4	Klappenassoziierte Komplikationen	42
5	DISKUSSION	45
5.1	Hintergrund.....	45
5.2	Kritische Betrachtung der eigenen Ergebnisse.....	51
5.2.1	Patienten und Zeiträume	51
5.2.2	Präoperative Parameter	51
5.2.3	Intraoperative Parameter	52
5.2.4	Früh-postoperative Parameter	54
5.2.5	Überleben	56
5.2.6	Reoperation	57
5.2.7	Klappenassoziierte Komplikationen.....	58
5.3	Diskussion der Methodik	59
5.4	Fazit.....	60
6	LITERATURVERZEICHNIS	61
7	ANHANG	68
8	DANKSAGUNG	69
9	LEBENS LAUF.....	70

Abkürzungsverzeichnis

A

ACB

Koronararterien-Bypass

AI

Aortenklappeninsuffizienz

AKE

Aortenklappenersatz

AR

Aortic regurgitation

AS

Aortenklappenstenose / Aortic stenosis

AV-Block

Atrioventrikulärer Block

F

FFP-Einsatz

Einsatz von Fresh Frozen Plasma

H

HLM

Herz-Lungen-Maschine

K

KHK

Koronare Herzkrankheit

KOF

Körperoberfläche

KÖF

Klappenöffnungsfläche

L

LV

Linker Ventrikel

LVEDP

Linksventrikulärer enddiastolischer Druck

LVEDV

Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen

LVEF

Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

M

MK

Mitralklappe

MKE

Mitralklappen-Ersatz

MKR

Mitralklappen-Rekonstruktion

MOV

Multiorganversagen

N

NYHA

New York Heart Association

O

OP

Operation

P

PAVK

Periphere arterielle Verschlusskrankheit

T

TAVI

Transkatheter-Aortenklappen-Implantation

TK-Eingriff

Trikuspidalklappen-Eingriff

TK-Einsatz

Einsatz von Thrombozytenkonzentrat

TKR

Trikuspidalklappen-Rekonstruktion

V

VHF

Vorhofflimmern

vs.

versus / im Gegensatz zu

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund

Durch die allgemeine Zunahme der Lebenserwartung werden die absoluten Zahlen an behandlungsbedürftigen Herzklappenerkrankungen ansteigen. Die Erkrankungen der Aortenklappe sind hierbei die häufigsten. Die Herausforderung der Zukunft wird sein, einer zunehmend älteren Bevölkerung die optimale Versorgung seines behandlungsbedürftigem Aortenklappenvitiums anbieten zu können. Wir untersuchten den chirurgischen Aortenklappenersatz bei über 70-jährigen Patienten. Zudem erfolgte eine Analyse, ob sich die in der Literatur beschriebene Übersterblichkeit bei Aortenklappeninsuffizienz auf eine ältere Patientenkohorte übertragen lässt.

Patienten und Methoden

Von Januar 2010 bis Januar 2018 wurden 286 Patienten (mittleres Alter 76 ± 4 Jahre, männlich 63%) aufgrund einer Aortenklappenpathologie operiert. Bei 107 (37%) wurde eine Aortenklappeninsuffizienz und bei 179 (63%) eine Aortenklappenstenose mittels biologischer Prothese ersetzt. Zusätzliche operative Maßnahmen waren eine koronare Bypass-Operation (40%; AI: 28%, AS: 47%, $p = 0,002$), gefolgt von einem Ersatz der Aorta ascendens (26%; AI: 43%, AS: 15%, $p < 0,001$) und einem Mitralklappen-Eingriff (14%; AI: 26%, AS: 6%, $p < 0,001$). Der Beobachtungszeitraum begann im Januar 2010 und endete im November 2019. Der Gesamtbeobachtungzeitraum betrug 19.304 Patientenmonate bzw. 1.609 Patientenjahre, das mittlere Follow-Up-Intervall 67 ± 34 Monate.

Ergebnisse

Die Krankenhaussterblichkeit lag bei 4% (AI: 3,7%, AS: 4,5%, $p = 1$), das 30-Tage-Überleben bei 97% (AI: 96,3%, AS: 97,2%, $p = 1$). Das Ein-Jahres-Überleben war 92% (AI: 92, AS: 92, $p = 0,998$). Beim Fünf-Jahres-Überleben ließ sich eine nicht-signifikante Tendenz hin zu einem besseren Überleben in der AS-Gruppe beobachten (80%; AI: 73%, AS: 84%, $p = 0,066$). Dieser Trend verliert sich im Laufe des Follow-Ups. Das Zehn-Jahres-Überleben lag bei 61% (AI: 59%, AS: 62%, $p = 0,155$).

Die Freiheit von einer Reoperation war nach zehn Jahren 98%. Zwischen 23 und 43 Monaten wurden vier Patienten reoperiert. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (AI: 99%, AS: 98%, $p = 0,662$).

Die Freiheit von klappenassoziierten Komplikationen betrug nach zehn Jahren 87,9%. Signifikant häufiger waren Patienten mit einer AI von Komplikationen betroffen (AI: 84%, AS: 91%, $p = 0,045$). Eine strukturelle Klappendysfunktion bei über 70-jährigen Patienten wurde nicht beobachtet.

Konklusion

Der chirurgische Aortenklappenersatz mittels Bioprothese bei älteren Patienten jenseits des 70. Lebensjahr geht mit einem guten Überleben einher. Reoperationen sind in den seltensten Fällen notwendig. Auch das Risiko für klappenassoziierte Komplikationen ist gering. Einen prognostischen und statistisch signifikanten Einfluss des operierten Klappenvitiums auf das Überleben und die Reoperationsrate ließ sich bei älteren Patienten nicht beobachten. Das häufigere Auftreten von klappenassoziierten Komplikationen bei Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz ist möglicherweise auf die signifikant häufigere Mitversorgung der Mitralklappe zurückzuführen.

1.2 Summary

Aortic valve replacement in over 70-year-olds: A comparison between aortic regurgitation and stenosis

Background

Due to the general increase in life expectancy, the absolute numbers of valvular heart diseases requiring treatment will increase. The diseases of the aortic valve are the most frequent ones. The challenge of the future will be to provide an increasingly elderly population with optimal care for their aortic valve disease requiring treatment. We investigated surgical aortic valve replacement in patients over 70 years of age. In addition, an analysis was performed to determine whether the excess mortality in aortic regurgitation reported in the literature could be extrapolated to an older cohort of patients.

Patients and Methods

From January 2010 to January 2018, 286 patients (mean age 76 ± 4 years, male 63%) underwent surgery for aortic valve pathology. Aortic regurgitation was replaced in 107 (37%) and aortic stenosis was replaced in 179 (63%) using biological prosthesis. Additional surgical procedures were coronary artery bypass grafting (40%; AR: 28%, AS: 47%, $p = 0.002$), followed by replacement of the ascending aorta (26%; AR: 43%, AS: 15%, $p < 0.001$) and mitral valve surgery (14%; AR: 26%, AS: 6%, $p < 0.001$). The observation period began in January 2010 and ended in November 2019. The total observation period was 19,304 patient-months or 1,609 patient-years, and the mean follow-up interval was 67 ± 34 months.

Results

In-hospital mortality was 4% (AR: 3.7%, AS: 4.5%, $p = 1$), 30-day survival was 97% (AR: 96.3%, AS: 97.2%, $p = 1$). One-year survival was 92% (AR: 92, AS: 92, $p = 0.998$). At five-year survival, a non-significant trend towards better survival in the AS group could be observed (80%; AR: 73%, AS: 84%, $p = 0.066$). This trend disappeared during the follow-up. Ten-year survival was 61% (AR: 59%, AS: 62%, $p = 0.155$).

Freedom from reoperation was 98% at ten years. Between 23 and 43 months, four patients underwent reoperation. There was no statistically significant difference between groups (AR: 99%, AS: 98%, $p = 0.662$).

Freedom from valve-associated complications was 87.9% at ten years. Significantly more patients with AR were affected by complications (AR: 84%, AS: 91%, $p = 0.045$). Structural valve dysfunction in patients over 70 years of age was not observed.

Conclusion

Surgical aortic valve replacement using bioprosthesis in elderly patients beyond 70 years of age is associated with good survival. Reoperations are rarely necessary. The risk of valve-associated complications is also low. A prognostic and statistically significant influence of the operated valve vitium on survival and reoperation rate could not be observed in elderly patients. The more frequent occurrence of valve-associated complications in patients with aortic regurgitation may be due to the significantly more frequent co-supply of the mitral valve.

2 Einleitung

Herzklappenerkrankungen sind weit verbreitet. Hierbei zählen die Aortenklappenstenose und die Mitralklappeninsuffizienz zu den häufigsten Arten von Klappenerkrankungen in Europa (53, 54). Die Prävalenz von Herzklappenerkrankungen wird auf 2,5% geschätzt und steigt ab dem 65. Lebensjahr aufgrund degenerativer Ätiologien stark an (54). Vor allem die Erkrankungen der Aortenklappe sind unter den Erkrankungen der Herzklappen die häufigsten, die Aortenklappenstenose stellt dabei den häufigsten Grund für eine Intervention dar (53, 79).

Das Management von Herzklappenerkrankungen bei älteren Menschen ist ein wichtiger Bestandteil der Forschung, beeinflusst durch die steigende Prävalenz, die hohe Häufigkeit von Komorbiditäten und das erhöhte Risiko, das mit einer Intervention in dieser Altersgruppe einhergeht. Die Möglichkeiten einer Intervention (chirurgischer Klappenersatz vs. TAVI), der optimale Zeitpunkt der Intervention, die Wahl der Klappenprothese und die postoperative Nachsorge sind hierbei Teil der interdisziplinären Diskussion zwischen Herzchirurgen und Kardiologen.

2.1 Die Aortenklappe

2.1.1 Anatomie und Funktion

Die Aortenklappe ist eine der vier Herzklappen des Menschen und befindet sich zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta. Als funktioneller Bestandteil ist sie Teil der Aortenwurzel, die als intraperikardialer Teil des linksventrikulären Ausflusstraktes verstanden wird. Begrenzt wird die Aortenwurzel nach proximal durch den Anulus, nach distal durch den sinutubulären Übergang. Die Aortenklappe tritt physiologisch in 98% der Fälle als Taschenklappe mit drei Segeln (trikuspid) auf (36). Eingefasst sind die einzelnen Segel halbmondförmig an der Basis des Sinus und verlaufen zunehmend parallel nach distal, wo sich jeweils zwei benachbarte Segel auf Höhe des sinutubulären Übergangs zu einer Kommissur vereinen (6). Die freien Ränder der drei korrespondierenden Klappentaschen bilden die Koaptationsflächen, die sich idealerweise auf der Ebene des sinutubulären Übergangs treffen. Der Sinus stellt sich als drei Ausbuchtungen der Aortenwand dar und formen den Bulbus aortae. Normalerweise nehmen

zwei Sinus jeweils ein Koronarostium auf, sodass das jeweils eingefasste Segel als links, rechts und akoronar definiert wird.

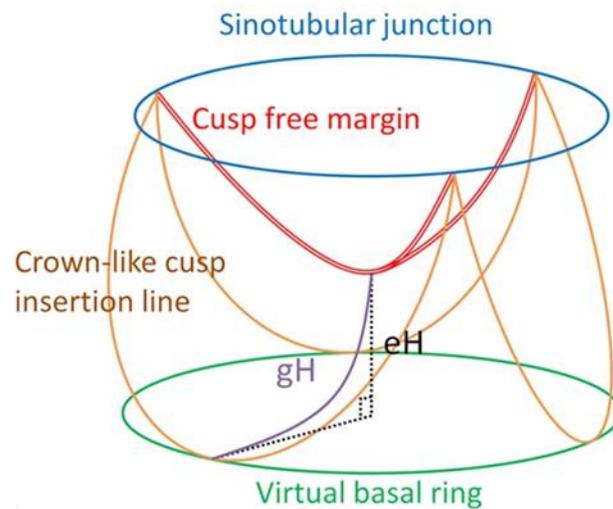


Abbildung 1: Normale Konfiguration der Aortenklappe (eH: effektive Höhe, gH: geometrische Höhe); Matsushima S, Karliova I, Schäfers HJ. Indian J Thorac Cardiovasc Surg. 2020.

Unterhalb der Kommissuren befindet sich jeweils ein intervalvuläres Trigonum (7). Sie entsprechen den Verlängerungen des linksventrikulären Ausflusstraktes und werden basal begrenzt vom Anulus. Das Trigonum zwischen rechtem und akoronarem Sinus beinhaltet das membranöse Septum und das His-Bündel. Mechanische Schädigung können hier eine Reizleitungsstörung mit AV-Block verursachen. Das Trigonum zwischen linkem und akoronarem Sinus hat eine anatomische Nähe zum vorderen Mitralklappen-Segel. Der Pulmonaliswurzel liegt das Trigonum zwischen den Ostien-tragenden Sinus an. *Khelil et al. (2015)* betonen die Bedeutung der genauen Kenntnis der Dreiecke für alle Eingriffe an der Aortenklappe (58).

Zwischen dem Ventrikel und der Aortenwurzel befindet sich der Anulus. Am ventrikulo-aortalen Übergang werden die untersten Punkte der halbmondförmigen Segel miteinander verbunden und als virtueller basaler Ring dargestellt (19, 106). Der Durchmesser wird genutzt zur Größenbestimmung der Prothese bei Klappenersatz.

Nach *Silver et al. (1985)* kann eine normale Aortenklappe als dünne, bewegliche Gewebeschicht in einem Kanal betrachtet werden, die einerseits einen ungestörten Blutfluss durch diesen Kanal gewährleistet, andererseits einen Blutrückfluss verhindert (107). Die

Aortenklappe öffnet sich, wenn der Druck im linken Ventrikel über den Druck in der Aorta ascendens steigt. Dies erfolgt durch die Kontraktion des linken Ventrikels, die beginnend an der Herzspitze in Richtung Herzbasis abläuft. Dabei verschiebt sich die Ventilebene zur Herzspitze, was eine Sogwirkung auf das pulmonale Blut ausübt. Blut wird in die Vorhöfe gesaugt und gleichzeitig strömt das Schlagvolumen aus dem linken Ventrikel in die Aorta. Wenn der Druck der Aorta den Druck im linken Ventrikel übersteigt, schließt sich die Aortenklappe.

Dennoch handelt es sich nicht nur um passives Auf- und Zuschlagen der drei beweglichen Segel. Für die Funktion und Hämodynamik ist die Betrachtung des gesamten Klappenapparates essenziell, im Grunde ist es ein funktionelles Zusammenspiel aller Anteile der Aortenwurzel. Ziel bei jedem Herzzyklus ist es, den linksventrikulären Auswurf bei gleichzeitig geringstem Stress auf die Segel zu optimieren. Hierbei wird die Aortenwurzel kontinuierlich asymmetrisch verändert, dabei zeigen sich vier Wurzeldeformitätsbewegungen: ringförmige Veränderung an den Kommissuren, an der Wurzelbasis, eine Torsion und eine Längsbewegung. Die Wurzeldeformierung ist dabei abhängig vom LV-Volumen, den Druckgradienten und der LV-Kontraktilität (26). Bereits in der initialen Auswurfphase wird eine 20%-ige Segelöffnung durch eine ausgeprägte Wurzeldilatation hervorgerufen (41).

2.1.2 Kongenitale Anomalien

Die physiologische Anlage mit drei Segeln entspricht der optimalen Formation für eine widerstandsarme Funktion. Die unikuspide und bikuspidale Aortenklappe hingegen sind herzchirurgisch relevante Pathologien. Sie sind die beiden häufigsten kongenitalen Anomalien der Aortenklappe (35, 75, 80, 124). Die unikuspide Aortenklappe präsentiert sich mit einer Inzidenz von 0,02% und ist charakterisiert durch eine erhaltene Kommissur (80). In der Regel führt diese zu einer Stenose, in seltenen Fällen zu einer Insuffizienz (75). Die bikuspidale Aortenklappe zeichnet sich als die häufigste Fehlbildung mit einer Inzidenz von 1-2% (36, 124). Hierbei zeigen sich typischerweise zwei Taschen mit einer fusionierten Kommissur. Eine Stenose dominiert hier ebenfalls die Pathophysiologie, wobei oft eine ausreichende Funktion der Aortenklappe bis ins höhere Alter gegeben sein kann (74).

2.2 Aortenklappenpathologien

Grundsätzlich zeigen sich an Herzklappen drei Pathologien, die zu einer Fehlfunktion und folglich zu Symptomen beim Patienten führen können: Einerseits kann die Schlussfähigkeit der Klappe beeinträchtigt (Insuffizienz), andererseits die Öffnungsfläche verkleinert sein (Stenose). Zudem können Patienten eine Kombination beider Pathologien an einer Herzklappe zeigen.

2.2.1 Aortenklappeninsuffizienz

Die Prävalenz einer AI lag bei der *Framingham Heart Studie* bei 5%, der Schweregrad nahm mit dem Alter zu (109). Eine behandlungsbedürftige isolierte AI ist selten, oft zeigt sie sich in Kombination mit einer degenerativen AS.

Die AI kann akut oder chronisch entstehen. Bei der chronischen Verlaufsform unterscheidet man zwischen primärer und sekundärer Genese (37). Die primäre Ursache der AI betrifft die Klappentaschen. Am häufigsten ist hierbei die Degeneration mit Prolaps einer oder mehrerer Segel. Definitionsgemäß ist ein Prolaps eine Verlängerung des freien Randes der Klappentasche im Verhältnis zur Länge der Basis der Klappentasche an der Insertionsstelle. Folglich resultiert ein Koaptationsdefizit, da die prolabierende Klappentasche eine verminderte Höhe im Vergleich zu den gesunden Klappentaschen aufweist. Auch die infektiöse Endokarditis mit Destruktion von Klappenanteilen und rheumatische Erkrankungen können eine primäre AI verursachen. Oft führen sowohl die Endokarditis als auch eine Typ-A-Dissektion zu einem akuten Krankheitsverlauf (21, 22, 76).

Bei der sekundären Form der AI steht die Dilatation der Aortenwurzel mit folgender Schlussunfähigkeit der Klappe im Vordergrund (77, 78, 93). Diese kann sowohl idiopathisch bei degenerativem Aneurysma der Aorta ascendens durch arterielle Hypertonie als auch im Rahmen von genetischen Bindegewebserkrankungen auftreten (Marfan-, Ehlers-Danlos-Syndrom) (129).

Nicht selten zeigt sich eine Kombination aus primärer und sekundärer Genese. Gegebenenfalls müssen bei operativer Korrektur sowohl die Aortenklappe als auch die Aortenwurzel korrigiert werden.

Pathophysiologisch dominiert eine Volumenbelastung durch einen Blutreflux während der Diastole. Das zurückfließende Regurgitationsvolumen wird hauptsächlich durch die Regurgitationsöffnung und die Dauer der Diastole beeinflusst (43). Mit fortschreitender AI steigt das enddiastolische LV-Volumen (LVEDV). Kompensatorisch entsteht eine exzentrische Hypertrophie mit zunehmendem Volumen und Wanddicke des LV. Unter Belastung spürt der Patient nur eine geringe Leistungsminderung, da durch die verkürzte Diastolendauer das Regurgitationsvolumen abnimmt (16, 43). Über Jahre kann die AI asymptomatisch voranschreiten, die Compliance des Ventrikels bleibt erhalten, das Herz-Zeit-Volumen und der enddiastolische LV-Druck (LVEDP) konstant. Sinkt die Compliance des Ventrikels, ist der Zustand erreicht, an dem die Sarkomere im LV maximal gedehnt sind, sodass ein weiterer Anstieg des LVEDV zu Myozytenschädigung und einem verringerten LVEF führen kann (97). Es entwickelt sich eine Linksherzinsuffizienz, im weiteren Verlauf eine Globalinsuffizienz. Bei der akuten AI ist der linke Ventrikel abrupt einem erhöhten LVEDV ausgesetzt. Hierbei steigt auch der LVEDP, sowie der Druck im linken Vorhof. Klinisch zeigt sich ein Lungenödem, bis hin zu einem kardiogenen Schock.

Die Prognose hängt vom Schweregrad und klinischer Symptomatik der AI ab. Das Zehn-Jahres-Überleben beträgt bei hochgradiger, asymptomatischer AI 69% (54). Die symptomatische AI unter konservativer Therapie hat eine schlechte Prognose, es zeigt sich eine Letalitätsrate pro Jahr von 25% (NYHA III + IV) bzw. 6% (NYHA-Stadium II) (30).

