

Diplomarbeit

**Stentless sutureless Bioprothesen
Thrombozytopenie nach Implantation der Perceval S[®]**

eingereicht von

Emina Dudakovic

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an

der Klinischen Abteilung für Herzchirurgie,

Universitätsklinik für Chirurgie

unter der Anleitung von

Univ.Prof. Dr. Igor Knez, MBA

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 02.09.2019

Emina Dudakovic eh

Zusammenfassung

Hintergrund: Nach dem prothetischen Aortenklappenersatz mit der nahtlosen Perceval S[®] Bioprothese der Firma LivaNova-Sorin wurde eine postoperative Thrombozytopenie gefolgt von einer langsamen Wiederherstellung der Thrombozytenwerte festgestellt. Die Klinische Abteilung für Herzchirurgie der Universitätsklinik für Chirurgie am LKH Graz-Universitätsklinikum wollte die Ursachen für eine Thrombozytopenie nach einem biologischen Aortenklappenersatz untersuchen und prüfen, ob eine Thrombozytopenie einen zusätzlichen Effekt auf die Erhöhung von postoperativen Blutungen oder Komplikationen hat.

Methodik: Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS, wobei es sich um eine erstellte Studienpopulation handelte, bestehend aus 235 Patienten und Patientinnen, die zwischen 2012 und 2018 an der Klinischen Abteilung für Herzchirurgie des LKH Univ. Klinikum Graz einen isolierten prothetischen Aortenklappenersatz mit der Perceval S[®] Bioprothese erhielten. Mittels deskriptiver Statistik wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und Spannweiten (Range) berechnet.

Resultate: In unserer Studie hatten 207 (88,09%) von 235 Patienten und Patientinnen präoperativ einen Thrombozytenwert im physiologischen Bereich. 22 Patienten und Patientinnen (9,36%) zeigten einen unspezifisch niedrigen Thrombozytenwert, 0,42% wiesen eine milde Thrombozytopenie auf, sowie 0,42% eine moderate Thrombozytopenie. Am dritten postoperativen Tag war nur bei 18 Patienten und Patientinnen (7,66%) der Thrombozytenwert im physiologischen Bereich. Des Weiteren war bei 105 Patienten und Patientinnen (44,68%) der Thrombozytenwert unter $100 \times 10^3/\mu\text{l}$, sowie bei 61 Patienten und Patientinnen (25,96%) ein Thrombozytenwert unter $60 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Bis zur Entlassung kam es bei 170 Patienten und Patientinnen (72,34%) zu einem signifikanten Anstieg auf standardnormale Thrombozytenwerte.

Konklusion: Die Implantation von nahtlosen Perceval S[®] Bioprothesen war mit einem signifikanten postoperativen Abfall der Thrombozytenzahl verbunden, mit langsamer Erholung und distinkten Anforderungen von Thrombozyten- und Erythrozyten-Transfusionen, jedoch war die Mortalität und Morbidität der Patienten und Patientinnen nicht beeinflusst.

Abstract

Background: After aortic valve replacement with the sutureless bioprosthesis Perceval S[®] by LivaNova-Sorin a postoperative thrombocytopenia with a sluggish recovery of platelet count was noticed. The Department of Cardiac Surgery of the University Hospital Graz wanted to investigate the causes of thrombocytopenia after a biological aortic valve replacement and to examine whether thrombocytopenia has an additional effect on increasing postoperative bleeding or complications.

Methods: Statistical analyses with SPSS of a created study population consisting of 235 patients who received an isolated aortic valve replacement with the bioprosthesis Perceval S[®] at the Department of Cardiac Surgery of the University Hospital Graz between 2012 and 2018.

Results: In our study, 207 (88.09%) of 235 patients preoperatively had a platelet level in the physiological range. Twenty-two patients (9.36%) had a nonspecifically low platelet count and one patient with mild thrombocytopenia, as well as a patient with moderate thrombocytopenia.

On the third postoperative day, only 18 patients (7.66%) had a platelet level in the physiological range. Furthermore, in 105 patients (44.68%) the platelet value was below $100 \times 10^3 / \mu\text{l}$ and in 61 patients (25.96%) a platelet value below $60 \times 10^3 / \mu\text{l}$. Until discharge, 170 patients (72.34%) had a significant increase of the platelet counts.