2.2.2 Aortenklappenstenose

Die AS ist das häufigste behandlungsbedürftige Vitium in Europa und Nordamerika. Neben der arteriellen Hypertonie und der KHK ist sie die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung (27). Die Prävalenz einer AS nimmt mit dem Alter zu (16, 54). Sie liegt bei über 65-jährigen bei 2-7% (49). Nach *Kasper et al. (2005)* weisen sogar 25-30 % der über 65-jährigen eine Sklerose der Aortenklappe auf (57). Bei den über 75-jährigen hat mehr als jeder achte Patient eine mittlere oder hochgradige Aortenklappenerkrankung (79). Die Häufigkeit der AS wird aufgrund steigender Lebenserwartung der Bevölkerung und frühzeitiger Diagnostik weiter ansteigen (112). Die häufigste Ursache der Aortenklappenstenose ist die altersbedingte (senile) Sklerosierung (35, 54, 66). Entzündung und Kalzifizierung sind die entscheidenden Prozesse. Verschiedene

Studien konnten zeigen, dass die degenerative Form mit bestimmten Risikofaktoren assoziiert ist (u.a. Alter, männliches Geschlecht, Rauchen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, erhöhtes LDL, erhöhtes CRP) (17, 49, 57). Bei jüngeren Erwachsenen liegt häufig eine bikuspidale Anomalie oder eine kongenitale Stenose vor (35, 66). Die rheumatische AS ist meist Folge des rheumatischen Fiebers durch eine Infektion mit b-hämolyisierenden Streptokokken (35). Auf Basis autoimmuner Prozesse werden Antikörper gegen kardiale Strukturen gebildet, es kann zu Verdickungen, Fibrose und Vernarbungen der Kommissuren kommen. Durch die gezielte antibiotische Behandlung von Streptokokkeninfektionen ist die rheumatische AS selten geworden (27).

Die degenerative AS entwickelt sich in der Regel über mehrere Jahrzehnte (11). Dabei kommt es aufgrund einer verminderten Klappenöffnungsfläche (KÖF) zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels und damit zu einer erhöhten linksventrikulären Wandspannung (16, 108). Kompensatorisch reagiert das Myokard mit einer konzentrischen Hypertrophie. Die Wandspannung wird dabei lange konstant gehalten, die Patienten bleiben asymptomatisch. Im Verlauf nimmt bei zunehmender Zellmasse die Compliance des linken Ventrikels ab (108). Der LVEDP steigt und es kommt zu einer diastolischen Dysfunktion. Besonders unter Belastung, einhergehend mit einer verkürzten Diastolendauer, können sich die pathologischen Prozesse verstärken (57). Klinisch können eine Lungenstauung, Belastungsdyspnoe, Schwindel und Synkopen dominieren. Angina pectoris kann als Symptom auftreten, da die Hypertrophie die Versorgung des ausgeprägten Kammermyokards beeinträchtigen kann (11, 17). Die Endstrecke führt, wie auch bei einer schweren AI, zu einer Linksherzinsuffizienz und letztlich Globalinsuffizienz mit reduzierter LVEF.

Die Prognose der AS korreliert mit der klinischen Symptomatik. Bei Auftreten der typischen Symptomatik zeigt sich eine rasche und hohe Sterblichkeit, etwa 3% der Patienten versterben in den nächsten 3-6 Monate, die Hälfte innerhalb der nächsten 1-2 Jahre (9, 121). *Ross et al.* haben diese Erkenntnis bereits 1968 beschrieben, die mittlere Überlebensrate bei AS beträgt zwei Jahren nach Symptombeginn 50% und nach fünf Jahren 20% (96). Das konservative Management ist ernüchternd und bedarf einer absoluten Indikationsstellung zur Operation (49, 115). Bei einer asymptomatischen, schweren AS konnten *Pellikka et al. (2005)* eine Letalitätsrate von 1% pro Jahr nachweisen (85). Dennoch konnten folgende Studien zeigen, dass der Verlauf und die Prognose der asymptomatischen AS schlechter als erwartet sind und durch

einen Aortenklappenersatz erheblich verbessert werden können (83, 121). Das Zuwarten auf Symptome im Vergleich zum Klappenersatz geht mit einem 3,5-fachen Risiko einher, zu versterben (40).

2.3 Möglichkeiten des Klappenersatzes

2.3.1 Hintergrund des Aortenklappenersatzes

Der chirurgische Aortenklappenersatz zählt zu den Standardeingriffen in der Herzchirurgie und ist Mittel der Wahl bei AI und AS. Historisch betrachtet ist die Herzchirurgie relativ jung, operative Eingriffe am offenen Herzen waren jahrelang mit ernüchterndem Erfolg gekrönt. Die Worte von Theodor Billroth aus dem Jahre 1883 spiegeln die damalige Einstellung vieler Chirurgen wider: „Der Chirurg, der jemals versuchen würde, eine Wunde des Herzens zu nähen, kann sicher sein, dass er die Achtung seiner Kollegen für immer verliere.“ Erst die Erfindung der Herz-Lungen-Maschine 1953 von Gibbon ermöglichte die Operation am offenen Herzen und sollte den Grundstein der heutigen Herzchirurgie legen (101). 1961 erfolgte dann der erste Ersatz einer Herzklappe mit einer mechanischen Kugelkäfig-Prothese durch Harken. Biologische Klappen werden seit 1970 eingesetzt, mechanische Klappen erreichten 1980 ihren heutigen Stand. Hierbei besteht die Wahl zwischen Doppelflügelklappen oder Kippscheibenprothesen (101).

2019 wurden in Deutschland etwa 9.200 isolierte, konventionelle Aortenklappenoperationen durchgeführt, während seit Jahren die Zahl des Aortenklappenersatzes abnimmt (2010: 11.600, 2012: 11.800, 2015: 11.200) (12). Bei 33,5% aller herzchirurgischen Eingriffe betrug das Patientenalter 70 bis 79 Jahre, 18,6% waren 80 Jahre oder älter (12). Gleichzeitig steigen die Gesamtzahl der Aortenklappeneingriffe, was auf das interventionelle TAVI-Verfahren zurückzuführen ist. Hierbei ist seit der europäischen Zulassung 2007 ein klarer Trend zu erkennen (2010: 3.600, 2012: 6.500, 2015: 9.800, 2019: 15.300) (12). Erstmals 2002 wurde die kathetergestützte Implantation der Aortenklappe (TAVI) erfolgreich durchgeführt (25). Über einen transfemorale oder transapikalen Zugang wird der klappentragende Katheter in Aortenklappenposition eingebracht. Vor allem multimorbide, inoperable, ältere Patienten mit einer schweren AS können profitieren, die TAVI reduziert hierbei signifikant die Sterblichkeit (63).

Eine medikamentöse Therapie spielt bei der Behandlung der Aortenklappenitien keine Rolle, die Prognose wird gegenüber dem natürlichen Verlauf nicht verbessert. Folglich ergibt sich kein medikamentöser Therapieansatz in den Leitlinien (49).

2.3.2 Indikation

Die Indikation für den chirurgischen Aortenklappenersatz ergibt sich nach den aktuellen Leitlinien (49, 120). Entscheidend bei einer AI ist die Kombination aus dem Schweregrad der Insuffizienz und der klinischen Symptomatik. Ebenfalls wird zu einer Operation geraten bei einer signifikanten linksventrikulären Dilatation oder einer reduzierten LVEF (<50%). Patienten mit einer schwerer Aortenklappenstenose und klinischer Symptomatik oder asymptomatische Patienten mit reduzierter LVEF <50% sollten eine Intervention an der Aortenklappe erhalten. Funktionelle Parameter einer schweren AS sind eine Klappenöffnungsfläche <1 cm², ein mittlerer Gradient von >40 mmHg oder eine Strömungsgeschwindigkeit von >4 m/s.

2.3.3 Mechanische und biologische Prothesen

Grundsätzlich besteht bei chirurgischem Aortenklappenersatz die Wahl zwischen mechanischer und biologischer Prothese. Die Entscheidung sollte dabei das Alter, den privaten/beruflichen Hintergrund und den Willen des Patienten berücksichtigen.

Mechanische Aortenklappenprothesen sind theoretisch uneingeschränkt haltbar, aber thrombogen. Sie benötigen eine lebenslange Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten. Patienten sind einerseits dem Risiko von Thrombembolien ausgesetzt, welches sich auf 0,5-4% pro Jahr beziffert (68). Andererseits besteht ein Blutungsrisiko von 0,5-2,3% pro Jahr (15, 88), für eine tödliche Blutungskomplikation 0,5-1% pro Jahr (99). Die Wahrscheinlichkeit einer Reoperation liegt bei etwa 1% pro Jahr, Gründe hierfür sind eine Endokarditis, ein paravalvuläres Leck oder Klappenthrombosen (45). In der Praxis erhalten in der Regel Patienten jünger als 60 Jahre eine mechanische Prothese. Sie weisen eine höhere Lebenserwartung und Compliance bezüglich der Medikamenteneinnahme auf (82). Der häufigste Grund für die Verwendung einer mechanischen Prothese bei älteren Patienten ist ein kleiner Anulus. Hierbei kann eine

größere effektive Öffnungsfläche im Vergleich zu einer gleich großen biologischen Klappe erzielt werden (81).

Biologische Aortenklappenprothesen sind überwiegend gerüstgestützte Klappen vom Schwein oder aus Rinderperikard. Vorteilhaft ist, dass eine Antikoagulation mit ASS nur für drei Monate postoperativ notwendig ist (49). Die Haltbarkeit der Prothese ist limitiert, da sie einer sklerotischen Degeneration unterliegt. Dieser Prozess ist abhängig vom Alter. Hierbei zeigt sich, dass ein zunehmendes Alter zum Implantationszeitpunkt einhergeht mit einer größeren mittleren Haltbarkeit. Ein Klappenversagen nach 15 Jahren zeigen mind. 26% der unter 65-Jährigen (17, 85). Diesbezüglich spielen immunologische Prozesse und eine vermehrte Verkalkung der Klappe eine wichtige Rolle (55, 68, 104). Klappenassoziierte Komplikationen in Form von Thrombembolien sind vergleichbar mit mechanischen Herzklappen, schwere Blutungen treten seltener auf (45, 48). Das Risiko einer Prothesenendokarditis ist, wie auch nach mechanischem Ersatz, in den ersten drei postoperativen Monaten erhöht und liegt bei etwa 1% pro Jahr (45). Gerüstfreie (stentless) Prothesen zeichnen sich durch eine größere KÖF mit einem niedrigeren Gradienten aus. Sie imitieren am ehesten der natürlichen Klappe, da sie den physiologischen Bewegungen der Aortenwurzel folgen können (91). Bislang konnte nicht geklärt werden, ob dies mit einer verbesserten langfristigen Funktion einhergeht.

Takkenberg et al. haben zahlreiche Studien über den biologischen/mechanischen Aortenklappenersatz mittels Metaanalyse zusammengefasst und in einer Mikrosimulation die (ereignisfreie) altersspezifische Lebenserwartung und das Lebenszeitrisiko für klappenassoziierte Komplikationen berechnet (32, 51, 60, 89). Ältere Patienten, die eine biologische Prothese erhielten, zeigten ein geringes Risiko für eine strukturelle Klappendegeneration (0,42% pro Jahr) und Reoperation. Die geschätzte Lebenserwartung eines 75-jährigen Patienten war vergleichbar mit der Allgemeinbevölkerung (9,8 vs. 10,2 Jahre). Es bestand das lebenslange Risiko einer Blutung von 7%, einer Thromboembolie von 17% und einer erneuten Intervention von 9% (51).

Demgegenüber steht der biologische Aortenklappenersatz bei jüngeren Patienten. Dieser ist assoziiert mit einem hohen Risiko für strukturelles Klappenversagen von 1,59% pro Jahr und einem lebenslangen Risiko einer Reoperation von 78%. Zusätzlich besteht eine Übersterblichkeit: Entsprechender der Microsimulation beträgt die Lebenserwartung nach biologischem Ersatz bei einem 25-Jährigen 32,5 Jahre (Allgemeinbevölkerung 50,7 Jahre), bei einem 35-Jährigen 25,5 vs. 41,3 Jahren, bei einem 45-Jährigen 21,0 vs. 32,3 Jahren (32, 44).

Auch für den mechanischen Aortenklappenersatz bei jüngeren Patienten konnte gezeigt werden, dass dieser mit einer signifikanten Übersterblichkeit im Vergleich zur altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung verbunden ist (13). Für einen 45-Jährigen bedeutet dies beispielsweise eine geschätzte Lebenserwartung von 19 Jahren (Allgemeinbevölkerung 34 Jahre), mit einem Lebenszeitrisiko für Thrombembolien von 18%, Blutungen 15% und Reoperation 10% (60). Die suboptimale Wahl der Prothesengröße mit geringerer KÖF und veränderter Hämodynamik (47, 86), sowie die erforderliche Antikoagulationstherapie können zu einer Übersterblichkeit beitragen. Die Optimierung der Antikoagulation nach mechanischem AKE kann bei jüngeren Patienten einen Überlebensvorteil bieten (60). Somit erscheint die mechanische Herzklappe trotz bekannter Nachteile weiterhin als die bessere Wahl bei jüngeren Patienten (44).

Bisherige Studien haben überwiegend die Behandlung mittels Klappenersatz analysiert, ohne die Grunderkrankung zu berücksichtigen. In den wenigen vorhandenen Studien zeigte sich eine erhöhte Übersterblichkeit bei Patienten mit einer AI (1, 65, 122). Hierbei waren die Patienten mit einer AI jünger als Patienten mit einer isolierter AS oder einem kombinierten Vitium (61). Denkbar wäre ein negativ prognostischer Einfluss durch die exzentrische Hypertrophie.

2.4 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand eigener klinischer Daten die Ergebnisse des Aortenklappenersatzes bei über 70-jährigen Patienten zu analysieren. Hierbei wird auch zwischen Aortenklappeninsuffizienz und -stenose differenziert:

1. Wie gestalten sich das Überleben, die Freiheit von Reoperation und klappenassoziierte Komplikationen bei Aortenklappenersatz des über 70-jährigen Patienten?
2. Gibt es Unterschiede hinsichtlich des Überlebens, der Freiheit von Reoperation und klappenassoziierten Komplikationen bei Diagnose Aortenklappeninsuffizienz im Vergleich zur Aortenklappenstenose?

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenpopulation

Von Januar 2010 bis Januar 2018 wurden 286 konsekutive Patienten aus der klinikinternen Datenbank erfasst. Bei allen Studienteilnehmern fand sich entweder eine Insuffizienz oder Stenose der nativen Aortenklappe. Gemäß den Leitlinien (11, 49) bestand die Indikation zur operativen Korrektur ihres Aortenklappenvitiums, sodass der elektive Aortenklappenersatz an der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum des Saarlandes erfolgte. Einschlusskriterien waren:

- Insuffizienz oder Stenose der nativen Aortenklappe
- elektiver Aortenklappenersatz
- Alter \geq 70. Lebensjahr

Zum Ausschluss von Studienteilnehmer führten:

- Alter $<$ 70. Lebensjahr
- kombiniertes Aortenklappenvitium
- vorausgegangene Ersatzverfahren an der Aortenklappe (z.B. Reoperation, TAVI)
- Aortenklappenrekonstruktion
- aortale Pathologien (z.B. klappenerhaltender Wurzelersatz, Aortendissektion)
- Endokarditis

3.2 Parameter

Mittels der klinikinternen Datenbank erfolgte die Einsicht in die Patientenakten. Hierbei wurden folgende Parameter entnommen:

Präoperative Parameter

Diagnose
Geschlecht
Alter
NYHA-Stadium
EuroScore
COPD
pAVK
Dringliche Indikation
VHF
Schrittmacher
Kreatinin-Wert

Intraoperative Parameter

Klappenmorphologie
OP-Dauer (min.)
Aorta-Abklemmzeit (min.)
 gesamt, isoliert, kombiniert

Bypass-Zeit (min.)
Kreislaufstillstand
Kreislaufstillstand (min.)
Kombinationseingriffe
 MK-Eingriff
 TK-Eingriff
 ACB
 Aorta ascendens-Ersatz
 Karotischirurgie
Prothesen-Modell

Früh-postoperative Parameter

Krankenhaussterblichkeit
Überleben (30-Tage-Follow-Up)
Reoperation (30-Tage-Follow-Up)
Stationärer Aufenthalt (Tage)
Intensivstation-Aufenthalt (Tage)
IntermediateCare-Aufenthalt (Tage)
Beatmungsdauer (Std.)
VHF
Herzrhythmus bei Entlassung
Schrittmacher-Implantation (+ Indikation)
AICD-Implantation (+ Indikation)
Stroke
Neurologisches Defizit
Myokardinfarkt
Low-Cardiac-Output-Syndrom
Non-okklusive Darmischämie (NOD)
Rethorakotomie
Reanimation
Drainagenblutverlust (ml)
Fremdblut-Einsatz
TK-Einsatz
FFP-Einsatz
Hämofiltration
Kreatinin-Wert

Zusätzlich wurden spät-postoperative Parameter erhoben, hierzu erfolgt der Verweis zu [Kapi-
tel 3.2.4 Spät-postoperative Parameter \(Follow-Up\)](#).

3.2.1 Präoperative Parameter

In der Patientenkohorte hatten 107 Patienten eine Aortenklappeninsuffizienz und 179 Patienten eine Aortenklappenstenose. Das Patientenalter variierte von 70 bis 91 Jahre und betrug im Mittel 76 ± 4 Lebensjahre. Die Mehrzahl der Patienten war männlich (62,6%) und befand sich entsprechend der NYHA-Klassifikation im klinischen Stadium III oder IV. Eine dringliche Indikation zum Aortenklappenersatz ergab sich in sieben Fällen.

	Anzahl/Mittelwert \pm SD (Min - Max)
Diagnose	
AI	107 (37,4%)
AS	179 (62,6%)
Geschlecht	
männlich	178 (62,6%)
weiblich	108 (37,8%)
Alter	$76,1 \pm 4,3$ (70 - 91)
NYHA-Stadium	
I	10 (3,5%)
II	34 (11,9%)
III	234 (81,8%)
IV	8 (2,8%)
EuroScore	$9,24 \pm 9,58$ (1,0 - 85,4)
COPD	82 (28,7%)
pAVK	24 (8,4%)
Dringliche Indikation	7 (2,4%)
VHF	71 (24,8%)
Schrittmacher	20 (7,0%)
Kreatinin-Wert	$1,2 \pm 0,4$ (0,5 - 3,1)

Tabelle 1: präoperative Parameter

3.2.2 Intraoperative Parameter

Bei der intraoperativen Betrachtung der Klappenmorphologie war die Aortenklappe in 235 Fällen trikuspidale und in 51 Fällen bikuspidale. Durchschnittlich dauerte die Operation 177 ± 52 Minuten, bei einer Aorta-Abklemmzeit von 61 ± 20 Minuten. Bei Patienten, die einen isolierten Aortenklappenersatz erhielten, lag die Abklemmzeit bei 47 ± 12 Minuten. Sofern es nötig war, wurden weitere kardiale Eingriffe vorgenommen. Am häufigsten wurde zusätzlich eine koronare Bypass-Operation (39,9%) durchgeführt, gefolgt von einem Ersatz der Aorta ascendens (25,5%) und einem Mitralklappen-Eingriff (13,6%). Hierbei erfolgte bei 36 Patienten eine Rekonstruktion und bei drei Patienten ein Ersatz. Die Trikuspidalklappe wurde bei 30 (10,5%) Patienten rekonstruiert. Die Karotiden wurden bei ausgeprägter Plaquebildung in vier (1,4%) Fällen mitversorgt.

In allen Fällen wurde die Aortenklappe durch eine biologische Prothese ersetzt. Die Mehrheit der Patienten ($n= 186$, 65%) erhielt die Carpentier-Edwards Perimount-Aortenklappe. Eine gerüstfreie Prothese mit porciner Aortenwurzel wurde bei 47 (16,4%) Patienten implantiert. Das Material der gestenteten Gewebeprothesen bestand aus bovinem Perikard oder porcinem Gewebe.

	Anzahl/Mittelwert ± SD (Min - Max)
Klappenmorphologie	
bikuspid	51 (17,8%)
trikuspid	235 (82,2%)
OP-Dauer (min.)	176,8 ± 52,4 (75 - 444)
Aorta-Abklemmzeit (min.)	
gesamt	60,7 ± 19,8 (25 - 169)
isoliert	47 ± 12,1 (25 - 83)
kombiniert	67,4 ± 19,3 (31 - 169)
Bypass-Zeit (min.)	87,8 ± 32,5 (37 - 298)
Kreislaufstillstand	46 (16,1%)
Kreislaufstillstand (min.)	1,5 ± 3,6 (0 - 22)
Kombinationseingriffe	192 (67,1%)
MK-Eingriff	39 (13,6%)
TK-Eingriff	30 (10,5%)
ACB	114 (39,9%)
Aorta ascendens-Ersatz	73 (25,5%)
Karotischirurgie	4 (1,4%)
Prothesen-Modell	
gerüstfrei (stentless)	47 (16,4%)
gestentet	239 (83,6%)
bovines Perikard	231 (80,8%)
porcines Gewebe	8 (2,8%)

Tabelle 2: Intraoperative Parameter

3.2.3 Früh-postoperative Parameter

Innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation sind neun (3,1%) Patienten gestorben. Im Rahmen eines verlängerten stationären Aufenthaltes verstarben drei weitere Patienten, so dass sich eine Krankenhaussterblichkeit von 4,2% ergibt. Eine Reoperation an der Aortenklappe innerhalb des 30-Tage-Follow-Up war nicht notwendig.