Conclusion: The Implantation of sutureless Perceval S[®] bioprostheses was associated with a significant postoperative decrease in platelet count, with slow recovery and distinctive requirements of platelet and erythrocyte transfusions, but patient mortality and morbidity were unaffected.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	ii
Abstract	iii
Inhaltsverzeichnis	iv
Glossar und Abkürzungen	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	vii
1 Einleitung	1
1.1 Pathophysiologie der Aortenstenose	2
1.2 Pathophysiologie der Aorteninsuffizienz	4
1.3 Entwicklung der Herzklappenprothesen	5
1.4 Chirurgie der Aortenklappe	6
1.4.1 Indikation	6
1.4.2 Wahl der Herzklappenprothese	6
1.4.3 Präoperative Untersuchung und Vorbereitung	7
1.4.4 Zugangswege zum Herzen	8
1.4.5 Operativer Verlauf	9
1.5 Thrombozyten	11
1.6 Thrombozytopenie	11
1.7 Fragestellung und Zielsetzung	14
2 Material und Methoden	15
2.1 Klappendesign	15
2.1.1 Perceval S®	15
2.1.2 Operatives Management und Implantationstechnik	17
2.2 Studiendesign	24
2.3 Datenanalyse	25
2.3.1 Statistische Parameter	25
2.4 Statistische Auswertung	29
3 Ergebnisse-Resultate	30
3.1 Studienpopulation	30
3.2 Intraoperativ erhobene Daten	35
3.2.1 Hämatokrit	37
3.2.2 Thrombozyten	42
3.3 Postoperativer Verlauf	48
3.3.1 Morbidität und Komplikationen	49
3.4.2 Funnelplot und VLAD-Analysen	50
4 Diskussion	52
5 Literaturverzeichnis	62
Anhang	66

Glossar und Abkürzungen

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADP	Adenosindiphosphat
AKE	Aortenklappenersatz
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
EF	Ejection Fraction
EKG	Elektrokardiographie
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
HIT	Heparin induzierte Thrombozytopenie
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HNO	Hals-Nasen-Ohr
ICU	Intensive Care Unit
INR	International Normalized Ratio
ITP	Immunthrombozytopenie
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LDL	Low Density Lipoprotein
LV	Linksventrikulär
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
max.	maximal
min.	minimal
NYHA	New York Health Association
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TPO	Thrombopoietin
VLAD	Variable Life Adjusted Display
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Perceval S [®] Bioprothese	15
Abbildung 2 Perceval S [®] Bioprothese-intraoperativ	16
Abbildung 3 Kardiopulmonaler Bypass (Aorta und Atrial/Caval).....	17
Abbildung 4 Bestimmung der korrekten Klappengröße	18
Abbildung 5 Zusammenfaltung der Perceval S [®] Bioprothese	19
Abbildung 6 Platzierung der drei Führungsnähte	20
Abbildung 7 Heruntergleiten der Prothese in die richtige Annulusposition	21
Abbildung 8 Entriegelungsschraube	21
Abbildung 9 Ballonkatheter zur Optimierung des Kontaktbereichs.....	22
Abbildung 10 Ballonkatheter	22
Abbildung 11 Sondierung der Koronarostien.....	23
Abbildung 12 Verschuß der Aortotomie.....	23
Abbildung 13 Anzahl der implantierten Perceval S [®] Prothesen	35
Abbildung 14 Hämatokritwerte präoperativ und im postoperativen Verlauf.....	37
Abbildung 15 Thrombozytenzahlen präoperativ und im postoperativen Verlauf.....	42
Abbildung 16 Thrombozytenzahl der Studienpopulation im Verlauf (a)	43
Abbildung 17 Thrombozytenzahl der Studienpopulation im Verlauf (b).....	44
Abbildung 18 Thrombozytenzahl der Studienpopulation im Verlauf (c)	45
Abbildung 19 Funnelplot und VLAD für den logistischen EuroSCORE	50
Abbildung 20 Funnelplot und VLAD für den EuroSCORE II.....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Graduierung des Schweregrades der Aortenstenose	3
Tabelle 2	Indikationen für eine chirurgische Therapie der Aorteninsuffizienz	5
Tabelle 3	Ätiologie der Thrombozytopenie	12
Tabelle 4	Studienpopulation.....	29
Tabelle 5	EuroSCORE II.....	29
Tabelle 6	Vorerkrankungen/Komorbiditäten (a)	30
Tabelle 7	Vorerkrankungen/Komorbiditäten (b)	31
Tabelle 8	Präoperative Laborwerte.....	32
Tabelle 9	Art des Vitiums	32
Tabelle 10	Liste der Medikamente der letzten zwei Wochen vor der Operation.....	33
Tabelle 11	NYHA (New York Heart Association) Klassifikation.....	33
Tabelle 12	Operativer Status und Zugangsweg	34
Tabelle 13	Anzahl und Durchmesser der implantierten Perceval S [®] Prothesen	34
Tabelle 14	Intraoperative Daten	35
Tabelle 15	Chirurgischer Zugangsweg und Kanülierungsstelle.....	35
Tabelle 16	Hämatokritwerte präoperativ und im postoperativen Verlauf	36
Tabelle 17	Hämatokritwert Frauen	37
Tabelle 18	Hämatokritwert Männer.....	37
Tabelle 19	Intraoperativ verabreichte Blutprodukte.....	38
Tabelle 20	Verabreichte Blutprodukte an der ICU (a).....	39
Tabelle 21	Verabreichte Blutprodukte an der ICU (b)	40
Tabelle 22	Thrombozytenzahl präoperativ und im postoperativen Verlauf	41
Tabelle 23	Thrombozytenzahl für die jeweiligen Tage (a)	45
Tabelle 24	Thrombozytenzahl für die jeweiligen Tage (b).....	46
Tabelle 25	Entlassungsstatus.....	47
Tabelle 26	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	47
Tabelle 27	Postoperative Komplikationen	48
Tabelle 28	Gesamtübersicht der Ergebnisse	49