Im Schnitt bezifferte sich der stationäre Aufenthalt am UKS auf 15 ± 11 Tage. Hiervon war der Patient für 3 ± 5 Tage auf der Intensivstation. Die Dauer der Beatmung betrug im Mittel 34 ± 74 Stunden.

Postoperativ entwickelten 75 (26,2%) Patienten ein VHF. Mittels leitliniengerechter Frequenz- und Rhythmuskontrolle erfolgte die Therapie der Herzrhythmusstörungen. Bei Entlassung hatten 31 (10,8%) Patienten ein weiterhin bestehendes VHF.

Eine Schrittmacher-Implantation wurde in elf (3,8%) Fällen notwendig. Indikationen waren ein AV-Block III° und Bradyarrhythmia absoluta.

Bei sieben (2,4%) Studienteilnehmer wurde durch postoperativ auffällige klinische Symptomatik und entsprechender Bildgebung ein Stroke diagnostiziert.

	Anzahl/Mittelwert ± SD (Min - Max)
Krankenhaussterblichkeit	12 (4,2%)
Überleben (30-Tage-Follow-Up)	277 (96,9%)
Reoperation (30-Tage-Follow-Up)	0
Stationärer Aufenthalt (Tage)	14,5 ± 10,7 (2 - 67)
Intensivstation-Aufenthalt (Tage)	2,8 ± 5,0 (0 - 50)
IntermediateCare-Aufenthalt (Tage)	2,6 ± 3,2 (0 - 27)
Beatmungsdauer (Std.)	34,0 ± 73,5 (6 - 860)
VHF	
weiterhin bestehend	50 (17,5%)
neu aufgetreten	75 (26,2%)
Herzrhythmus bei Entlassung	
Sinusrhythmus	243 (85%)
VHF	31 (10,8%)
Schrittmacher-Implantation	10 (3,5%)
AV-Block III°	8 (2,8%)
Bradyarrhythmia absoluta	2 (0,7%)
AICD-Implantation bei Kammerflimmern	1 (0,3%)
Stroke	7 (2,4%)
Neurologisches Defizit	5 (1,7%)
Myokardinfarkt	2 (0,7%)
Low-Cardiac-Output-Syndrom	23 (8%)
Non-okklusive Darmischämie (NOD)	11 (3,8%)
Rethorakotomie	20 (7%)
Reanimation (bei Kammerflimmern)	6 (2,1%)
Drainagenblutverlust (ml)	986,2 ± 912,2 (120 - 9300)
Fremdblut-Einsatz	89 (31,1%)
TK-Einsatz	55 (19,2%)
FFP-Einsatz	7 (2,4%)
Hämofiltration	26 (9,1%)
Kreatinin-Wert	1,3 ± 0,6 (0,5 - 4,7)

Tabelle 3: Früh-postoperative Parameter

3.2.4 Spät-postoperative Parameter (Follow-Up)

Nach Entlassung erfolgte die Nachsorge des Patienten durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen in der klinikeigenen Ambulanz oder durch den niedergelassenen Kardiologen. Mittels der hinterlegten telefonischen Kontaktdaten der Patienten in der klinikinternen Datenbank wurden Informationen zum klinischen Zustand erhoben. Gegebenenfalls erfolgte der kommunikative Austausch mit Angehörigen. Zudem wurden klinikinterne Briefe durchsichtet und die betreuenden Kardiologen und Hausärzte kontaktiert. Klinische Befunde wurden direkt kommuniziert oder schriftlich übermittelt.

Es wurde dokumentiert, ob der Patient noch lebt oder verstorben war. Erfragt wurden Todeszeitpunkt und -ursache. Zudem wurde erfasst, ob und weshalb eine Reoperationen an der Aortenklappe durchgeführt wurde. Das Datum der Reoperation wurde ebenfalls dokumentiert. Weiterhin wurden Hinweise auf Blutungen und Thrombembolien nachgegangen und weitere klappenassoziierte Komplikationen (u.a. Endokarditis, paravalvuläres Leck) erhoben. Die Leitlinien für die *Meldung von Mortalität und Morbidität nach Herzklappeneingriffen (5)* stellen die Grundlagen der Dokumentation dar.

Der Beobachtungszeitraum begann im Januar 2010 und endete im November 2019. Der Gesamtbeobachtungszeitraum betrug 19.304 Patientenmonate bzw. 1.609 Patientenjahre, das mittlere Follow-Up-Intervall 67 ± 34 Monate.

3.3 Durchführung der Operation

Die Eröffnung des Thorax erfolgte mittels medianer Sternotomie. Die extrakorporale Zirkulation wurde durch Kanülierung von rechtem Vorhof und Aorta ascendens oder proximaler Aortenbogen angeschlossen. Nach Klemmung der Aorta ascendens und folgender Aortotomie wurde Kardioplegie in die Koronarostien gegeben.

Die Aortenklappe wurde gründlich inspiziert und vermessen, eine mögliche Rekonstruierbarkeit der Klappe ausgeschlossen. Daraufhin erfolgte die Entfernung der Klappe. Mittels vorgelegten teflonunterfütterten Matratzennähten wurde die jeweilige Bioprothese implantiert. Gerüsthre Prothesen wurden entweder unter Erhalt der KoronargefäÙe (subkoronare Technik) oder im Sinne eines Wurzelersatzes mit Reimplantation der KoronargefäÙe eingesetzt.

Die Aortotomie wurde verschlossen. Anschließend wurde sorgfältig entlüftet und die Koronarzirkulation freigegeben. Unter ausreichender hämodynamischer Stabilität und Wiedererwärmung erfolgte der Abgang von der extrakorporalen Zirkulation.

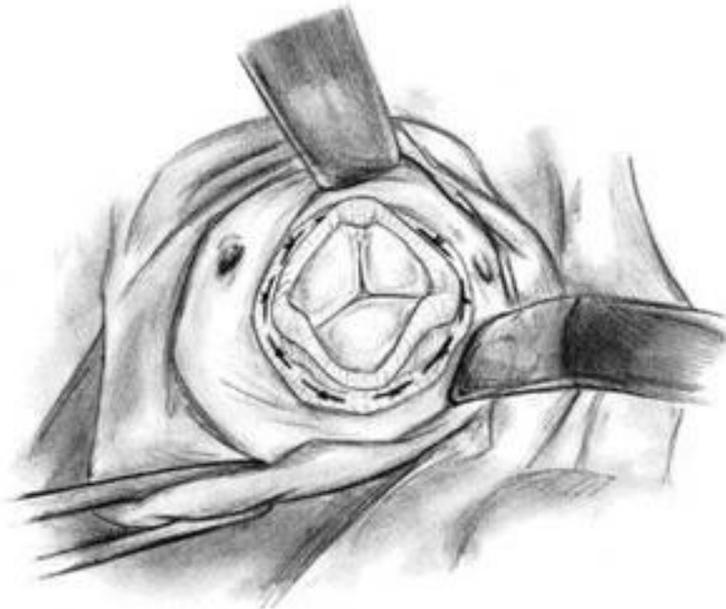


Abbildung 2: Sicht auf eine konventionelle Bioprothese in Aortenposition; Schäfers HJ (2011), Klinische Grundlagen der Herz- und Thoraxchirurgie (4. Aufl.), ABW-Wissenschaftsverlagsgesellschaft.

3.4 Statistische Methoden

Entsprechend der Fragestellungen wurde das gesamte Patientenkollektiv analysiert. Bei der weiteren Analyse wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen nach dem vorherrschenden Klappenvitium aufgeteilt: Aortenklappeninsuffizienz und -stenose.

Mittels Microsoft Excel 2016 wurden die Daten erfasst und aufbereitet. Das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 26 wurde für die statistische Analyse genutzt. Bei nominalen Daten wurden die Häufigkeiten bestimmt. Metrische Daten wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet, berechnet wurden Mittelwert und Standardabweichung (SD), ggf. Minimum, Maximum und Spannweite.

Um beide Behandlungsgruppen miteinander zu vergleichen, wurden für nominale Variablen der exakte Test nach Fisher angewandt. Um metrische Variablen beider Gruppen zu vergleichen, wurde zunächst auf Normalverteilung getestet. Hier zeigte sich in allen Variablen keine Normalverteilung, sodass der Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test erfolgte.

Das Überleben nach Aortenklappenersatz, die Freiheit von Reoperation und klappenassoziierten Komplikationen im gesamten Patientenkollektiv wurden durch Kaplan-Meier-Analyse berechnet. Zudem erfolgte eine Analyse abhängig vom Klappenvitium. Die Berechnung der Signifikanz erfolgte mittels log-rank-Test. Das Programm der Wahl zur Darstellung der Graphen war MedCalc Version 20.009.

Ein Ergebnis wurde als statistisch signifikant eingestuft, wenn der errechnete p-Wert $< 0,05$ betrug. Vom Programm ausgegebene p-Werte von 0,000 wurden als $p < 0,001$ interpretiert.

4 Ergebnisse

4.1 Vergleich der Gruppen

4.1.1 Präoperative Parameter

Im Gruppenvergleich hatte die Mehrzahl der Patienten eine führende AS (n= 179; 62,6%). Eine AI fand sich bei 37,4% (n= 107). Beide Gruppen waren hinsichtlich der Häufigkeit der verschiedenen präoperativen Parameter vergleichbar. Der älteste Patient zum Zeitpunkt der Operation war 91 Jahre und hatte eine AS.

	Alle	AI	AS	p-Wert
	Anzahl/Mittelwert ± SD (Min - Max)			
Diagnose	286	107 (37,4%)	179 (62,6%)	
Geschlecht				0,900
männlich	178 (62,2%)	66 (61,7%)	112 (62,6%)	
weiblich	108 (37,8%)	41 (38,3%)	67 (37,4%)	
Alter	76,1 ± 4,3 (70 - 91)	75,7 ± 4,1 (70 - 85)	76,4 ± 4,4 (70 - 91)	0,284
NYHA-Stadium				0,106
I	10 (3,5%)	5 (4,7%)	5 (2,8%)	
II	34 (11,9%)	18 (16,8%)	16 (8,9%)	
III	234 (81,8%)	80 (74,8%)	154 (86%)	
IV	8 (2,8%)	4 (3,7%)	4 (2,2%)	
EuroScore	9,24 ± 9,58 (1,0 - 85,4)	9,75 ± 10,63 (1,8 - 85,4)	8,94 ± 8,91 (1,0 - 51,1)	0,388
COPD	82 (28,7%)	27 (25,2%)	55 (30,7%)	0,347
pAVK	24 (8,4%)	6 (5,6%)	18 (10,1%)	0,270
Dringliche Indikation	7 (2,4%)	3 (2,8%)	4 (2,2%)	1
VHF	71 (24,8%)	31 (29%)	40 (22,3%)	0,258
Schrittmacher	20 (7,0%)	8 (7,5%)	12 (6,7%)	0,814

Kreatinin-Wert	1,2 ± 0,4 (0,5 - 3,1)	1,2 ± 0,4 (0,6 - 3,0)	1,2 ± 0,4 (0,5 - 3,1)	0,786
----------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	-------

Tabelle 4: Vergleich der präoperativen Parameter

4.1.2 Intraoperative Parameter

Die Häufigkeit von bikuspider und trikuspider Morphologie der Aortenklappe war in beiden Gruppen vergleichbar. Ebenfalls ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Dauer der Operation und der Zeit an der HLM. Die Aorta-Abklemmzeit bei isolierten Eingriffen an der Aortenklappe war signifikant kürzer bei Patienten mit einer AI ($p = 0,001$). Die kombinierte bzw. gesamte Abklemmzeit war hingegen in beiden Gruppen ähnlich. Aufgrund von vermehrtem Ersatz der aneurysmatischen Aorta ascendens ergab sich ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten eines intraoperativen Kreislaufstillstandes in der AI-Gruppe ($p < 0,001$).

Eine gerüstfreie Bioprothese wurde bei 38 Patienten mit einer AI deutlich häufiger implantiert als in der AS-Gruppe ($n = 9$; $p < 0,001$).

	Alle	AI	AS	p-Wert
	Anzahl/Mittelwert ± SD (Min - Max)			
Klappenmorphologie				0,753
bikuspid	51 (17,8%)	18 (16,8%)	33 (18,4%)	
trikuspid	235 (82,2%)			
OP-Dauer (min.)	176,8 ± 52,4 (75 - 444)	181,8 ± 51,3 (90 - 374)	173,8 ± 52,9 (75 - 444)	0,117
Aorta-Abklemmzeit (min.)				
gesamt	60,7 ± 19,8 (25 - 169)	60 ± 20,2 (25 - 146)	61 ± 19,5 (26 - 169)	0,696
isoliert	47 ± 12,1 (25 - 83)	40,6 ± 11,7 (25 - 73)	49,1 ± 11,6 (26 - 83)	0,001
kombiniert	67,4 ± 19,3 (31 - 169)	65,3 ± 18,7 (31 - 146)	68,7 ± 19,8 (38 - 169)	0,368

Bypass-Zeit (min.)	87,8 ± 32,5 (37 - 298)	89,9 ± 31,9 (37 - 257)	86,6 ± 32,9 (38 - 298)	0,173
Kreislaufstillstand	46 (16,1%)	31 (29%)	15 (8,4%)	<0,001
Kreislaufstillstand (min.)	1,5 ± 3,6 (0 - 22)	2,6 ± 4,6 (0 - 22)	0,8 ± 2,7 (0 - 16)	<0,001
Prothesenmodell				
gerüstfrei (stentless)	47 (16,4%)	38 (35,5%)	9 (5%)	<0,001
gestentet	239 (83,6%)	69 (64,5%)	170 (95%)	
bovines Perikard	231 (80,8%)	65 (60,7%)	166 (92,7%)	
porcines Gewebe	8 (2,8%)	4 (3,7%)	4 (2,2%)	

Tabelle 5: Vergleich der intraoperativen Parameter

Patienten, die eine Aortenklappeninsuffizienz hatten, erhielten statistisch signifikant häufiger mindestens einen weiteren kardialen Eingriff ($p = 0,004$). Insbesondere eine Mitbehandlung der Mitral- und Trikuspidalklappe ($p < 0,001$), sowie ein Ersatz der Aorta ascendens wurden signifikant öfter durchgeführt ($p < 0,001$). Demgegenüber steht ein signifikant häufigerer aortokoronarer Bypass bei Patienten mit einer Aortenklappenstenose ($p = 0,002$).

	Alle	AI	AS	p-Wert
	Anzahl			
Kombinationseingriffe				0,004
isoliert	94 (32,9%)	24 (22,4%)	70 (39,1%)	
kombiniert	192 (67,1%)	83 (77,6%)	109 (60,9%)	
MK-Eingriff	39 (13,6%)	28 (26,2%)	11 (6,2%)	<0,001
MKR	36	28	8	
MKE	3	0	3	
TK-Eingriff (TKR)	30 (10,5%)	23 (21,5%)	7 (3,9%)	<0,001
ACB	114 (39,9%)	30 (28,0%)	84 (46,9%)	0,002
Asc.-Ersatz	73 (25,5%)	46 (43,0%)	27 (15,1%)	<0,001
Karotischirurgie	4 (1,4%)	1 (0,9%)	3 (1,7%)	1

Tabelle 6: Vergleich der Kombinationseingriffe

4.1.3 Früh-postoperative Parameter

Beide Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Krankenhaussterblichkeit ($p = 1$) und 30-Tage-Überleben ($p = 0,732$). Eine Reoperation an der Aortenklappe war im frühen postoperativen Fenster in beiden Gruppen nicht notwendig.

Die mittlere Dauer des stationären Aufenthaltes lag bei 13 ± 9 Tagen (AI) bzw. 15 ± 12 Tagen (AS) und ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,752$). Die Dauer auf der Intensivstation ($p = 0,771$), die Dauer auf der IntermediateCare-Station ($p = 0,535$) und die Dauer der Beatmung ($p = 0,878$) waren ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Ein postoperativ neues VHF entwickelten 25 (AI: 23,4%) bzw. 50 (AS: 27,9%) Patienten. Bei Entlassung hatten in der AI-Gruppe acht (7,5%) Patienten und in der AS-Gruppe 23 (12,8%) Patienten ein bestehendes VHF. Einen signifikanten Unterschied ergab sich nicht ($p = 0,363$). Eine signifikant häufigere Schrittmacherimplantation wurde nicht festgestellt ($p = 0,330$).

Im Rahmen des stationären Aufenthaltes erlitten statistisch häufiger Patienten aus der AI-Gruppe einen Stroke als AS-Patienten ($p = 0,012$).

Eine postoperativ vermehrte Transfusion von Fremdblut ($p = 0,017$) und Thrombozytenkonzentraten ($p = 0,020$) war in der AS-Gruppe notwendig.

	Alle	AI	AS	p-Wert
	Anzahl/Mittelwert \pm SD (Min - Max)			
Krankenhaussterblichkeit	12 (4,2%)	4 (3,7%)	8 (4,5%)	1
Überleben (30-Tage-Follow-Up)	277 (96,9%)	103 (96,3%)	174 (97,2%)	0,732
Reoperation (30-Tage-Follow-Up)	0	0	0	1
Stationärer Aufenthalt (Tage)	14,5 \pm 10,7 (2 - 67)	13,2 \pm 8,5 (6 - 55)	15,2 \pm 11,8 (2 - 67)	0,752
Intensivstation-Aufenthalt (Tage)	2,8 \pm 5,0 (0 - 50)	2,6 \pm 4,2 (0 - 28)	2,9 \pm 5,4 (0 - 50)	0,771
IntermediateCare-Aufenthalt (Tage)	2,6 \pm 3,2 (0 - 27)	2, \pm 2,9 (0 - 19)	2,6 \pm 3,4 (0 - 27)	0,535
Beatmungsdauer (Std.)	34,0 \pm 73,5 (6 - 860)	32,7 \pm 55,6 (6 - 364)	34,9 \pm 82,5 (6 - 860)	0,878

Tabelle 7: Vergleich der früh-postoperativen Parameter (I)

	Alle	AI	AS	p-Wert
	Anzahl/Mittelwert ± SD (Min - Max)			
VHF				0,694
weiterhin bestehend	50 (17,5%)	20 (18,7%)	30 (16,8%)	
neu aufgetreten	75 (26,2%)	25 (23,4%)	50 (27,9%)	
Herzrhythmus bei Entlassung				0,363
Sinusrhythmus	243 (85%)	95 (88,8%)	148 (82,7%)	
VHF	31 (10,8%)	8 (7,5%)	23 (12,8%)	
Schrittmacher-Implantation	10 (3,5%)	2 (1,9%)	8 (4,5%)	0,330
AV-Block III°	8 (2,8%)	2 (1,9%)	6 (3,4%)	
BAA bei VHF	2 (0,7%)	0	2 (1,1%)	
AICD-Implantation (bei Kammerflimmern)	1 (0,3%)	0	1 (0,6%)	1
Stroke	7 (2,4%)	6 (5,6%)	1 (0,6%)	0,012
Neurologisches Defizit	5 (1,7%)	2 (1,9%)	3 (1,7%)	1
Myokardinfarkt	2 (0,7%)	1 (0,9%)	1 (0,6%)	1
Low-Cardiac-Output-Syndrom	23 (8%)	7 (6,5%)	16 (8,9%)	0,511
Non-okklusive Darmischämie (NOD)	11 (3,8%)	2 (1,9%)	9 (5%)	0,219
Rethorakotomie	20 (7%)	8 (7,5%)	12 (6,7%)	0,814

Reanimation (bei Kammerflimmern)	6 (2,1%)	1 (0,9%)	5 (2,8%)	0,416
Drainagenblutverlust (ml)	986,2 ± 912,2 (120 - 9300)	969,1 ± 815,6 (160 - 4500)	996,5 ± 967,5 (120 - 9300)	0,653
Fremdblut-Einsatz	89 (31,1%)	24 (22,4%)	65 (36,3%)	0,017
TK-Einsatz	55 (19,2%)	13 (12,1%)	42 (23,5%)	0,020
FFP-Einsatz	7 (2,4%)	1 (0,9%)	6 (3,4%)	0,263
Hämofiltration	26 (9,1%)	5 (4,7%)	21 (11,7%)	0,055
Kreatinin-Wert	1,3 ± 0,6 (0,5 - 4,7)	1,3 ± 0,6 (0,5 - 4,7)	1,3 ± 0,7 (0,6 - 4,0)	0,864

Tabelle 8: Vergleich der früh-postoperativen Parameter (II)

4.2 Überleben

Innerhalb des ersten postoperativen Jahres, einschließlich Krankenhaussterblichkeit, waren 24 Patienten verstorben. Dies ergibt ein Ein-Jahres-Überleben von 91,6%. Nach fünf Jahren waren 53 Studienteilnehmer verstorben, das Überleben lag bei 80,2%. Das Zehn-Jahres-Überleben nach AKE betrug 60,7% bei 77 verstorbenen Patienten.