Einleitung

Im Jahr 2017 wurden laut der Deutschen Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie insgesamt 101,728 kardiochirurgische Eingriffe durchgeführt, davon 34,394 isolierte Klappeneingriffe (einschließlich 12,965 katheterbasierter Verfahren), wobei Xenografts weitaus häufiger zum Einsatz kamen als mechanischen Prothesen.(1)

In den industrialisierten Ländern ist auf Grund des zunehmenden Alters der Patienten und Patientinnen die Prävalenz von Herzklappenerkrankungen gestiegen. Ein chirurgischer Aortenklappenersatz ist seit langem die endgültige Therapie bei der Behandlung von Patienten und Patientinnen mit schwerer Aortenklappenstenose. In Anbetracht der zunehmenden Zahl von Komorbiditäten und des zunehmenden Alters von Patienten und Patientinnen werden immer mehr biologische Klappenimplantate verwendet, welche den Vorteil mit sich bringen keine Antikoagulationstherapie zu benötigen. Bei älteren Patienten und Patientinnen mit höherem Operationsrisiko ist das Konzept der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) eine anerkannte Alternative, da jedoch verkalkte Aortenklappen hierbei nicht entfernt werden, bleiben paravalvuläre Lecks bei dieser Technik ein wichtiges Thema. Zudem besteht auch ein erhöhtes Risiko für Komplikationen, wie Arrhythmien, Myokardinfarkte, Schlaganfälle und weitere vaskuläre Komplikationen. Die nahtlosen biologischen Aortenklappenprothesen wurden entwickelt um verkalkte und stenosierte Aortenklappen schnell und einfach zu ersetzen. Da diese Klappen nicht im klassischen Sinne eingenäht werden müssen, erscheinen sie leicht zu implantieren und haben das Potential, die Aortenklammzeiten und die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine deutlich zu verringern, was bei älteren Patienten und Patientinnen mit komorbiden Erkrankungen von großem Vorteil sein kann. Ein häufig aufgetretenes Phänomen nach biologischen Aortenklappenersatz ist der postoperative Abfall der Thrombozyten. Die wirklichen Gründe dafür wurden bis dato äußerst kontrovers diskutiert und erscheinen noch im „wissenschaftlichen Nebel“.(2)