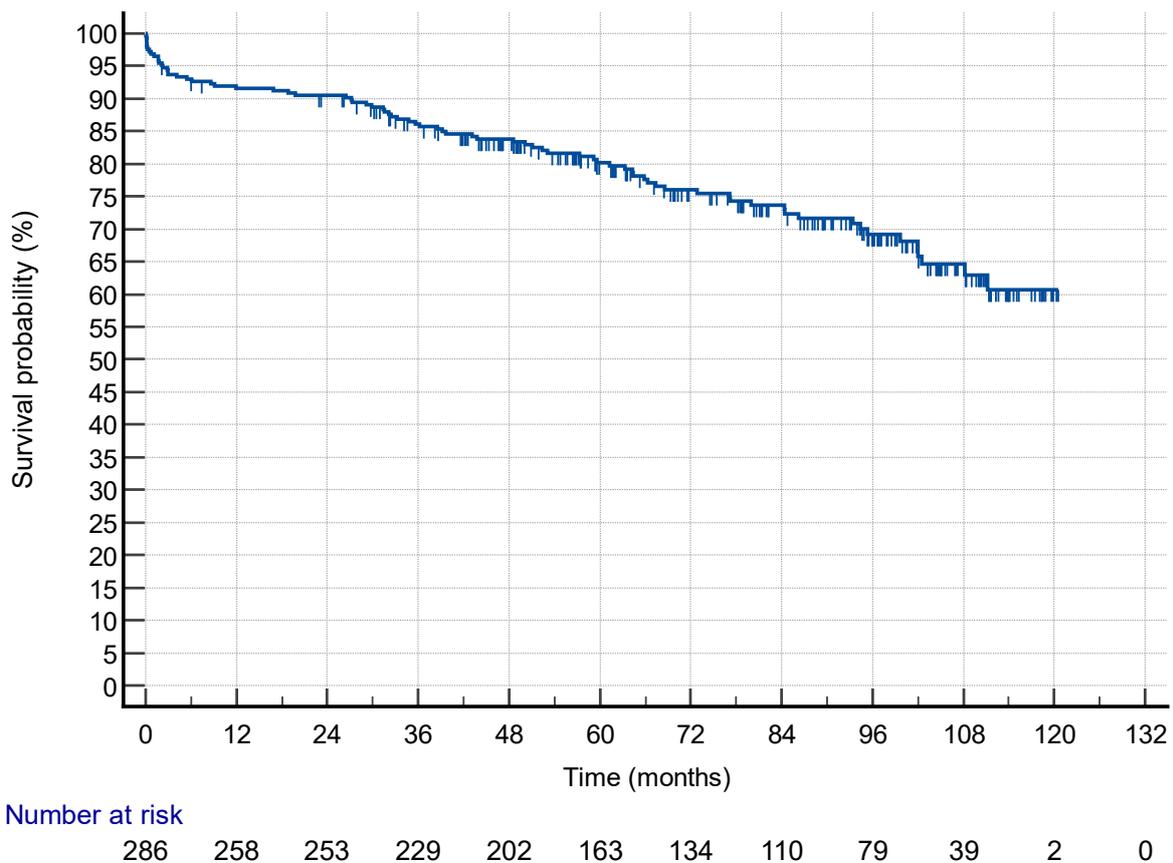
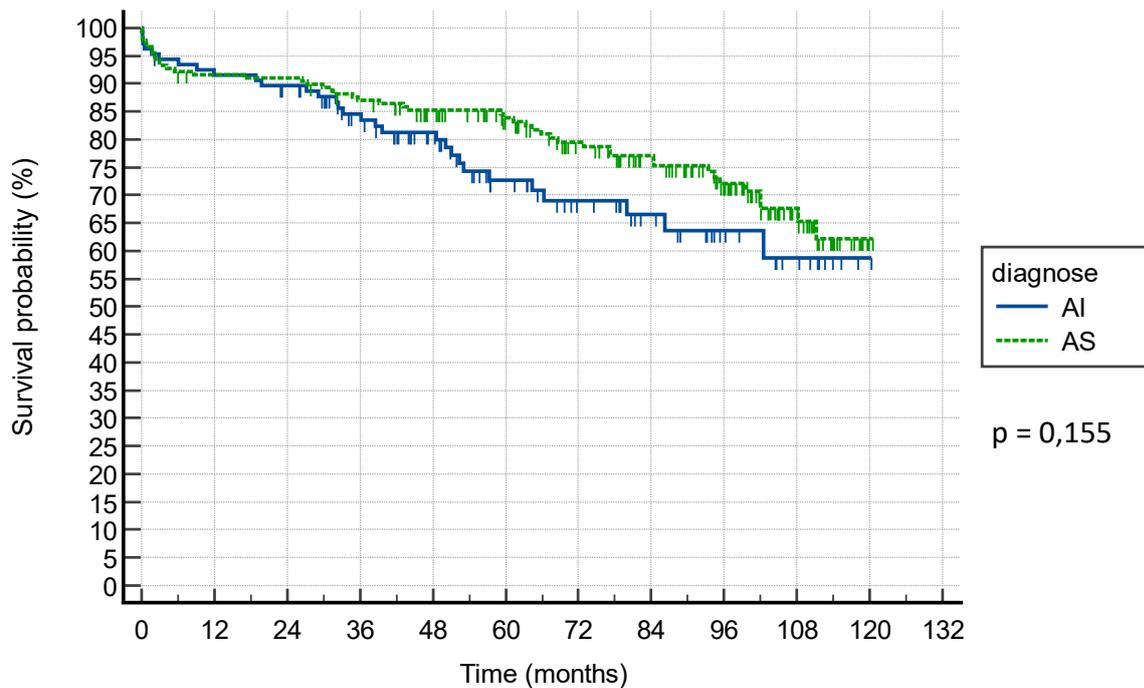


Abbildung 3: Überleben nach AKE bei über 70-jährigen Patienten

Im Gruppenvergleich der Aortenklappenvitien ergab sich kein signifikanter Unterschied nach einem (p = 0,998) bzw. nach zehn Jahren (p = 0,155). Nach fünf Jahren zeigte sich eine statistische Tendenz zu einem besseren Überleben in der AS-Gruppe (p = 0,066).

	Alle		AI		AS		p-Wert
	Anzahl verstorben/Überleben (%)						
1 Jahr	24	91,6%	9	91,6%	15	91,6%	0,998
5 Jahre	53	80,2%	25	72,7%	28	83,9%	0,066
10 Jahre	77	60,7%	30	58,8%	47	62,2%	0,155

Tabelle 9: Gruppenvergleich Überleben nach 1, 5, 10 Jahren



Number at risk

Group: AI

107 97 93 78 63 43 33 24 15 9 1 0

Group: AS

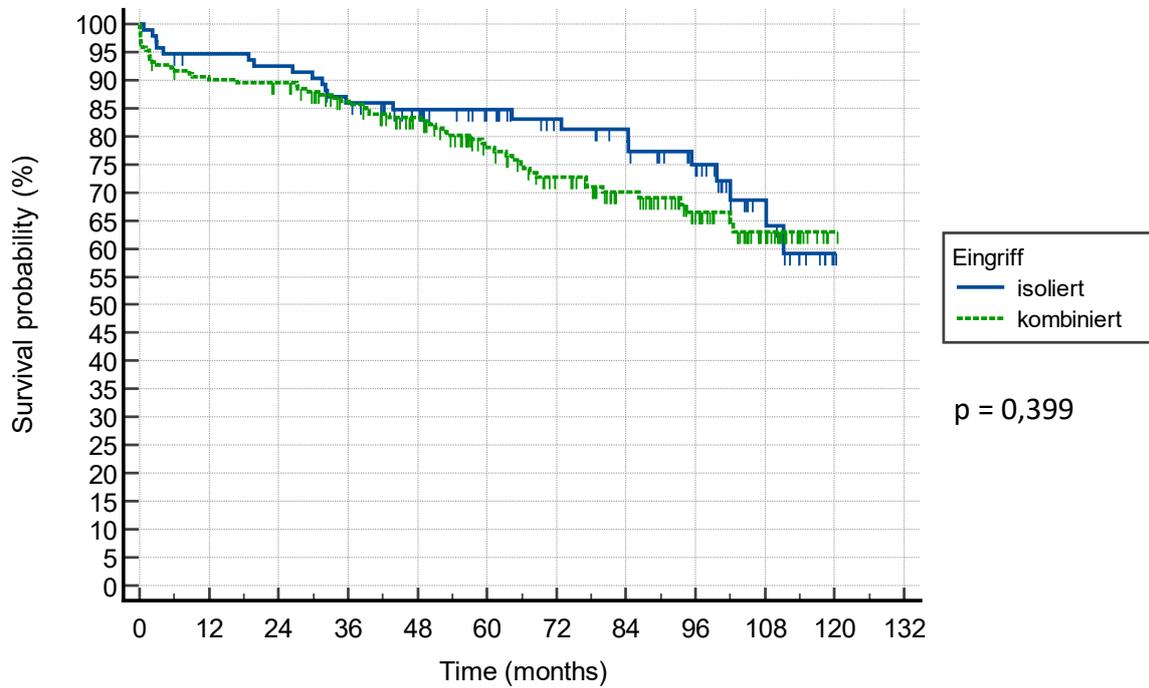
179 161 160 151 139 120 101 86 64 30 1 0

Abbildung 4: Überleben nach AKE bei AI vs. AS

	Alle	AI	AS
Kardial			
dekompensierte Herzinsuffizienz	6	3	3
Endokarditis	3	1	2
Myokardinfarkt	2	1	1
Plötzlicher, unerklärlicher Herztod	2	1	1
Ruptur Aorta ascendens-Ananeurysma	1	1	0
Nicht-kardial			
MOV	21	9	12
Karzinom	7	3	4
Pneumonie	5	1	4
Schlaganfall	4	3	1
Altersschwäche	3	1	2
Intestinale Ischämie	3	1	2
Demenz	2	0	2
Bauchaortenaneurysma	2	1	1
Anämie	2	0	2
exazerbierte COPD	1	0	1
unbekannte Todesursache	13	4	9

Tabelle 10: Todesursache

Ein isolierter Aortenklappenersatz im Vergleich zum kombinierten Eingriff ging nicht mit einem statistisch signifikant längeren Überleben einher ($p = 0,399$).



Number at risk

Group: isoliert

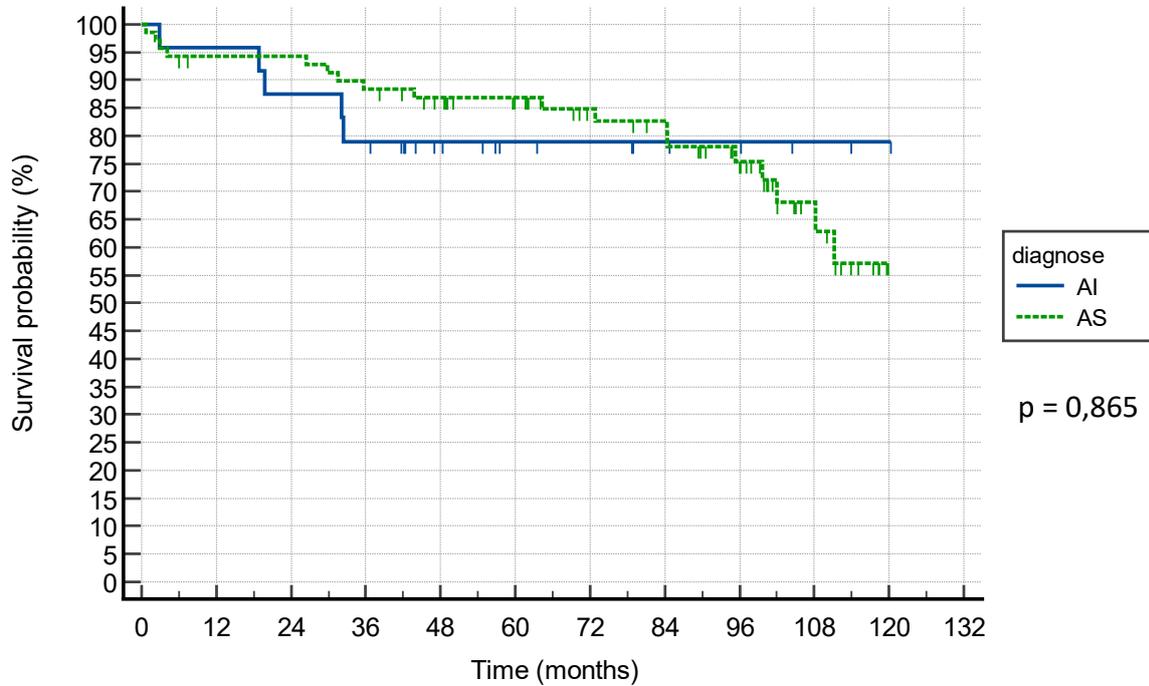
94 87 85 78 67 56 46 41 32 15 1 0

Group: kombiniert

192 171 168 151 135 107 88 69 47 24 1 0

Abbildung 5: Überleben nach isoliertem vs. kombiniertem AKE

Das Überleben nach isoliertem Aortenklappenersatz bei Aortenklappeninsuffizienz oder -stenose ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,865$).



Number at risk

Group: AI

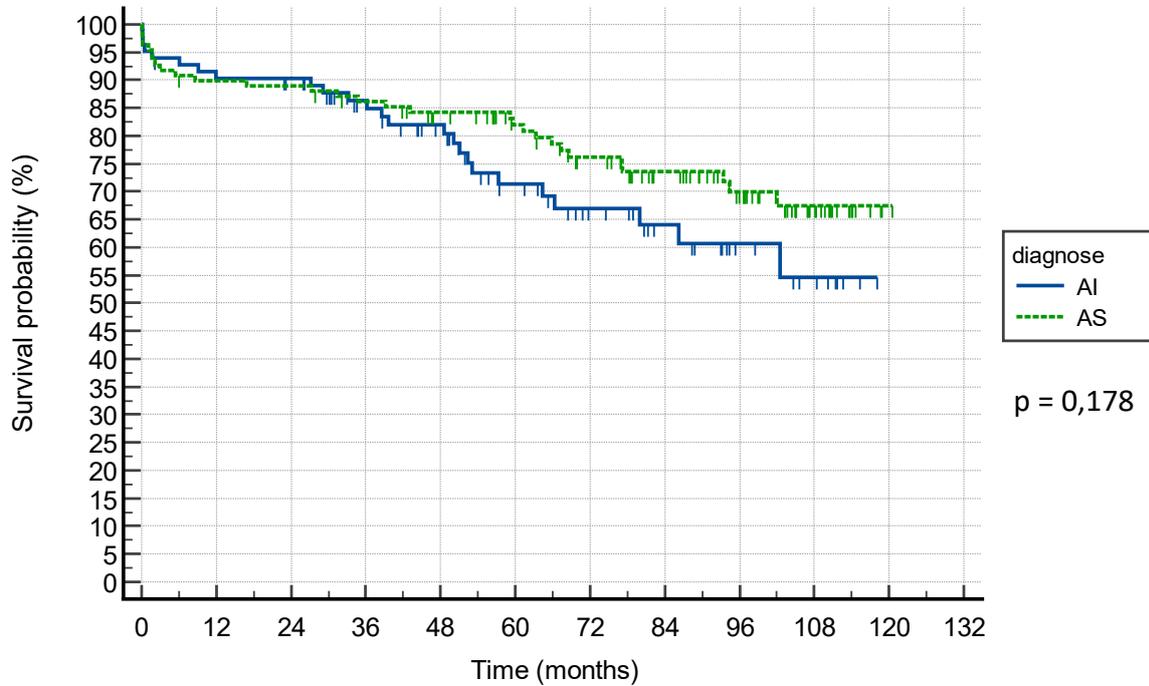
24	23	21	18	12	8	7	5	4	2	1	0
----	----	----	----	----	---	---	---	---	---	---	---

Group: AS

70	64	64	60	55	48	39	36	28	13	0	0
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Abbildung 6: Überleben nach isoliertem AKE bei AI vs. AS

Auch das Überleben nach AKE mit zusätzlichen kardialen Eingriffen war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,178$).



Number at risk

Group: AI

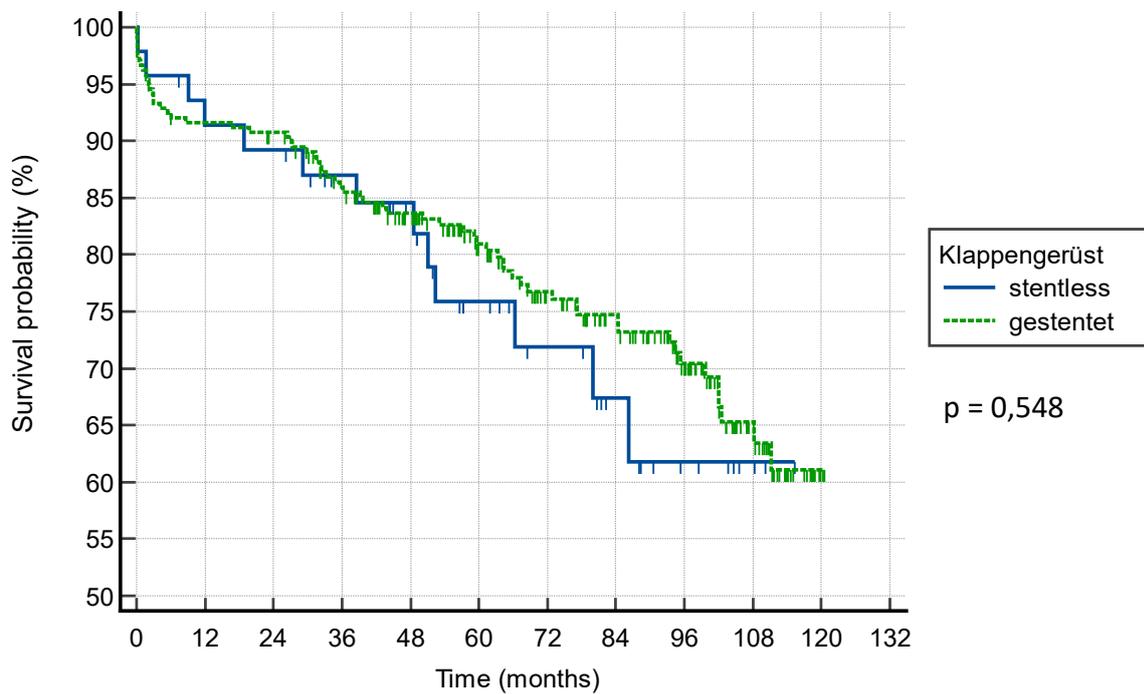
83 74 72 60 51 35 26 19 11 7 0 0

Group: AS

109 97 96 91 84 72 62 50 36 17 1 0

Abbildung 7: Überleben nach AKE mit kombinierten kardialen Eingriffen bei AI vs. AS

Weiterhin verglichen wir die gerüstfreien (stentless) und gestenteten Klappenprothesen unabhängig des Klappenvitiums miteinander. Insgesamt erhielten 47 Patienten (16%) eine gerüstfreie und 239 (84%) eine gestentete Prothese. Das Überleben war nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,548$). Auch der Vergleich hinsichtlich Reoperation ($p = 0,379$) und klappenassoziierten Komplikationen ($p = 0,802$) ergab keine signifikanten Unterschiede bei der Wahl des Klappengerüsts.



Number at risk

Group: stentless

47 42 41 36 31 22 17 12 7 3 0 0

Group: gestentet

239 216 212 193 171 141 117 98 72 36 2 0

Abbildung 8: Überleben nach AKE mit gerüstfreien vs. gestenteten Prothesen

4.3 Reoperation

Insgesamt wurden vier Patienten an der Aortenklappe reoperiert. Bei zwei Patienten war der Grund eine Endokarditis an der implantierten Klappe, zwei Patienten hatten ein paravalvuläres Leck. Das Intervall betrug 23 bis 43 Monate. Die Freiheit von Reoperation lag nach zehn Jahren bei 98,3%.

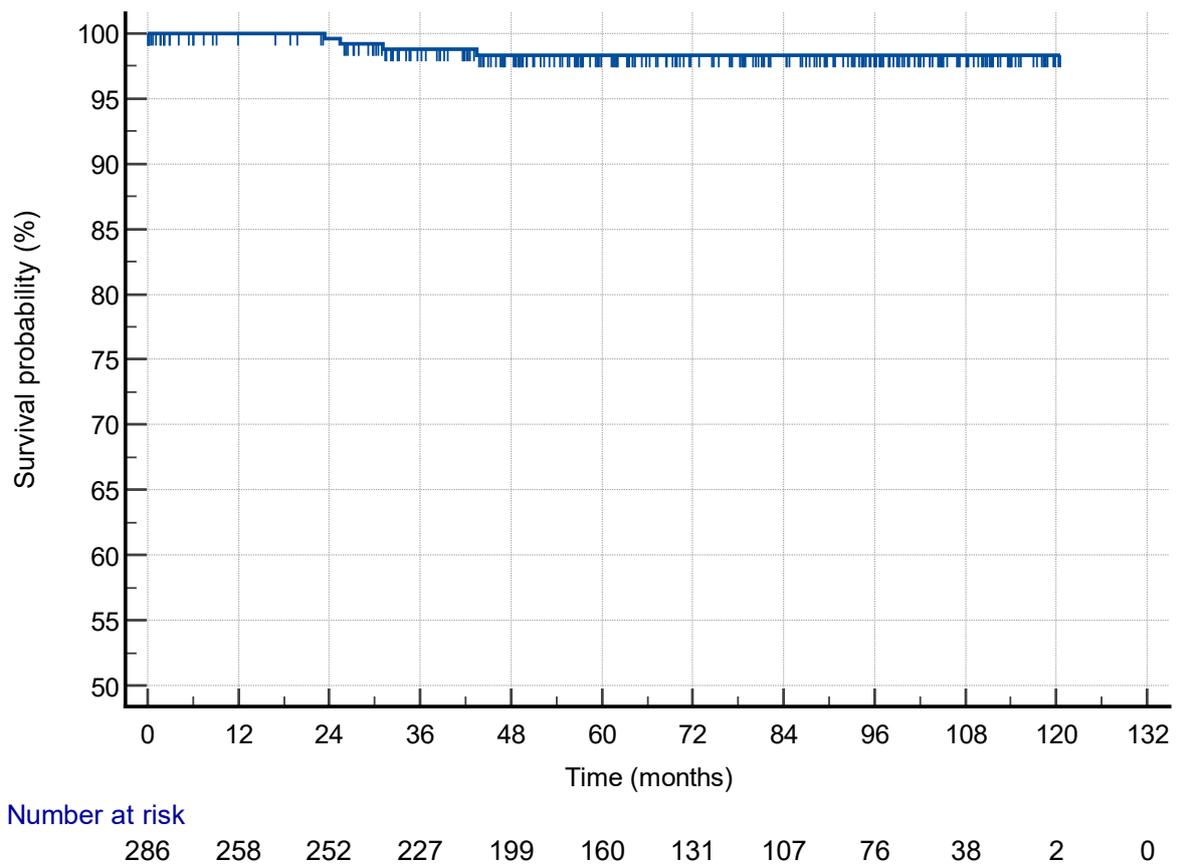
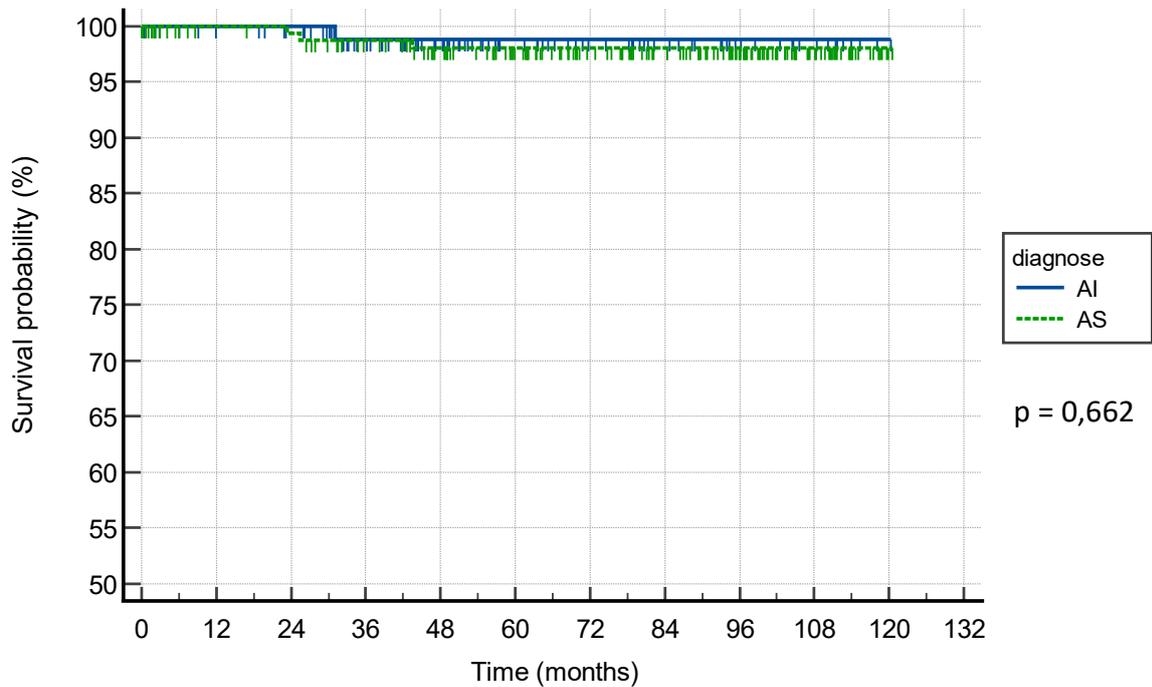


Abbildung 9: Freiheit von Reoperation nach AKE bei über 70-jährigen Patienten

In der AS-Gruppe erfolgte eine Reoperation bei Endokarditis (n = 1) und paravalvulärem Leck (n = 2). Die Indikation zur Reoperation in der AI-Gruppe war eine Endokarditis (n = 1). Die Freiheit von Reoperation lag nach zehn Jahren bei 98,8% (AI) und 98,1% (AS). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p = 0,662).



Number at risk

Group: AI

107 97 93 78 63 43 33 24 15 9 1 0

Group: AS

179 161 159 149 136 117 98 83 61 29 1 0

Abbildung 10: Freiheit von Reoperation nach AKE bei AI vs. AS

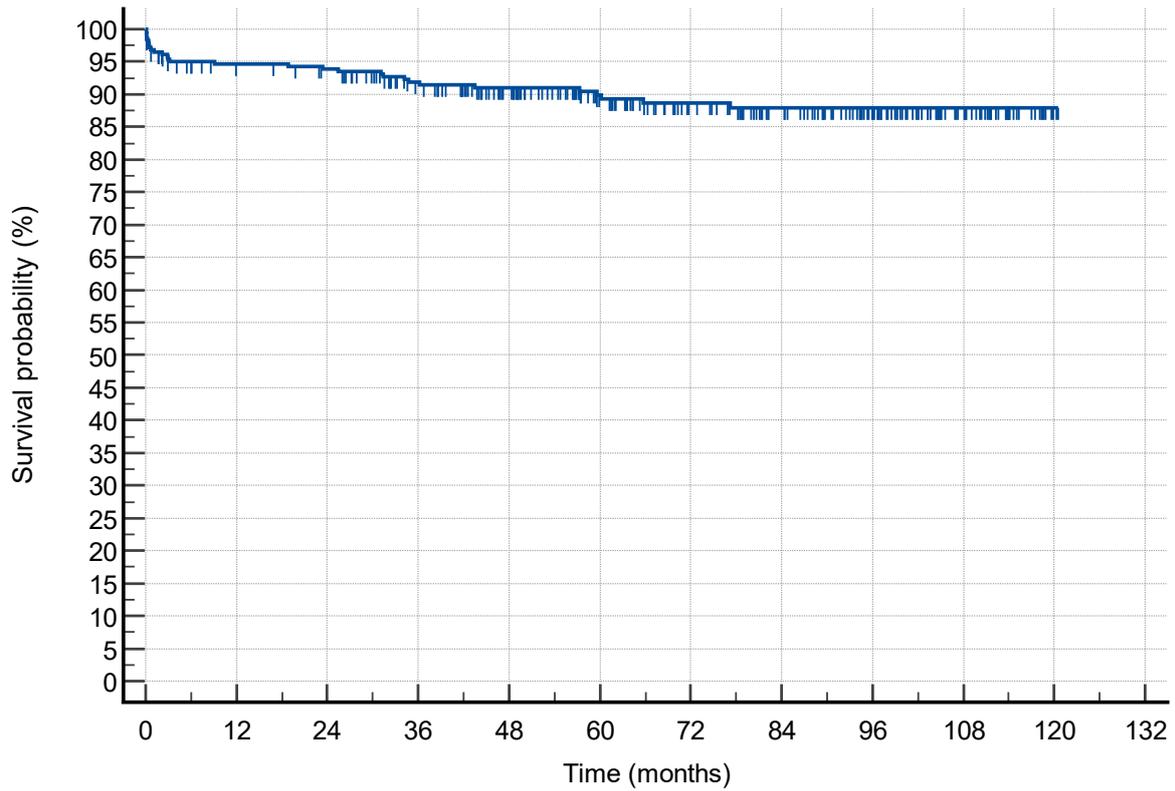
4.4 Klappenassoziierte Komplikationen

Es traten 29 Komplikationen auf, die auf einen Zusammenhang mit dem biologischen AKE deuteten. Entsprechend der *Leitlinien für die Meldung von Mortalität und Morbidität nach Herzklappeneingriffen (5)* der Fachgesellschaften STS/AATS/EACTS wurden diese als klappenassoziierte Komplikationen gewertet. In 13 Fällen endeten diese Komplikationen letal.

Das häufigste Ereignis war ein Schlaganfall (3,1%), gefolgt von einer Endokarditis (2,1%) und einem Myokardinfarkt (1,4%). Eine intestinale Ischämie thromboembolischer Genese trat in drei Fällen auf (1%). Nicht-strukturelle Klappendysfunktionen in Form eines paravalvulären Lecks wurden ebenfalls drei Mal dokumentiert (1%). Einen plötzlichen, unerklärlichen Herztod erlitten zwei Patienten (0,7%).

Eine strukturelle Klappendysfunktion und Klappenthrombosen traten nicht auf.

Die Freiheit von klappenassoziierten Komplikationen betrug nach zehn Jahren 87,9%.



Number at risk

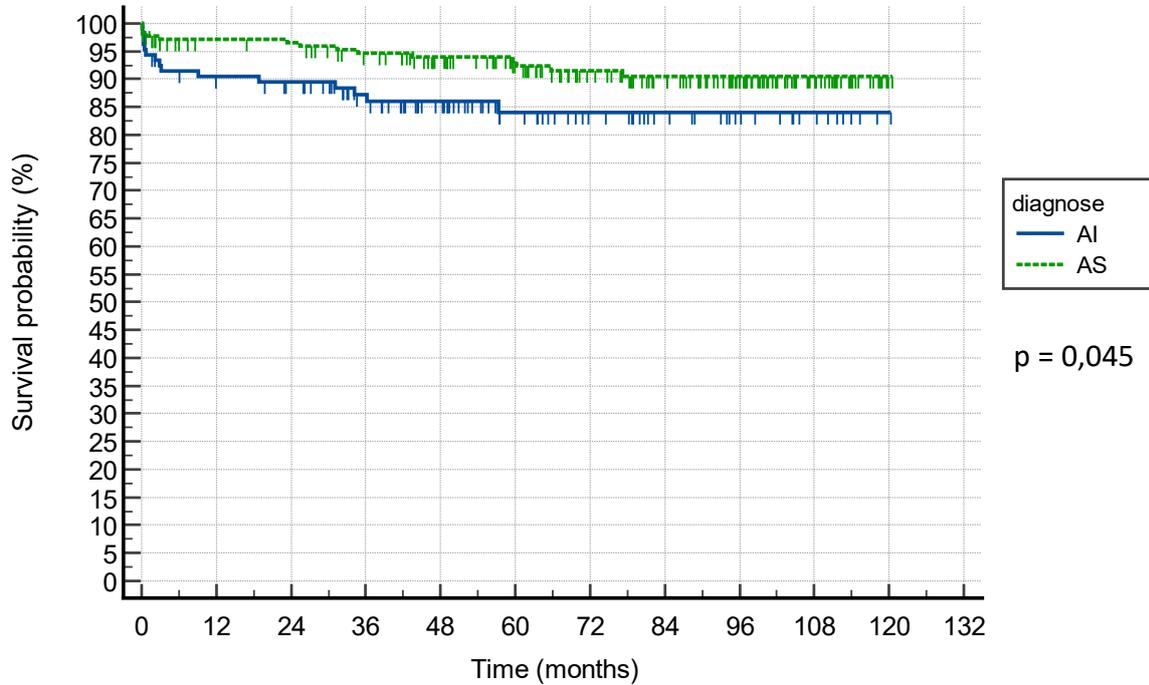
286 251 245 220 193 155 126 102 73 36 2 0

Abbildung 11: Freiheit von klappenassoziierten Komplikationen nach AKE bei über 70-jährigen Patienten

	Alle		AI		AS	
	Anzahl					
Schlaganfall	9	(3,1%)	7	(6,5%)	2	(1,1%)
Endokarditis	6	(2,1%)	2	(1,9%)	4	(2,2%)
Myokardinfarkt	4	(1,4%)	3	(2,8%)	1	(0,6%)
Intestinale Ischämie	3	(1%)	1	(0,9%)	2	(1,1%)
Paravalvuläres Leck	3	(1%)	0	(0%)	3	(1,7%)
GI-Blutung	2	(0,7%)	1	(0,9%)	1	(0,6%)
Plötzlicher, unerklärlicher Herztod	2	(0,7%)	1	(0,9%)	1	(0,6%)

Tabelle 11: Häufigkeit von klappenassoziierten Komplikationen

Im Gruppenvergleich betrug die Freiheit von klappenassoziierten Komplikationen nach zehn Jahren in der AI-Gruppe 84% und in der AS-Gruppe 90,5%. Eine statistisch signifikant höhere Freiheit hatten Patienten mit einer AS ($p = 0,045$).



Number at risk

Group: AI

107 92 88 73 59 40 30 21 14 8 1 0

Group: AS

179 159 157 147 134 115 96 81 59 28 1 0

Abbildung 12: Freiheit von klappenassoziierten Komplikationen nach AKE bei AI vs. AS

5 Diskussion

5.1 Hintergrund

Die Weltbevölkerung zählt Anfang 2023 etwa 8 Milliarden Menschen und soll bis 2050 auf 9,7 Milliarden Menschen ansteigen (118). In Europa wird sich der demographische Wandel weiter vollziehen. Der Anteil der über 60-Jährigen lag im Jahre 2015 bei 24%. Bis 2050 soll sich dieser Anteil auf 34% erhöhen (119).

Durch diese allgemeine Zunahme der Lebenserwartung werden die absoluten Zahlen an (behandlungsbedürftigen) Herzklappenerkrankungen ansteigen. Die jährliche Zahl der Patienten, die einen Herzklappenersatz benötigen, wird sich schätzungsweise von ca. 290.000 (2003) auf über 850.000 (2050) verdreifachen (125). Die Ursache dieser Entwicklung liegt in den degenerativen Prozessen, denen die Herzklappen unterliegen. Die vier Herzklappen des Menschen öffnen und schließen sich jeweils über 100.000-mal täglich. In einem 80-jährigen Menschen durchlebt jede Klappe somit nahezu 2,9 Milliarden Zyklen. Als Folge steigt die Prävalenz von Herzklappenerkrankungen mit zunehmendem Alter, sie liegt bei < 2% vor dem 65. Lebensjahr und beträgt etwa 13% nach dem 75. Lebensjahr (54).

Die Erkrankungen der Aortenklappe sind unter den Erkrankungen der Herzklappen die häufigsten, die Aortenklappenstenose stellt den häufigsten Grund für eine Intervention dar (53, 79). Die *Tromso-Study* (33) untersuchte die Epidemiologie der Aortenklappenstenose mit folgenden Ergebnissen: Prävalenz von 0,2% zwischen dem 50.-59. Lebensjahr, 1,3% zwischen dem 60.-69. Lebensjahr, 3,9% zwischen dem 70.-79. Lebensjahr und 9,8% zwischen dem 80. und 89. Lebensjahr.

Die Aortenklappeninsuffizienz hat allgemein eine Prävalenz von 5% in der *Framingham-Heart-Study*. Eine mittel- oder hochgradige Insuffizienz zeigte sich bei 0,5% der Studienpopulation. Auch die Prävalenz der Aortenklappeninsuffizienz nimmt mit dem Alter zu und ist nach der Mitralklappeninsuffizienz und Aortenklappenstenose das dritthäufigste erworbene Vitium in der westlichen Welt (109).

Die Prognose der Aortenklappenstenose ist abhängig von der klinischen Symptomatik. Patienten klagen häufig über eine (Belastungs-) Dyspnoe, Schwindel oder Synkopen. Setzen bei

einem 60-jährigen Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose Symptome ein, besteht eine jährliche Mortalität von 25-50% (96). Belastungsuntersuchungen können genutzt werden, um Symptome bei asymptomatischer, hochgradiger Stenose zu demaskieren (90). Auch das Ausmaß der Klappenverkalkung hat einen prognostischen Wert. Patienten mit einer schweren Kalzifizierung haben eine erhöhte Mortalität bzw. erhielten öfter einen chirurgischen Klappenersatz (94).

Auch die Prognose der Aortenklappeninsuffizienz hängt maßgeblich von der klinischen Symptomatik ab. Die symptomatische Aortenklappeninsuffizienz unter konservativer Therapie hat eine schlechte Prognose, es zeigt sich eine Letalität von 6-25%/Jahr (30). Bei hochgradiger, asymptomatischer Insuffizienz beträgt das Zehn-Jahres-Überleben etwa 69% (54). Ein reduziertes Überleben ist dabei assoziiert mit einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion und/oder einer Zunahme der linksventrikulären Diameter (LVEF \leq 50%, LVESD $>$ 50mm, LVESD $>$ 25mm/m² KOF) (30).

Der Goldstandard für die Behandlung von Aortenklappenerkrankungen ist seit mehr als sechs Jahrzehnten der operative Ersatz der Aortenklappe unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation. Die chirurgische Sanierung kann die Prognose verbessern, das Überleben nach chirurgischer Sanierung der Aortenklappe ist höher im Vergleich zu nicht-operierten Patienten (nach 1 Jahr: 94% vs. 67%, nach 2 Jahren: 93% vs. 56%, nach 5 Jahren: 90% vs. 38%) (83). Manche Studien postulieren eine Lebenserwartung nach der Operation vergleichbar mit der Normalbevölkerung (38, 50, 51, 103).

Beim chirurgische Aortenklappenersatz besteht die Wahl zwischen mechanischer und biologischer Prothese. Die Entscheidung sollte dabei das Alter, den privaten/beruflichen Hintergrund und den Willen des Patienten berücksichtigen.

Der potenzielle Nachteil biologischer Klappen ist das strukturelle Klappenversagen. Sie ist die häufigste Ursache für eine klappenassoziierte Reoperation (110). Ein Klappenversagen nach 15 Jahren zeigen mind. 26% der unter 65-Jährigen (45, 82), doch das Risiko ist altersabhängig und gering bei älteren Patienten (8, 51, 110). Dies spiegelt sich in einer Rate von 0,42%/Jahr wider (51). Die Freiheit von strukturellem Klappenversagen nach 12 Jahren liegt bei über 70-jährigen Patienten bei 95% (55).

Damit einhergehend zeigt sich auch eine geringe Reoperationsrate des älteren Patienten. Diese beträgt nach einem Jahr 0,5%, nach fünf Jahren 1,0% und nach zehn Jahren 2,8% (39, 62). Selbst eine chirurgische Reoperation geht einher mit einer akzeptablen Morbidität und Mortalität. Das Überleben liegt nach fünf Jahren bei 67% (69).

Biologische Klappen benötigen keine lebenslange Antikoagulation und haben geringere Blutungskomplikationen als mechanische Prothesen (45). Dennoch besteht ein Risiko von 0,75%/Jahr für schwere Blutungen (51). Demgegenüber stehen die Thromboembolien, welche die häufigsten klappenassoziierten Komplikationen bei älteren Patienten sind. Mit einer Rate von 1,5%/Jahr ist das Auftreten vergleichbar mit der altersspezifischen Normalbevölkerung. *Takkenberg et al. (2019)* vermuten, dass weitere Faktoren einen großen Einfluss auf das Risiko einer Thromboembolie haben. Zu nennen ist hier die höhere Inzidenz von atherosklerotischen Erkrankungen im Alter (51). Klappenthrombosen werden sehr selten beobachtet (20). Nach zehn Jahren beträgt die Freiheit von bio-klappenassoziierten Komplikationen bei einem Patienten älter als das 70. Lebensjahr etwa 68% (mechanisch: 55%) (73).