1.1 Pathophysiologie der Aortenstenose

Die Aortenstenose ist der am häufigsten vorkommende erworbene Herzklappenfehler bei Erwachsenen, mit einer Prävalenz von 2-7% bei über 65-jährigen.(3)

Bei der Aortenstenose handelt es sich um eine Verengung der Aortenklappe unterschiedlicher Genese, am häufigsten beruht diese auf einer degenerativen Verkalkung der Aortenklappe, welche zur zunehmenden Unbeweglichkeit der Klappensegel führt. Des Weiteren gibt es kongenitale Formen der Aortenstenose (bikuspide Aortenklappe), oder erworbene Formen, die als Folge des rheumatischen Fiebers resultieren können.(4)

Im jüngeren Lebensalter tritt am häufigsten die kongenitale Form der Aortenstenose auf, bei welcher eine, zwei oder drei Taschenklappen vorliegen können, diese kann mit anderen Herzmalformationen einhergehen.(5)

Hauptverantwortlich für die Verengung der Aortenklappe bei Erwachsenen sind degenerative Prozessen ähnlich der Atherosklerose, mit kalkhaltigen Ablagerungen in den Klappensegeln, welche zur Einengung des Lumens führen. Zu Risikofaktoren, die ebenso mit der Entstehung und dem Fortschreiten von kalkhaltigen Ablagerungen an den Klappensegeln in Verbindung gebracht werden, zählen: LDL-Cholesterin, Lipoprotein a, Diabetes mellitus, Nikotin, chronische Nierenerkrankungen und das metabolische Syndrom. Etwa 30% der über 65-jährigen weisen eine atherosklerotische Aortenklappe auf. Die rheumatische Erkrankung der Klappensegel kann zu einer Kommissuralfusion führen, wodurch die Klappe bikuspidal erscheint. Dieser Zustand macht die Klappensegel anfälliger für Traumata und führt zur Fibrose und Verkalkung der Klappe, welche im weiteren Verlauf zur einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusses führt.(4)

Mittlerweile wird die Aortenstenose, als Folge einer rheumatischen Erkrankung, im klinischen Alltag seltener angetroffen, da in den industrialisierten Ländern das rheumatische Fieber durch die antibiotische Therapie der Streptokokkeninfektion sehr selten geworden ist.(5)

Durch die Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes entsteht ein pathologischer Druckgradient zwischen den linken Ventrikel und der Aorta, welcher zur konzentrischen

linksventrikulären Hypertrophie führt. In weiterer Folge kommt es zu einer erhöhten linksventrikulären Wandspannung und damit zur Reduktion der systolischen Auswurfraction. (4)

Klinischen Zeichen wie Synkopen und Schwindelgefühl treten häufig im kompensierten Stadium auf. Bei weiterer Zunahme der Stenose kommt es zu pectanginösen Beschwerden, Dyspnoe, sowie Leistungsminderung im dekompenzierten Stadium.(5)

Mittels der Echokardiographie wird die Morphologie der Aortenklappe, die Klappenöffnungsfläche, die maximale Flussgeschwindigkeit, sowie der mittlere systolische Druckgradient beurteilt. Anhand dieser Werte wird die Aortenstenose in drei Grade eingestuft: leicht, mittelgradig und schwer.(5)

Tabelle 1 zeigt einen Überblick.

Grad	Normal	Leicht	Mittel	Schwer
Mittlerer systolischer Druckgradient	2–4 mmHg	<25 mmHg	25–40 mmHg	>40 mmHg
Klappenöffnungsfläche	3–4 cm ²	1,5–2 cm ²	1,0–1,5 cm ²	<1,0 cm ²
max. Flussgeschwindigkeit	<2,6 m/s	2,6–2,9 m/s	3,0–4,0 m/s	>4,0 m/s

Tabelle 1: Graduierung des Schweregrades der Aortenstenose (6)