In der *Veterans Affairs Studie* wurde unter anderem das 15-jährige Outcome nach chirurgischem Aortenklappenersatz analysiert. Bei einem mittleren Alter von 65 Jahren erfolgte eine Randomisierung in biologische und mechanische Klappenprothesen. Die klappenassoziierte Sterblichkeit lag bei 41% bzw. 37%. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Häufigkeit von klappenassoziierten Komplikationen, aber Blutungskomplikationen traten häufiger bei mechanischen Klappen auf (45). Ähnliche Ergebnisse präsentierte auch das *Edinburgh Trial* (82). In einer anderen Studie wurden nur Patienten älter als das 70. Lebensjahr eingeschlossen. Das Überleben lag nach zehn Jahren bei 33% (bzw. 51% für mechanische Prothesen), die Freiheit der klappenassoziierten Sterblichkeit bei 72% (bzw. 82% für mechanische Prothesen). Das niedrige Überleben wurde laut den Autoren primär von nicht-klappenassoziierten Todesursachen beeinflusst (73).

Seit 2002 werden Verfahren zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) entwickelt. Eine TAVI kann über einen transfemorale oder transapikale Zugangsweg eingebracht werden. Im deutschen Gesundheitswesen sind beide Methoden seit 2009 zugelassen. Ursprünglich wurde diese Therapiealternative für ältere, inoperable Patienten mit einer reduzierten Lebenserwartung entwickelt. Seit einigen Jahren zeigt sich eine zunehmend höhere Zahl an Patientin, die mittels TAVI therapiert werden (2009: 2.198; 2021: 16.903) (12).

In randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass für selektierte Patientengruppen gleichwertige Ergebnisse für TAVI im Vergleich zum chirurgischen Aortenklappenersatz bestehen. Zu nennen sind hier die *PARTNER-Study* und *US CoreValve-Study* (2, 63). Diese Studien basieren auf Risikostratifizierungsmodelle (STS-Score, EuroSCORE) zur Berechnung der postoperativen Mortalität nach einer offenen Herzoperation. Der EuroSCORE ist in Europa das gängigste Modell und wird zwischen dem additiven/logistischen EuroSCORE und EuroSCORE II unterschieden. Kritikpunkte sind eine Überschätzung des Mortalitätsrisikos in Niedrigrisikogruppen und eine schlechte Abschätzung der Mortalität in Hochrisikogruppen (42).

In der *PARTNER-Study* war der kathetergestützte Aortenklappenersatz bei inoperablen Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose assoziiert mit einer Reduktion der Mortalität jeglicher Ursache. Das Überleben lag nach einem Jahr bei 69% (63).

In der *PARTNER-2-Study* hatten Patienten mit intermediärem Risikoprofil nach TAVI vs. chirurgischer Sanierung ein vergleichbares Fünf-Jahres-Überleben (46% vs. 42%) (70). Aktuelle Studien, wie die *PARTNER-3-Study* (64) und das *Evolut Low Risk Trial* (87) postulierten den Nutzen der TAVI unabhängig vom Operationsrisiko. Auch jüngere Patienten sollen profitieren können. Diese Ergebnisse sind mit Vorsicht zu genießen. Einerseits besteht, wie eingangs erwähnt, die mögliche Fehlschätzung der operativen Mortalität. Andererseits limitieren das kurze Follow-Up von nur zwei Jahren und die Tatsache der hochselektierten Patientenkohorte (Ausschluss bikuspidaler Aortenklappen, schwere koronare Herzkrankheit, weitere behandlungsbedürftige Klappenvitien) die Aussagen der Studien hinsichtlich Klappenhaltbarkeit und Überleben.

In der Literatur finden sich nur wenige Daten zu TAVI-assoziierten Komplikationen. Eine Erfassung gemäß *Leitlinien zur Dokumentation von Morbidität und Mortalität bei medikamentöser, chirurgischer und interventioneller Behandlung von Patienten mit Herzklappenerkrankungen* (5), zur Verbesserung der Aussagekraft und Vergleichbarkeit verschiedener Therapieansätze, erfolgt inkonsequent. Die häufigsten dokumentierten Komplikationen sind eine paravalvuläre Leckage, eine Schrittmacher-Implantation und ein Schlaganfall. Eine paravalvuläre Leckage resultiert häufig aufgrund einer insuffizienten Verankerung in den Kalkablagerungen des Klappenringes und geht einher mit einer erhöhten Mortalität (114). Häufig bedarf es einer erneuten Intervention mit Nachdilatation.

Aufgrund der anatomischen Nähe der Aortenklappe zum AV-Knoten und des linken Tawaraschenkels kann es im Rahmen einer kathetergestützten Implantation peri-prozedural zu

Herzrhythmusstörungen kommen. Eine Schrittmacher-Implantation ist oft nicht vermeidbar. Die Wahrscheinlichkeit einer Schrittmacher-Implantation variiert in der Literatur zwischen 7-19% und ist abhängig vom Klappentyp (67).

Auch das Auftreten eines Schlaganfalles ist eine relevante Komplikation. Während der Positionierung und Verankerung der Prothese können sich embolische Partikel lösen und eine zerebrale Ischämie verursachen. Die Schlaganfallrate während des Krankenhausaufenthaltes liegt bei etwa 2% (67).

Langzeitstudien über das Überleben und die Klappenhaltbarkeit nach TAVI-Implantation sind rar. In einem systematischen Review wurden bestehende Daten zusammengetragen. Dabei wurde ein Fünf-Jahres-Überleben von 48% bei einem mittleren Alter von 81,5 Jahren angegeben. Die postoperative 30-Tages-Mortalität lag bei 8,4% (18).

Eine weitere operative Maßnahme zur Sanierung von Aortenklappenvitien ist die Ross-Operation. Hierbei wird die patienteneigene Pulmonalklappe (Autograft) nach Implantation in Aortenposition durch ein Homograft ersetzt (95). Der Vorteil dieser Methode besteht darin, dass vitales Gewebe in Aortenposition die Fähigkeit zur Anpassung und zum Wachstum besitzt. Zudem unterliegt das Homograft in Pulmonalisposition aufgrund ihrer Lage im Niederdrucksystem des rechten Herzens geringen degenerativen Veränderungen (105). Vor allem Kinder und junge Erwachsene können von dieser Methode profitieren. Eine Freiheit von Reoperationen nach 13 Jahren des Autografts von 92% und des Homografts von 80% werden beschrieben (59). Weitere Vorteile sind die fehlende Notwendigkeit einer Antikoagulation und das geringe Endokarditis-Risiko (31). Ein Nachteil ist die Komplexität des Eingriffes, welcher nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden sollte (105).

Eine Alternative zum biologischen und mechanischen Aortenklappenersatz, zur kathetergestützten Klappenimplantation oder zur Ross-Operation stellt die Rekonstruktion von insuffizienten, bikuspiden Aortenklappen dar. Erste rekonstruktive Eingriffe werden schon seit 1991 durchgeführt (23). Eine *Homburger Arbeitsgruppe unter der Leitung von Klinikdirektor Prof. H.-J. Schäfers* konnte zeigen, dass die Rekonstruktion einhergeht mit guten hämodynamischen Ergebnissen. Die Nachteile wie lebenslange Antikoagulation oder kurze Haltbarkeit eines Klappenersatzes entfallen (3). Auch die Rekonstruktion einer unikuspiden Klappe resultiert in einer adäquaten Klappenkompetenz mit verbesserter Hämodynamik in Ruhe und bei Belastung (4).

Die Herausforderung der Zukunft wird sein, einer zunehmend älteren Bevölkerung die optimale Versorgung seines behandlungsbedürftigem Aortenklappenitiums anbieten zu können. Ein Ziel dieser Studie war es, eine Benchmark zum chirurgischen Aortenklappenersatz bei über 70-jährigen Patienten zu erstellen. Anhand dieser Daten sollen sich weiterführende Studien, die sich mit der chirurgischen oder kathetergestützten Aortenklappenimplantation beschäftigen, orientieren können.

Wenige bisherige Studien konnten eine Aortenklappeninsuffizienz vor chirurgischem Klappenersatz als unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Übersterblichkeit postulieren (1, 65, 122). Trotz gleicher Inzidenz von klappenassoziierten Todesfällen hatten Patienten mit Aorteninsuffizienz eine mehr als verdoppelte Mortalitätsrate (65).

In dieser Arbeit wurde die Überlegung überprüft, ob sich die Erkenntnisse der Übersterblichkeit auch auf eine Patientenkohorte älter als das 70. Lebensjahr übertragen lassen. Der Fokus lag hierbei insbesondere auf Überleben, Reoperation und klappenassoziierten Komplikationen.

5.2 Kritische Betrachtung der eigenen Ergebnisse

5.2.1 Patienten und Zeiträume

In der Literatur findet sich keine Studie, die sich mit dem Vergleich des Klappenersatzes bei Aortenklappeninsuffizienz und -stenose befasst. Der Fokus der Recherche lag v.a. auf dem Aortenklappenersatz bei älteren Patienten (8, 39, 62, 81, 100, 117, 126, 127). Diese Studien wurden für Vergleiche herangezogen.

Der Beobachtungszeitraum von etwa zehn Jahren war vergleichbar mit der Literatur (8, 62, 81, 126).

Die Patientenzahl ($n = 286$) ist ein vergleichbar geringes Patientenkollektiv (8, 62, 127), v.a. in Bezug zu einer Metaanalyse (51). Zu berücksichtigen ist, dass in diesen Studien auch ältere Patienten eine mechanische Aortenklappenprothese erhielten, was die Patientenzahl erhöht.

5.2.2 Präoperative Parameter

Eine Aortenklappeninsuffizienz hatten 38% der Patienten. In der Literatur werden geringere Prozentwerte von 5-21% angegeben (8, 51, 61). Der Standort Homburg gilt als Referenzzentrum für rekonstruktive Verfahren bei Aortenklappeninsuffizienz. Folglich wird hier ein entsprechendes Patientengut häufiger beobachtet.

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Operation (76 Lebensjahre) war vergleichbar mit anderen Studien (8, 39, 51, 62). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der AI- und AS-Gruppe ($p = 0,284$).

Quantitativ erhielten mehr Männer als Frauen einen Ersatz der Aortenklappe (männlich: 62%). Unsere Werte liegen somit in der Spannweite aus der Literatur (55-63%) (8, 51, 123). Diese Verteilung lässt sich auch in der Subgruppen-Analyse hinsichtlich des Klappenvitiums beobachten. Mehr Männer wurden aufgrund einer Aortenklappeninsuffizienz (62%) oder einer -stenose (63%) operiert. In anderen Studien konnte dies ebenfalls beobachtet werden (98, 123).

Zum Zeitpunkt der Operation befanden sich 85% der Patienten in einem NYHA-Stadium III bzw. IV. In der Literatur finden sich Werte von 72-91% (39, 51, 61, 100). Im Gruppenvergleich waren beiden Kohorten ähnlich symptomatisch (NYHA III/IV: AI: 79%, AS: 88%). Eine Signifikanz zwischen der AI- und AS-Gruppe wird sowohl bei uns ($p = 0,106$) als auch in der Literatur nicht beschrieben (123).

Der logistische EuroSCORE war im Mittel bei 9.24. In der Literatur werden geringere Werte von 4,7-5,3 angegeben (111, 123). Zu beachten ist, dass in diesen Studien das durchschnittliche Alter geringer ist mit einer geringeren Inzidenz einer koronaren Herzkrankheit, weniger Patienten im NYHA-Stadium III/IV (28%) sind und weniger Patienten eine COPD aufweisen (9% vs. 28%) (111, 123). In der Subgruppenanalyse zwischen AI- und AS-Gruppe ergab sich keine statistische Signifikanz hinsichtlich der berechneten präoperativen Mortalität, ebenso nicht in der Literatur (123).

In unserer Studie betrug die Prävalenz eines Vorhofflimmerns etwa 25% und ist vergleichbar mit anderen Studien (8-39%) (100, 111). In der Normalbevölkerung wird die Prävalenz bei über 70-Jährigen mit ca. 9% beziffert (72). Die höhere Prävalenz des Vorhofflimmerns bei Patienten mit einem Klappenvitium kann durch einen Circulus vitiosus erklärt werden: Einerseits kann eine absolute Arrhythmie eine Herzinsuffizienz und folglich degenerative Prozesse der Herzklappen beschleunigen, andererseits sind Herzklappenvitien oft die Ursache von (valvulärem) Vorhofflimmern. Ein vermehrtes Auftreten eines Vorhofflimmerns assoziiert mit einer Aortenklappeninsuffizienz oder -stenose ließ sich in unserer Analyse nicht beobachten ($p = 0,258$). Die Literatur gibt ebenfalls keinen Unterschied an (111).

5.2.3 Intraoperative Parameter

Die Prävalenz einer bikuspiden Aortenklappe in unserem Patientenkollektiv (18%) ist vergleichbar mit der Literatur (23%) (123). Jedoch war in unserer Studie eine bikuspidale Konfiguration bei AI-Patienten häufiger vorzufinden (AI: 33% vs. AS: 17%). In unserer Analyse zeigte sich im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,75$).

Die Bypass-Zeit (88 ± 33 min.) und die Aorta-Abklemmzeit (gesamt: 61 ± 20 min.) waren im Vergleich mit der Literatur deutlich kürzer (126). Annähernde Zeiten konnten nur *Ashikmina et al. (2011)* (8) erreichen.

Bei isoliertem Aortenklappenersatz ließ sich in der Subgruppenanalyse eine signifikant kürzere Aorta-Abklemmzeit in der AI-Gruppe beobachten (41 vs. 49 min., $p = 0,001$). Demgegenüber zeigte sich in der Arbeit von *Rothenburger et al. (2003)* eine signifikant kürzere Abklemmzeit der Aorta in der AS-Gruppe (48 min.) als in der AI-Gruppe (62 min., $p < 0,05$) (98). Möglicherweise spielt hier, wie eingangs erwähnt, der Standort Homburg als Referenzzentrum bei Aortenklappeninsuffizienz eine wichtige Rolle.

Etwa jeder sechste Patient erhielt eine gerüstfreie Bioprothese (16%). Signifikant häufiger war dies der Fall bei Patienten mit einer Aortenklappeninsuffizienz (AI: 36%, AS: 5%, $p < 0,001$). Die Ursache für eine Aortenklappeninsuffizienz ist häufig eine Dilatation der Aortenwurzel, die eine Implantation einer stentfreien Aortenwurzel-Bioprothese (z.B. Medtronic Freestyle®) notwendig macht (92). Der Anspruch einer Bioprothese ohne Stent ist die Nachbildung eines physiologischen Blutflusses mit geringeren Druckgradienten über der implantierten Klappe. Gestentete Klappen können aufgrund ihrer obstruktiven Natur zu einem unphysiologischen Flussmuster mit einem Restgradienten führen (10). Dieser Gradient könnte einen Einfluss auf das linksventrikuläre Remodelling und folglich auf das klinische Outcome mit erhöhter Sterblichkeit haben (39, 46, 109).

Der häufigste begleitende Eingriff, zusätzlich zum Aortenklappenersatz, war eine koronare Bypass-Operation (40%). Ähnlich Prozentwerte finden sich auch in der Literatur mit 35-52% (8, 51, 123). Dieser Eingriff wurde signifikant häufiger in der AS-Gruppe durchgeführt, sowohl in der Literatur (123) als auch in unserer Studie (AI: 28%, AS: 47%, $p = 0,002$). Einer Studie zufolge haben mehr als 70% der über 70-jährigen Patienten mit einer Aortenklappenstenose eine manifeste koronare Herzkrankheit (52). Dieses Phänomen ist möglicherweise durch die gemeinsamen, atherogenen Risikofaktoren zu begründen (113).

Die operative Sanierung eines Mitralklappenitiums wurde bei 14% der Patienten durchgeführt, bevorzugt wurde eine Rekonstruktion der insuffizienten Klappe (MKR: 92%, MKE: 8%). In der Subgruppenanalyse zeigte sich eine Mitralklappeninsuffizienz signifikant häufiger bei einer bestehenden Aortenklappeninsuffizienz (26% vs. 6%, $p < 0,001$). In der Literatur wird beschrieben, dass eine chronische Aortenklappeninsuffizienz in bis zu 25% der Fälle mit einer relevanten Mitralklappeninsuffizienz einhergeht und diese die Mortalität erhöht (84). Prädisponierende Faktoren waren eine linksventrikuläre Dilatation, eine pulmonale Hypertonie und Vorhofflimmern. Die Durchführung eines Klappenersatzes bei schwerer

Aortenklappeninsuffizienz und gleichzeitiger Mitralklappenrekonstruktion ist mit einem besseren Überleben nach zehn Jahren (ca. 65%) im Vergleich zum Mitralklappenersatz (ca. 52%) oder keiner Sanierung (ca. 20%) verbunden (84, 128).

Eine dilatierte Aorta ascendens wurde bei 26% der Patienten chirurgisch ersetzt. Eine bikuspidale Aortenklappe gilt als Risikofaktor für das Auftreten eines Ascendens-Aneurysmas. Signifikant häufiger erfolgte ein Ascendens-Ersatz bei AI-Patienten (AI: 43%, AS: 15%, $p < 0,001$), da sich eine Erkrankung der Aorta ascendens als einer der häufigsten Ursachen für eine Aortenklappeninsuffizienz darstellen kann (92, 120).

5.2.4 Früh-postoperative Parameter

Die Krankenhaussterblichkeit in unserer Studie (4,2%) war vergleichbar mit der Literatur (4-5,8%) (8, 51, 81). Ein signifikanter Unterschied zwischen der AI- und AS-Gruppe bestand nicht (3,7% vs. 4,5%, $p = 1$). Interessanterweise findet sich in einer anderen Studie eine höhere Krankenhaussterblichkeit bei Patienten mit einer Aortenklappeninsuffizienz (AI: 4,7%, AS: 2,6%) (111). Die erhöhten Komplikationen in der AI-Gruppe sollen diese Signifikanz erklären.

Die Ergebnisse des 30-Tage-Überleben waren ähnlich in der Literatur zu finden, sowohl in der Betrachtung der gesamten Patientenkohorte als auch im Vergleich der Subgruppen (81, 122).

Die Dauer des stationären Aufenthaltes nach Aortenklappenersatz des älteren Patienten variiert in anderen Studien zwischen 10-15 Tagen (8, 100, 126). Im Schnitt beträgt die Liegedauer auf der Intensivstation drei Tage und die Dauer der maschinellen Beatmung 28 Stunden (8). Unsere Werte sind damit vergleichbar, einen Unterschied zwischen den Gruppen wurde nicht beobachtet. *Rothenburger et. al (98)* wiesen einen kürzeren Krankenhausaufenthalt bei AS-Patienten nach (AI: 17 Tage, AS: 13 Tage, $p < 0,02$). Hierbei ist hervorzuheben, dass nur Patienten mit einer schweren linksventrikulären Dysfunktion eingeschlossen wurden und diese bei AI-Patienten als ein Prädiktor für ein schlechtes spätes Überleben diskutiert wird (29). Möglicherweise verzögert auch dieser Pathomechanismus den postoperativen Verlauf.

Das Auftreten von intraventrikulären Überleitungsstörungen im Rahmen des chirurgischen Aortenklappenersatzes wird häufig als vorübergehende Episode angesehen. Meist weisen diese Patienten eine temporäre Sinusknotendysfunktion oder Schenkelblock auf. Es wird jedoch

berichtet, dass 3,0-11,8% der Patienten eine permanente Implantation eines Schrittmachers benötigen (71). Denn postoperative Überleitungsstörungen können mit einem erhöhten Risiko eines plötzlichen Herztodes verbunden sein (56). Der AV-Block mit ca. 7% nach konventionellem Aortenklappenersatz stellt eine häufigere Ursache für eine permanente Implantation dar (102). In unserer Studie erhielten 3,5% der Patienten einen Schrittmacher, im Gruppenvergleich ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (AI: 1,9%, AS: 4,5%, $p = 0,33$). In 2,8% aller Operationen war ein AV-Block III° die Indikation. Die Inzidenz eines AV-Blockes hängt dabei maßgeblich vom Operateur und der Implantationstechnik ab.

Definitionsgemäß ist ein Schlaganfall ein neu aufgetretenes, permanentes neurologisches Defizit. Das früh-postoperative Auftreten eines Schlaganfalles lag in unserer Studie bei 2,4%. Nach chirurgischem Aortenklappenersatz variiert dieser Wert zwischen 1,9-4,0% (34, 51, 81, 111). Patienten aus der AI-Gruppe waren signifikant häufiger betroffen (AI: 5,6%, AS: 0,6%, $p = 0,012$). Diese Signifikanz findet sich auch in der Literatur (111). Erklärbar ist dies dadurch, dass sich hohe Schlaganfall-Raten v.a. nach kombinierter Aorten-/Mitralklappenchirurgie zeigen (34). Patienten mit einer Aortenklappeninsuffizienz erhielten auch in unserer Studie vermehrt einen Mitralklappeneingriff (AI: 26%, AS: 6%, $p < 0,001$).

Eine Rethorakotomie bei postoperativ aufgetretener Blutung war bei 20 (7%) Patienten notwendig, und somit vergleichbar mit den Werten der Literatur von 4,2-12% (8, 51, 100, 126).

5.2.5 Überleben

Das Überleben nach biologischem Aortenklappenersatz des älteren Patienten lag in unserer Studie nach einem Jahr bei 92%, nach fünf Jahren bei 80% und nach zehn Jahren bei 61%. In der Literatur werden ähnliche Werte angegeben (51, 61, 100, 126). Die Lebenserwartung nach biologischen Aortenklappenersatz des älteren Patienten ist dabei vergleichbar mit der Normalbevölkerung (50, 51). Diese wäre bei einem 75-jährigen Patienten nicht wesentlich kürzer (9,8 Jahre vs. 10,2 Jahre).

Eine statistische Signifikanz zwischen AI- und AS-Patienten findet sich in unserer Studie nicht, dennoch zeigt das Fünf-Jahres-Überleben eine Tendenz zur Signifikanz mit einem besseren Überleben in der AS-Gruppe (73% vs. 84% $p = 0,066$). Diese Entwicklung bildet sich im Laufe des Follow-Ups zurück. Die Literaturrecherche ergab, dass eine präoperative Aortenklappeninsuffizienz möglicherweise ein Prädiktor für eine erhöhte postoperativen Mortalität ist (1, 61, 65, 98, 122). Diese wird bis zum fünften postoperativen Jahr beobachtet, bis die Überlebenskurven dann parallel verlaufen (65). Als wahrscheinliche Assoziation gilt dabei eine linksventrikuläre Dysfunktion zum Zeitpunkt der Operation, welche klinisch lange inapparent sein kann. In unserer Studie waren ca. 80% der AI-Gruppe mindestens im NYHA-Stadium III als Zeichen einer Herzinsuffizienz. Und es gibt Hinweise, dass ein Klappenersatz bei Aortenklappeninsuffizienz nur mit einer geringen Verbesserung der linksventrikulären Funktion einhergeht (98). Auch die Beobachtung, dass postoperative Schlaganfälle vermehrt Patienten mit Klappenersatz bei Aortenklappeninsuffizienz betreffen, kann mit einem verringerten Langzeitüberleben verbunden sein (111).

Das Überleben bei isoliertem Aortenklappenersatz betrug etwa 95%, 85% bzw. 59% (nach einem, fünf und zehn Jahren) und unterscheidet sich nicht signifikant vom Überleben bei Patienten mit zusätzlichen Eingriffen (90%, 78%, 63%, $p = 0,399$). Eine koronare Bypass-Operation war dabei der häufigste begleitende Eingriff (40%). Dieser konnte nicht als Prädiktor für ein reduziertes Überleben bei Patienten mit Aortenklappenersatz identifiziert werden (116, 126).

Ferner verglichen wir das Überleben bei gerüstfreien (stentless) und gestenteten Klappenprothesen unabhängig des Klappenvitiums miteinander. Gerüstfreie Klappen wurden entwickelt, um eine größere Klappenöffnungsfläche zu gewährleisten mit der Folge einer verbesserten Hämodynamik und Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie. Es zeigte sich, dass jüngere Patienten mit gerüstfreien Klappen einen Überlebensvorteil haben. In einer klinischen Studie

von *Del Rizzo et. al (1999)* lag die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 82% zu 68% (28). Bei älteren Patienten jenseits des 70. Lebensjahres scheint der Aortenklappenersatz mit einer gestenteten oder gerüstfreien Bioprothese gleichermaßen wirksam zu sein (14). Dies spiegelt sich auch in unserer Analyse wider, das Überleben war nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,548$).

5.2.6 Reoperation

In unserer Studie wurden vier Patienten (1,4%) reoperiert, die Indikation war in jeweils zwei Fällen eine Endokarditis bzw. paravalvuläre Leckage. Die Freiheit von einer Reoperation nach zehn Jahren lag bei 98,3%. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der AI- und AS-Gruppe ($p = 0,662$).

Ähnliche Werte bei chirurgischem Aortenklappenersatz des älteren Patienten finden sich in der Literatur (8, 39, 117). Die Rate für eine Reoperation nach biologischem Aortenklappenersatz liegt bei 0,5% nach einem Jahr, 1% nach fünf Jahren und 2,8% nach zehn Jahren (62).

Die geringe Reoperationsrate nach biologischem Aortenklappenersatz bei älteren Patienten wird in der Metaanalyse und Mikrosimulation von *Huygens et al. (2019)* hervorgehoben. Es besteht ein Risiko von 0,6% pro Jahr (51). Aufgrund degenerativer Prozesse der biologischen Klappen stellt das strukturelle Klappenversagen die häufigste Ursache einer Reoperation dar (110). Die Rate des strukturellen Klappenversagens wird auf 0,42% pro Jahr beziffert (51). Diese Prozesse sind altersabhängig. Je älter das Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation, desto geringer das Risiko für Klappenversagen (51). Zudem wurde beobachtet, dass die Rate von Klappenversagen nach zehn Jahren rapide ansteigt (38). Nach 15 Jahren zeigen mind. 26% der unter 65-Jährigen ein biologisches Klappenversagen (45, 48). Bei den über 70-jährigen Patienten hingegen ist nach zehn Jahren ein Klappenversagen nahezu nicht existent (8, 100). In unserer selektierten Patientenkohorte wurde im Follow-Up kein strukturelles Klappenversagen beobachtet.

Eine erweiterte Nachuntersuchung der reoperierten Patienten führten wir nicht durch, dennoch zeigt sich, dass eine Reoperation bei älteren Patienten mit einer akzeptablen Mortalität und Morbidität durchgeführt werden kann (69). Darüber hinaus stehen katheterbasierte Verfahren (Valve-in-Valve TAVI) zur Verfügung.

5.2.7 Klappenassoziierte Komplikationen

Die Freiheit von klappenassoziierten Komplikationen war in unserer Studie nach zehn Jahren bei 87,9%. Bereits vor mehr als 40 Jahren wurde eine Freiheit nach fünf Jahren von 83% berichtet (39). Eine aktuellere, japanische Studie beschreibt eine geringe Inzidenz nach acht Jahren (81).

Ein strukturelles Klappenversagen wurde, wie eingangs erwähnt, nicht beobachtet.

Eine Prothesenendokarditis hatten etwas mehr als 2% der Patienten. Das Risiko ist in den ersten drei postoperativen Monaten erhöht und liegt bei etwa 1% pro Jahr (45). Bei über 70-jährigen Patienten wird eine fünfjährige Freiheit einer Endokarditis von 97% beschrieben (39).

Der Vorteil von Bioprothesen ist die fehlende Notwendigkeit einer lebenslangen Antikoagulation. Das lebenslange Risiko einer Blutung nach Aortenklappenersatz des älteren Patienten ist laut Metaanalyse 7% (0,75% pro Jahr) und die Rate von Thrombembolien bei 1,8% pro Jahr (51).

Ein Schlaganfall war die häufigste Komplikation im Rahmen unseres Follow-Ups (3,1%). Ähnliches findet sich auch in der Literatur (4,2%) (24). Häufiger beobachteten wir dies in der AI-Gruppe (6,5% vs. 1,1%). Eine Studie aus New York beschäftigte sich mit der Inzidenz und dem Outcome eines Schlaganfalles nach Herzklappenoperation (34). In mehr als einem Drittel der Fälle wurde die Aortenklappe (mit-) ersetzt. Nach isoliertem Aortenklappenersatz lag die Schlaganfall-Rate bei 2,1%. Die höchste Rate wurde bei Patienten beobachtet, die zusätzlich einen Mitralklappenersatz erhielten (5,4%). Patienten mit Schlaganfall hatten auch eine prolongierte Bypass- und Aorta-Abklemmzeit. Auch in unserer Studie wurde in der AI-Gruppe die Mitralklappe signifikant häufiger mitversorgt. Betont wird dennoch, dass eine bestimmte Klappenpathologie die Inzidenz eines Schlaganfalles nicht beeinflusst (34).

Möglicherweise kann das häufigere Auftreten eines postoperativen Schlaganfalles als nicht-kardiale Ursache, neben der diskutierten linksventrikulären Dysfunktion als kardiale Ursache, die (tendenzielle) Übersterblichkeit bei Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz erklären. Denn ein Schlaganfall nach Klappenchirurgie ist assoziiert mit einem erniedrigten Überleben (34). Auch eine statistisch signifikant geringere Freiheit aller klappenassoziierten Komplikationen in der AI-Gruppe kann hier eine Rolle spielen ($p = 0,045$).

5.3 Diskussion der Methodik

Diese Studie ist eine retrospektive Analyse. Die Datenerhebung erfolgte hauptsächlich durch Krankenakten und den durchgeführten Befragungen. Eine gewissenhafte Dokumentation der prä-, intra- und postoperativen Parameter wurde vorausgesetzt, mögliche Verzerrung sind jedoch nicht auszuschließen.

Aufgrund des Studiendesigns sind die gezogenen Schlussfolgerungen mit eingeschränkter Aussagekraft zu werten. Eine Kausalität kann nur von randomisierten, kontrollierten und prospektiven Studien erbracht werden.

Weiterhin ist zu erwähnen, dass ein selektiertes Patientengut beobachtet wurde. Anhand der Ein- und Ausschlusskriterien wurden nur Patienten älter als das 70. Lebensjahr eingeschlossen. Diese Patienten erhielten eine biologischen Klappenersatz bei Aortenklappenstenose oder -insuffizienz. Ein kombiniertes Aortenklappenvitium wurden nicht berücksichtigt.

Es gibt keine Studie, die sich explizit mit dem Vergleich des Klappenersatzes zwischen einer Aortenklappenstenose und -insuffizienz befasst. Der Fokus unserer Literaturrecherche lag v.a. auf dem Aortenklappenersatz des älteren Patienten. Eine direkte Vergleichbarkeit ist aufgrund teilweise unterschiedlicher Patientencharakteristika (Alter, Komorbiditäten, Klappenprothese, ...) nicht gegeben.

Eine Besonderheit dieser Studie war es, dass ausschließlich Patienten eingeschlossen wurden, bei welchen der erfahrenste Operateur in dieser Klinik selbst operiert/assistiert hat. Einerseits schmälert dies den Studienumfang, andererseits wurde eine hohe und konstante Qualität der Operation gewährleistet.

5.4 Fazit

In den letzten Jahren hat sich, neben dem chirurgischen Aortenklappenersatz als Goldstandard, das interventionelle Verfahren (TAVI) als Alternative bei hochgradiger Aortenklappenstenose etabliert. In den aktuellen ESC-Leitlinien wird eine TAVI ab einem Alter von 75 Jahren empfohlen (Klasse I A) (120). Für jüngere Patienten ist der chirurgische Aortenklappenersatz die empfohlene Standardtherapie. Die US-amerikanischen Leitlinien der AHA/ACC gehen sogar einen Schritt weiter, so wird die Altersgrenze niedriger gesetzt: Ab einem Alter von 65 Jahren bis 80 Jahren sollte die Wahl zwischen TAVI und OP im Heart Team getroffen werden (49). Möglicherweise ist dieser Trend auch hierzulande zu erwarten.

Vor allem in Hinblick dieser Entwicklung konnte in unserer Untersuchung gezeigt werden, dass der chirurgische Aortenklappenersatz mittels Bioprothese bei älteren Patienten jenseits des 70. Lebensjahr mit einem guten Überleben einhergeht. Reoperationen sind in den seltensten Fällen notwendig. Auch die Wahrscheinlichkeit für klappenassoziierte Komplikationen sind gering. So zeigt sich, dass insbesondere ein strukturelles Klappenversagen in dieser Patientenkohorte nicht existent ist. Die Anzahl an Endokarditiden, Thromboembolien oder Blutungskomplikationen zeigt sich erfreulich niedrig.

Einen prognostischen und statistisch signifikanten Einfluss des operierten Klappenvitiums auf das Überleben ließ sich bei älteren Patienten nicht beobachten. Auch hinsichtlich der Reoperationsrate ergab sich kein Unterschied. Das häufigere Auftreten von klappenassoziierten Komplikationen bei Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz ist möglicherweise auf die signifikant häufigere Mitversorgung der Mitralklappe zurückzuführen.

Die Ergebnisse der erhobenen Studie sind grundsätzlich nicht neu. Sie belegen jedoch die hohe Qualität und Langzeithaltbarkeit des chirurgischen Klappenersatzes bei älteren Patienten. Somit kann diese Studie als Benchmark für zukünftige Studien, die sich mit dem chirurgischen/interventionellem Klappenersatz bei Aortenklappenstenose/-insuffizienz befassen, genutzt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Abdelnoor M, Nitter-Hauge S, Trettli S. Relative survival of patients after heart valve replacement. *Eur Heart J*. 1990 Jan;11(1):23-8.
2. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J Jr, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK; U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014 May 8;370(19):1790-8.
3. Aicher D, Kuniyama T, Abou Issa O, Brittner B, Gräber S, Schäfers HJ. Valve configuration determines long-term results after repair of the bicuspid aortic valve. *Circulation*. 2011 Jan 18;123(2):178-85.
4. Aicher D, Bewarner M, Kindermann M, Abdul-Khalique H, Schäfers HJ. Aortic valve function after bicuspidization of the unicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg*. 2013 May;95(5):1545-50.
5. Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL, Takkenberg JJ, David TE, Butchart EG, Adams DH, Shahian DM, Hagl S, Mayer JE, Lytle BW; STS; AATS; EACTS. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *Ann Thorac Surg*. 2008 Apr;85(4):1490-5.
6. Anderson RH. Understanding the structure of the unicuspid and unicommissural aortic valve. *J Heart Valve Dis*. 2003 Nov;12(6):670-3.
7. Angelini A, Ho SY, Anderson RH, Devine WA, Zuberbuhler JR, Becker AE, Davies MJ. The morphology of the normal aortic valve as compared with the aortic valve having two leaflets. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989 Sep;98(3):362-7.
8. Ashikhmina EA, Schaff HV, Dearani JA, Sundt TM 3rd, Suri RM, Park SJ, Burkhart HM, Li Z, Daly RC. Aortic valve replacement in the elderly: determinants of late outcome. *Circulation*. 2011 Aug 30;124(9):1070-8.
9. Bach DS, Siao D, Girard SE, Duvernoy C, McCallister BD Jr, Gualano SK. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009 Nov;2(6):533-9.
10. Barratt-Boyes BG, Christie GW. What is the best bioprosthetic operation for the small aortic root?: allograft, autograft, porcine, pericardial? Stented or unstented? *J Card Surg*. 1994 Mar;9(2 Suppl):158-64.
11. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Jung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2739-2791.
12. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Blaßfeld D, Böning A. German Heart Surgery Report 2021: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2022 Aug;70(5):362-376.
13. Bouhout I, Stevens LM, Mazine A, Poirier N, Cartier R, Demers P, El-Hamamsy I. Long-term outcomes after elective isolated mechanical aortic valve replacement in young adults. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Oct;148(4):1341-1346.e1.
14. Bové T, Van Belleghem Y, François K, Caes F, Van Overbeke H, Van Nooten G. Stentless and stented aortic valve replacement in elderly patients: Factors affecting midterm clinical and hemodynamical outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Nov;30(5):706-13.
15. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994 Feb;89(2):635-41.
16. Carabello BA. Aortic regurgitation. A lesion with similarities to both aortic stenosis and mitral regurgitation. *Circulation*. 1990 Sep;82(3):1051-3.
17. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009 Mar 14;373(9667):956-66.

18. Chakos A, Wilson-Smith A, Arora S, Nguyen TC, Dhoble A, Tarantini G, Thielmann M, Vavalle JP, Wendt D, Yan TD, Tian DH. Long term outcomes of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a systematic review of 5-year survival and beyond. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017 Sep;6(5):432-443.
19. Charitos EI, Sievers HH. Anatomy of the aortic root: implications for valve-sparing surgery. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013 Jan;2(1):53-6.
20. Cohn LH, Allred EN, DiSesa VJ, Sawtelle K, Shemin RJ, Collins JJ Jr. Early and late risk of aortic valve replacement. A 12 year concomitant comparison of the porcine bioprosthetic and tilting disc prosthetic aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984 Nov;88(5 Pt 1):695-705.
21. Contreras V, Sheinbaum R, Tran S, Zaki J, Moise O. Aortic Regurgitation in Acute Type A Dissection. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018 Apr;32(2):e50-e51.
22. Cortés CM, Casabé JH, Favalaro RR, Raffaelli H, Dulbecco E, Abud J, Salmo F, Riesco M, Seijo M, Guevara E. Insuficiencia aórtica aguda por endocarditis infecciosa [Acute aortic regurgitation due to infective endocarditis]. *Medicina (B Aires).* 2017;77(5):373-381.
23. Cosgrove DM, Rosenkranz ER, Hendren WG, Bartlett JC, Stewart WJ. Valvuloplasty for aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991 Oct;102(4):571-6; discussion 576-7.
24. Craver JM, Weintraub WS, Jones EL, Guyton RA, Hatcher CR Jr. Predictors of mortality, complications, and length of stay in aortic valve replacement for aortic stenosis. *Circulation.* 1988 Sep;78(3 Pt 2):l85-90.
25. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation.* 2002 Dec 10;106(24):3006-8.
26. Dagum P, Green GR, Nistal FJ, Daughters GT, Timek TA, Foppiano LE, Bolger AF, Ingels NB Jr, Miller DC. Deformational dynamics of the aortic root: modes and physiologic determinants. *Circulation.* 1999 Nov 9;100(19 Suppl):II54-62.
27. Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, Mügge A, Schäfers HJ, Flachskampf FA. Klappenvitien im Erwachsenenalter [Aortic stenosis]. *Clin Res Cardiol.* 2006 Nov;95(11):620-41. German.
28. Del Rizzo DF, Abdoh A, Cartier P, Doty D, Westaby S. The effect of prosthetic valve type on survival after aortic valve surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1999 Oct;11(4 Suppl 1):1-8.
29. Duarte IG, Murphy CO, Kosinski AS, Jones EL, Craver JM, Gott JP, Guyton RA. Late survival after valve operation in patients with left ventricular dysfunction. *Ann Thorac Surg.* 1997 Oct;64(4):1089-95.
30. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. *Circulation.* 1999 Apr 13;99(14):1851-7.
31. Etnel JRG, Grashuis P, Huygens SA, Pekbay B, Papageorgiou G, Helbing WA, Roos-Hesselink JW, Bogers AJJC, Mokhles MM, Takkenberg JJM. The Ross Procedure: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Microsimulation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2018 Dec;11(12):e004748.
32. Etnel JRG, Huygens SA, Grashuis P, Pekbay B, Papageorgiou G, Roos Hesselink JW, Bogers AJJC, Takkenberg JJM. Bioprosthetic Aortic Valve Replacement in Nonelderly Adults: A Systematic Review, Meta-Analysis, Microsimulation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019 Feb;12(2):e005481.
33. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart.* 2013 Mar;99(6):396-400.
34. Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Bronster D, Adams DH. Incidence, imaging analysis, and early and late outcomes of stroke after cardiac valve operation. *Am J Cardiol.* 2008 May 15;101(10):1472-8.
35. Fishbein GA, Fishbein MC. Pathology of the Aortic Valve: Aortic Valve Stenosis/Aortic Regurgitation. *Curr Cardiol Rep.* 2019 Jul 5;21(8):81.
36. Flachskampf A (2017). *Kursbuch Echokardiografie* (6. Aufl.). Thieme.
37. Flint N, Wunderlich NC, Shmueli H, Ben-Zekry S, Siegel RJ, Beigel R. Aortic Regurgitation. *Curr Cardiol Rep.* 2019 Jun 3;21(7):65.
38. Foroutan F, Guyatt GH, O'Brien K, Bain E, Stein M, Bhagra S, Sit D, Kamran R, Chang Y, Devji T, Mir H, Manja V, Schofield T, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Bagur R, Otto CM, Vandvik PO. Prognosis after surgical

- replacement with a bioprosthetic aortic valve in patients with severe symptomatic aortic stenosis: systematic review of observational studies. *BMJ*. 2016 Sep 28;354:i5065.
39. Galloway AC, Colvin SB, Grossi EA, Baumann FG, Sabban YP, Esposito R, Ribakove GH, Culliford AT, Slater JN, Glassman E, et al. Ten-year experience with aortic valve replacement in 482 patients 70 years of age or older: operative risk and long-term results. *Ann Thorac Surg*. 1990 Jan;49(1):84-91; discussion 91-3.
 40. Généreux P, Stone GW, O'Gara PT, Marquis-Gravel G, Redfors B, Giustino G, Pibarot P, Bax JJ, Bonow RO, Leon MB. Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 17;67(19):2263-2288.
 41. Gnyaneshwar R, Kumar RK, Balakrishnan KR. Dynamic analysis of the aortic valve using a finite element model. *Ann Thorac Surg*. 2002 Apr;73(4):1122-9.
 42. Gogbashian A, Sedrakyan A, Treasure T. EuroSCORE: a systematic review of international performance. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 May;25(5):695-700.
 43. Goldberg SH, Halperin JL. Aortic regurgitation: disease progression and management. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008 May;5(5):269-79.
 44. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, Lingala B, Patrick WL, Fischbein MP, Woo YJ. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1847-1857.
 45. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. 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*. 2000 Oct;36(4):1152-8.
 46. He GW, Grunkemeier GL, Gately HL, Furnary AP, Starr A. Up to thirty-year survival after aortic valve replacement in the small aortic root. *Ann Thorac Surg*. 1995 May;59(5):1056-62.
 47. Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RL, Pibarot P, Mack MJ, Takkenberg JJ, Bogers AJ, Kappetein AP. The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. *Eur Heart J*. 2012 Jun;33(12):1518-29.
 48. Head SJ, Çelik M, Kappetein AP. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017 Jul 21;38(28):2183-2191.
 49. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e895-e1032.
 50. Hernandez-Vaquero D, Diaz R, Alperi A, Almendarez MG, Escalera A, Cubero-Gallego H, Avanzas P, Moris C, Pascual I. Life expectancy of patients undergoing surgical aortic valve replacement compared with that of the general population. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020 Mar 1;30(3):394-399.
 51. Huygens SA, Etnel JRG, Hanif M, Bekkers JA, Bogers AJC, Rutten-van Mölken MPMH, Takkenberg JJM. Bioprosthetic aortic valve replacement in elderly patients: Meta-analysis and microsimulation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 Jun;157(6):2189-2197.e14.
 52. Iung B. Interface between valve disease and ischaemic heart disease. *Heart*. 2000 Sep;84(3):347-52.
 53. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003 Jul;24(13):1231-43.
 54. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol*. 2014 Sep;30(9):962-70.
 55. Jamieson WR, Ling H, Burr LH, Fradet GJ, Miyagishima RT, Janusz MT, Lichtenstein SV. Carpentier-Edwards supraannular porcine bioprosthesis evaluation over 15 years. *Ann Thorac Surg*. 1998 Dec;66(6 Suppl):S49-52.
 56. Jensen G, Sigurd B. Atrioventricular block in aortic insufficiency. Mechanism, ECG features and clinical consequences. *Acta Med Scand*. 1972 Nov;192(5):391-4.