Asymptomatische Patienten und Patientinnen mit kalzifizierter Aortenklappe und schwerer Obstruktion sollten regelmäßigen klinischen und echokardiographischen Verlaufskontrollen unterzogen werden. Bei einer stenosebedingten Einschränkung der linksventrikulären Funktion ist ein chirurgischer Eingriff angezeigt. Die asymptomatische Phase der Aortenstenose kann bei einigen Patienten und Patientinnen auch länger andauern, wobei die Abnahme der Klappenöffnungsfläche im weiteren Verlauf der Aortenstenose stark variiert. Die Indikation zur operativen Korrektur ist bei Patienten und Patientinnen mit schwerer symptomatischer Aortenstenose (Klappenfläche <1 cm²), einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion (EF <50%), bei einer aneurysmatischen Aortenwurzel oder einer Erweiterung der Aorta Ascendens (Durchmesser > 5,5 cm) gegeben.(4)

1.2 Pathophysiologie der Aorteninsuffizienz

Die Aorteninsuffizienz definiert sich als die Schlussunfähigkeit der Aortenklappe, hierbei kommt es während der Diastole zum Rückstrom von Blut aus der Aorta in den linken Ventrikel. Die Aorteninsuffizienz kann als akute Erkrankung nach bakterieller Endokarditis, Traumata oder einer Aortendissektion erfolgen, oder in chronischer Form als Folge einer angeborenen bikuspiden Herzklappe, aortoannulären Ektasie, oder etwa nach degenerativen oder infektiösen Prozessen auftreten. In beiden Fällen kommt es durch den Blutrückfluss in den linken Ventrikel zur einer Volumenbelastung, welche in Folge zur einer exzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels führt. Der enddiastolische Druck nimmt zunächst nicht ab, somit kann das Herzzeitvolumen noch erhalten werden. Dadurch können betroffene Patienten und Patientinnen lange asymptomatisch bleiben. Im weiteren Verlauf führt die Linksherzhypertrophie zu einem erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf und einer Erniedrigung des Perfusionsdrucks der Koronararterien, dadurch kommt es zu einer Minderversorgung des Herzmuskels, welche sich mit pectanginöser Symptomatik äußert. In weiterer Folge kommt es zur Abnahme des enddiastolischen Druckes sowie zur Zunahme des enddiastolischen Volumens. Diese zwei Faktoren führen zu folgenden Symptomen: Belastungsdyspnoe, Palpitationen, pulssynchrones Kopfnicken, verminderte Leistungsfähigkeit, Schwindelgefühl bis hin zu Synkopen.(7)

Mittels der Echokardiographie werden die Morphologie der Aortenklappe, die proximale Jetbreite, die Dopplerhalbwegszeit des Regurgitationssignals und des diastolischen Blutrückflusses in die Aorta beurteilt. Anhand dieser Werte wird die Aorteninsuffizienz in drei Grade eingestuft: leichte, mittelschwere und schwere Aorteninsuffizienz. (8)

Der Verlauf der Aorteninsuffizienz zeichnet sich durch eine lange asymptomatische Phase aus. Bei asymptomatischen Patienten und Patientinnen erfolgt die Therapie konservativ, es sollten jedoch regelmäßige klinische und echokardiographische Verlaufskontrollen durchgeführt werden. Bei hochgradiger bzw. symptomatischer Aorteninsuffizienz ist die Prognose ungünstiger und die Einschränkung der Pumpfunktion sollte durch einen operativen Klappenersatz behandelt werden.(7)

Tabelle 2 zeigt einen Überblick.

Chirurgische Therapie bei:	symptomatischen Patienten und Patientinnen \geq NYHA 2 und/oder Angina pectoris
	asymptomatischen Patienten und Patientinnen mit einer LVEF über 50%
	asymptomatischen Patienten und Patientinnen a) mit einer LVEF über 50% und LVEDD $>$ 70 mm b) LVEDD $>$ 50 mm

Tabelle 2: Indikationen für eine chirurgische Therapie der Aorteninsuffizienz (7)

1.3 Entwicklung der Herzklappenprothesen

Die erste künstliche Herzklappe wurde 1952 vom amerikanischen Chirurgen Charles A. Hufnagel entwickelt. Die Implantation erfolgte in den proximalen Anteil der Aorta descendens, um den Blutrückfluss bei Aorteninsuffizienz zu verhindern. 1967 entwickelte Edwards eine ähnlich aufgebaute Klappe welche als Mitralklappenersatz verwendet wurde.(9)