57. Kasper D (2005). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (16: Aufl.). McGraw-Hill, Medical Pub. Division.
58. Khelil N, Sleilaty G, Palladino M, Fouda M, Escande R, Debauchez M, Di Centa I, Lansac E. Surgical anatomy of the aortic annulus: landmarks for external annuloplasty in aortic valve repair. *Ann Thorac Surg.* 2015 Apr;99(4):1220-6.
59. Klieverik LM, Takkenberg JJ, Bekkers JA, Roos-Hesselink JW, Witsenburg M, Bogers AJ. The Ross operation: a Trojan horse? *Eur Heart J.* 2007 Aug;28(16):1993-2000.
60. Korteland NM, Etnel JRG, Arabkhani B, Mokhles MM, Mohamad A, Roos-Hesselink JW, Bogers AJC, Takkenberg JJM. Mechanical aortic valve replacement in non-elderly adults: meta-analysis and microsimulation. *Eur Heart J.* 2017 Dec 1;38(45):3370-3377.
61. Kvidal P, Bergström R, Hörte LG, Ståhle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Mar 1;35(3):747-56.
62. Kytö V, Myllykangas ME, Sipilä J, Niiranen TJ, Rautava P, Gunn J. Long-term Outcomes of Mechanical Vs Biologic Aortic Valve Prosthesis in Patients Older Than 70 Years. *Ann Thorac Surg.* 2019 Nov;108(5):1354-1360.
63. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010 Oct 21;363(17):1597-607.
64. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Alu MC, Madhavan MV, Chau KH, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Blanke P, Leipsic JA, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Herrmann HC, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Lu M, Webb JG, Smith CR, Pibarot P; PARTNER 3 Investigators. Outcomes 2 Years After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Low Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Mar 9;77(9):1149-1161.
65. Lindblom D, Lindblom U, Qvist J, Lundström H. Long-term relative survival rates after heart valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 1990 Mar 1;15(3):566-73.
66. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Jung B, Lancellotti P, Otto CM, Pibarot P. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Mar 3;2:16006.
67. Ludman PF. UK TAVI registry. *Heart.* 2019 Mar;105(Suppl 2):s2-s5.
68. Lund O, Nielsen SL, Arildsen H, Ilkjaer LB, Pilegaard HK. Standard aortic St. Jude valve at 18 years: performance profile and determinants of outcome. *Ann Thorac Surg.* 2000 May;69(5):1459-65.
69. Maganti M, Rao V, Armstrong S, Feindel CM, Scully HE, David TE. Redo valvular surgery in elderly patients. *Ann Thorac Surg.* 2009 Feb;87(2):521-5.
70. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, Yoon SH, Trento A, Svensson LG, Herrmann HC, Szeto WY, Miller DC, Satler L, Cohen DJ, Dewey TM, Babaliaros V, Williams MR, Kereiakes DJ, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Brown DL, Fearon WF, Russo MJ, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Rogers E, Xu K, Wheeler J, Alu MC, Smith CR, Leon MB; PARTNER 2 Investigators. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med.* 2020 Jan 29;382(9):799-809.
71. Matthews IG, Fazal IA, Bates MG, Turley AJ. In patients undergoing aortic valve replacement, what factors predict the requirement for permanent pacemaker implantation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011 Mar;12(3):475-9.
72. Michaud GF, Stevenson WG. Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2021 Jan 28;384(4):353-361.
73. Milano A, Guglielmi C, De Carlo M, Di Gregorio O, Borzoni G, Verunelli F, Bortolotti U. Valve-related complications in elderly patients with biological and mechanical aortic valves. *Ann Thorac Surg.* 1998 Dec;66(6 Suppl):S82-7.
74. Mills P, Leech G, Davies M, Leathan A. The natural history of a non-stenotic bicuspid aortic valve. *Br Heart J.* 1978 Sep;40(9):951-7.
75. Mookadam F, Thota VR, Garcia-Lopez AM, Emani UR, Alharthi MS, Zamorano J, Khandheria BK. Unicuspid aortic valve in adults: a systematic review. *J Heart Valve Dis.* 2010 Jan;19(1):79-85.

76. Najafi H, Dye WS, Javid H, Hunter JA, Goldin MD, Serry C. Aortic insufficiency secondary to aortic root aneurysm or dissection. *Arch Surg.* 1975 Nov;110(11):1401-7.
77. Nistri S, Sorbo MD, Marin M, Palisi M, Scognamiglio R, Thiene G. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart.* 1999 Jul;82(1):19-22.
78. Nkomo VT, Enriquez-Sarano M, Ammass NM, Melton LJ 3rd, Bailey KR, Desjardins V, Horn RA, Tajik AJ. Bicuspid aortic valve associated with aortic dilatation: a community-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Feb 1;23(2):351-6.
79. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006 Sep 16;368(9540):1005-11.
80. Novaro GM, Mishra M, Griffin BP. Incidence and echocardiographic features of congenital unicuspid aortic valve in an adult population. *J Heart Valve Dis.* 2003 Nov;12(6):674-8.
81. Okamoto Y, Yamamoto K, Yoshii S. Early and Late Outcomes of Aortic Valve Replacement Using Bioprosthetic Versus Mechanical Valve in Elderly Patients: A Propensity Analysis. *J Card Surg.* 2016 Apr;31(4):195-202.
82. Oxenham H, Bloomfield P, Wheatley DJ, Lee RJ, Cunningham J, Prescott RJ, Miller HC. Twenty year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. *Heart.* 2003 Jul;89(7):715-21.
83. Pai RG, Kapoor N, Bansal RC, Varadarajan P. Malignant natural history of asymptomatic severe aortic stenosis: benefit of aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2006 Dec;82(6):2116-22.
84. Pai RG, Varadarajan P. Prognostic implications of mitral regurgitation in patients with severe aortic regurgitation. *Circulation.* 2010 Sep 14;122(11 Suppl):S43-7.
85. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, Barnes ME, Tajik AJ. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation.* 2005 Jun 21;111(24):3290-5.
86. Pibarot P, Dumesnil JG. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Oct;36(4):1131-41.
87. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL 3rd, Forrest JK, Tchétché D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ; Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019 May 2;380(18):1706-1715.
88. Prasongsukarn K, Jamieson WR, Lichtenstein SV. Performance of bioprostheses and mechanical prostheses in age group 61-70 years. *J Heart Valve Dis.* 2005 Jul;14(4):501-8, 510-1; discussion 509.
89. Puvimanasinghe JP, Takkenberg JJ, Edwards MB, Eijkemans MJ, Steyerberg EW, Van Herwerden LA, Taylor KM, Grunkemeier GL, Habbema JD, Bogers AJ. Comparison of outcomes after aortic valve replacement with a mechanical valve or a bioprosthesis using microsimulation. *Heart.* 2004 Oct;90(10):1172-8.
90. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2009 Oct 1;104(7):972-7.
91. Repossini A, Rambaldini M, Lucchetti V, Da Col U, Cesari F, Mignosa C, Picano E, Glauber M. Early clinical and haemodynamic results after aortic valve replacement with the Freedom SOLO bioprosthesis (experience of Italian multicenter study). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 May;41(5):1104-10.
92. Roberts WC, Ko JM, Moore TR, Jones WH 3rd. Causes of pure aortic regurgitation in patients having isolated aortic valve replacement at a single US tertiary hospital (1993 to 2005). *Circulation.* 2006 Aug 1;114(5):422-9.
93. Roman MJ, Devereux RB, Niles NW, Hochreiter C, Kligfield P, Sato N, Spitzer MC, Borer JS. Aortic root dilatation as a cause of isolated, severe aortic regurgitation. Prevalence, clinical and echocardiographic patterns, and relation to left ventricular hypertrophy and function. *Ann Intern Med.* 1987 Jun;106(6):800-7.
94. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2000 Aug 31;343(9):611-7.

95. Ross DN. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet*. 1967 Nov 4;2(7523):956-8.
96. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968 Jul;38(1 Suppl):61-7.
97. Ross J Jr. Afterload mismatch in aortic and mitral valve disease: implications for surgical therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1985 Apr;5(4):811-26.
98. Rothenburger M, Drebber K, Tjan TD, Schmidt C, Schmid C, Wichter T, Scheld HH, Deiwick M. Aortic valve replacement for aortic regurgitation and stenosis, in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 May;23(5):703-9; discussion 709.
99. Rubboli A, Becattini C, Verheugt FW. Incidence, clinical impact and risk of bleeding during oral anticoagulation therapy. *World J Cardiol*. 2011 Nov 26;3(11):351-8.
100. Salazar E, Torres J, Barragán R, López M, Lasses LA. Aortic valve replacement in patients 70 years and older. *Clin Cardiol*. 2004 Oct;27(10):565-70.
101. Schäfers HJ (2011). *Klinische Grundlagen der Herz- und Thoraxchirurgie (4. Aufl.)*. ABW-Wissenschaftsverlagsgesellschaft.
102. Schurr UP, Berli J, Berdajs D, Häusler A, Dzemali O, Emmert M, Seifert B, Genoni M. Incidence and risk factors for pacemaker implantation following aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 Nov;11(5):556-60.
103. Sharabiani MT, Fiorentino F, Angelini GD, Patel NN. Long-term survival after surgical aortic valve replacement among patients over 65 years of age. *Open Heart*. 2016 Mar 25;3(1):e000338.
104. Siddiqui RF, Abraham JR, Butany J. Bioprosthetic heart valves: modes of failure. *Histopathology*. 2009 Aug;55(2):135-44.
105. Sievers HH et al. Die Ross-Operation – eine Therapieoption bei Aortenklappenerkrankungen: Ergebnisse des Deutschen Ross-Registers. *Dtsch Arztebl* 2005; 102: A 2090–2097 [Heft 30].
106. Sievers HH, Hemmer W, Beyersdorf F, Moritz A, Moosdorf R, Lichtenberg A, Misfeld M, Charitos EI; Working Group for Aortic Valve Surgery of German Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery. The everyday used nomenclature of the aortic root components: the tower of Babel? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Mar;41(3):478-82.
107. Silver MA, Roberts WC. Detailed anatomy of the normally functioning aortic valve in hearts of normal and increased weight. *Am J Cardiol*. 1985 Feb 1;55(4):454-61.
108. Singh A, Steadman CD, McCann GP. Advances in the understanding of the pathophysiology and management of aortic stenosis: role of novel imaging techniques. *Can J Cardiol*. 2014 Sep;30(9):994-1003
109. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1999 Mar 15;83(6):897-902.
110. Smedira NG, Blackstone EH, Roselli EE, Laffey CC, Cosgrove DM. Are allografts the biologic valve of choice for aortic valve replacement in nonelderly patients? Comparison of explantation for structural valve deterioration of allograft and pericardial prostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Mar;131(3):558-564.e4.
111. Stachon P, Kaier K, Heidt T, Bothe W, Zirlik A, Zehender M, Bode C, von Zur Mühlen C. Nationwide outcomes of aortic valve replacement for pure aortic regurgitation in Germany 2008-2015. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020 Mar 1;95(4):810-816.
112. Stanger O (2020). *Kompendium der modernen Herzchirurgie beim Erwachsenen (1. Aufl.)*. Springer.
113. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study*. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Mar 1;29(3):630-4.
114. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etori F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antonucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011 Jan 25;123(3):299-308.
115. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kawase Y, Izumi C, Miyake M, Mitsuoka H, Kato M, Hirano Y, Matsuda S, Nagao K, Inada T, Murakami T, Takeuchi Y, Yamane K,

- Toyofuku M, Ishii M, Minamino-Muta E, Kato T, Inoko M, Ikeda T, Komasa A, Ishii K, Hotta K, Higashitani N, Kato Y, Inuzuka Y, Maeda C, Jinnai T, Morikami Y, Sakata R, Kimura T; CURRENT AS Registry Investigators. Initial Surgical Versus Conservative Strategies in Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec 29;66(25):2827-2838.
116. Thulin LI, Sjögren JL. Aortic valve replacement with and without concomitant coronary artery bypass surgery in the elderly: risk factors related to long-term survival. *Croat Med J*. 2000 Dec;41(4):406-9.
117. Tseng EE, Lee CA, Cameron DE, Stuart RS, Greene PS, Sussman MS, Watkins L, Gardner TJ, Baumgartner WA. Aortic valve replacement in the elderly. Risk factors and long-term results. *Ann Surg*. 1997 Jun;225(6):793-802; discussion 802-4.
118. United Nations New York. World Population Prospects 2019 – Highlights (2019)
119. United Nations New York. World Population Prospects: The 2015 Revision (2015)
120. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 12;43(7):561-632.
121. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2006 Dec;82(6):2111-5.
122. Verheul HA, van den Brink RB, Bouma BJ, Hoedemaker G, Moulijn AC, Dekker E, Bossuyt P, Dunning AJ. Analysis of risk factors for excess mortality after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Nov 1;26(5):1280-6.
123. Vollema EM, Singh GK, Prihadi EA, Regeer MV, Ewe SH, Ng ACT, Mertens BJA, Klautz RJM, Ajmone Marsan N, Bax JJ, Delgado V. Time course of left ventricular remodelling and mechanics after aortic valve surgery: aortic stenosis vs. aortic regurgitation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Oct 1;20(10):1105-1111.
124. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart*. 2000 Jan;83(1):81-5.
125. Yacoub MH, Takkenberg JJ. Will heart valve tissue engineering change the world? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005 Feb;2(2):60-1.
126. Yamane K, Hirose H, Youdelman BA, Bogar LJ, Diehl JT. Conventional aortic valve replacement for elderly patients in the current era. *Circ J*. 2011;75(11):2692-8.
127. Yamashita MH, Ye J, Jamieson WR, Cheung A, Lichtenstein SV. Conventional aortic valve replacement remains a safe option in patients aged > or = 70 years: a 20-year experience. *J Heart Valve Dis*. 2012 Mar;21(2):148-55.
128. Yang LT, Enriquez-Sarano M, Scott CG, Padang R, Maalouf JF, Pellikka PA, Michelena HI. Concomitant Mitral Regurgitation in Patients With Chronic Aortic Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jul 21;76(3):233-246.
129. Yazici M, Soydinç S, Davutoğlu V, Akdemir I, Dinçkal MH. Large ascending aortic aneurysm and severe aortic regurgitation in a 7-year-old child with Marfan syndrome and a review of the literature. Marfan syndrome in childhood. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2004 Aug;20(4):263-7.
130. Ziemer G (2010). *Herzchirurgie - Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen* (3. Aufl.). Springer

7 Anhang

Abbildungen:

Abbildung 1: Normale Konfiguration der Aortenklappe; Matsushima S, Karliova I, Schäfers HJ. Geometry of cusp and root determines aortic valve function. Indian J Thorac Cardiovasc Surg. 2020 Jan;36(Suppl 1):64-70.

Abbildung 2: Sicht auf eine konventionelle Bioprothese in Aortenposition; Schäfers HJ (2011). Klinische Grundlagen der Herz- und Thoraxchirurgie (4. Aufl.). ABW-Wissenschaftsverlagsgesellschaft.

Abbildung 3: Überleben nach AKE bei über 70-jährigen Patienten

Abbildung 4: Überleben nach AKE bei AI vs. AS

Abbildung 5: Überleben nach isoliertem vs. kombiniertem AKE

Abbildung 6: Überleben nach isoliertem AKE bei AI vs. AS

Abbildung 7: Überleben nach AKE mit kombinierten kardialen Eingriffen bei AI vs. AS

Abbildung 8: Überleben nach AKE mit gerüstfreien vs. gestenteten Prothesen

Abbildung 9: Freiheit von Reoperation nach AKE bei über 70-jährigen Patienten

Abbildung 10: Freiheit von Reoperation nach AKE bei AI vs. AS

Abbildung 11: Freiheit von klappenassoziierten Komplikationen nach AKE bei über 70-jährigen Patienten

Abbildung 12: Freiheit von klappenassoziierten Komplikationen nach AKE bei AI vs. AS

Tabellen:

Tabelle 1: Präoperative Parameter

Tabelle 2: Intraoperative Parameter

Tabelle 3: Früh-postoperative Parameter

Tabelle 4: Vergleich der präoperativen Parameter

Tabelle 5: Vergleich der intraoperativen Parameter

Tabelle 6: Vergleich der Kombinationseingriffe

Tabelle 7: Vergleich der früh-postoperativen Parameter (I)

Tabelle 8: Vergleich der früh-postoperativen Parameter (II)

Tabelle 9: Gruppenvergleich Überleben nach 1, 5, 10 Jahren

Tabelle 10: Todesursache

Tabelle 11: Häufigkeit von klappenassoziierten Komplikationen

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während dieser Doktorarbeit unterstützt haben. Insbesondere gilt mein Dank den folgenden Personen, ohne deren Hilfe die Anfertigung niemals zustande gekommen wären:

An erster Stelle, und mögen mir andere verzeihen, muss mein Doktorvater Herr Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schäfers genannt werden. Zu jeder Zeit war er für mich da, hat mich aufgebaut und mir immer geholfen, auch wenn es mal schwerere Phasen gegeben hat. Das habe ich nie als selbstverständlich angesehen. Herzlichen Dank.

Auch danke ich Frau Dr. med. Irem Karliova für die Betreuung. Insbesondere der konstruktive Austausch und die regelmäßigen Gespräche auf fachlicher und persönlicher Ebene waren stets eine große Hilfe. Namentlich möchte ich an dieser Stelle noch Herrn Frank Theisohn nennen, den ich immer zu Rate ziehen konnte.

Meinen Brüdern und meinen Eltern möchte ich ganz besonders herzlich danken für die aufmerksame, motivierende und vielseitige Unterstützung während dem Verfassen dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums. Ihnen ist diese Dissertation gewidmet.

Abschließend gilt mein Dank allen Freunden und Studienkollegen, die mich auch in schwierigen Zeiten unterstützt und immer wieder aufgeheitert haben.

9 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.