In den 1960er Jahren entwickelte Magovern eine nahtlose Kugelklappenprothese aus Titan, welche bis in die 1980er Jahre als Klappenersatz diente.(10)

Im Zuge der technischen Entwicklung und Verbesserung wurden die früher verwendeten Kugeln im Gerüst der künstlichen Herzklappen durch eine bewegliche Scheibe ersetzt, wie dies beispielsweise bei der Björk-Shiley und Medtronic-Hall einflügeligen Klappenprothese, sowie bei der St. Jude Medical Doppelflügelprothese der Fall war.(9)

In den sechziger Jahren wurden Homografts als erste biologische, gerüstfreie Klappenprothesen verwendet.(11)

Im Jahr 1971 entwickelte Lonescu-Shiley eine biologische Klappenprothese aus Rinderperikard, welche zur leichteren Implantation auf einem Titan-Stent angebracht wurde.(9)

Seit den frühen neunziger Jahren werden biologische gerüstfreie Klappenprothesen verwendet. Diese zeichnen sich durch verbesserte Hämodynamik und Haltbarkeit aus.(11)

1.4 Chirurgie der Aortenklappe

1.4.1 Indikation

Die Indikation zur operativen Korrektur ist bei Patienten und Patientinnen mit schwerer symptomatischer Aortenstenose (Klappenfläche $<1 \text{ cm}^2$) und einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion (EF $<50\%$), und denjenigen mit einer aneurysmatischen Aortenwurzel oder einer Erweiterung der Aorta ascendens (Durchmesser $> 5,5 \text{ cm}$) gegeben. Auch bei schwerer asymptomatischer Aortenstenose mit reduzierter Pumpfunktion (EF $< 50 \%$) und rascher Progredienz stellt sich die Indikation zu einem chirurgischen Eingriff. (4)

Bei der Aorteninsuffizienz ist ebenso die Indikation zum operativen Eingriff gegeben.

Bei hochgradiger symptomatischer Aorteninsuffizienz ist die Prognose ungünstiger und die Einschränkung der Pumpfunktion sollte durch einen operativen Klappenersatz behandelt werden, aber auch bei hochgradiger asymptomatischer Aorteninsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion (EF $< 50 \%$), und bei der asymptomatischen Aorteninsuffizienz mit einer EF $>50\%$ aber einem enddiastolischen LV Durchmesser von $>70 \text{ mm}$ oder einen endsystolischer Durchmesser von $>50 \text{ mm}$. (3)

1.4.2 Wahl der Herzklappenprothese

Generell können zwei verschiedene Arten von Herzklappenprothesen unterschieden werden, mechanische, welche aus künstlichen Material hergestellt werden und biologische Klappen, die aus menschlichem (Allo- oder Homograft), oder tierischem Gewebe (Xenograft) bestehen. Eine weitere Möglichkeit des Aortenklappenersatzes, vorwiegend bei jüngeren Patienten und Patientinnen, ist die Ross-Operation, dabei wird die erkrankte Aortenklappe entfernt und durch die patienteneigene Pulmonalklappe ausgetauscht, woraufhin eine biologische Klappenprothese in Pulmonalklappen-Position implantiert wird. Ein Aortenklappenersatz durch einen Homograft wird bei Patienten und Patientinnen mit aktiver Klappenprothesen Endokarditis empfohlen. Die mechanischen und biologischen Herzklappenprothesen unterscheiden sich hinsichtlich der Haltbarkeit, Antikoagulation und Hämodynamik. Mechanische Klappenprothesen bestehen aus

künstlichem Material in verschiedenen Bauformen, etwa als Ball-, Scheiben- und Zweiflügelklappen und haben dadurch eine längere Haltbarkeit, erfordern jedoch eine lebenslange Antikoagulationstherapie. Diese werden in der Regel jüngeren Patienten und Patientinnen empfohlen. Die biologischen Klappenprothesen die aus tierischem Gewebe bestehen, werden in gerüsttragende und gerüstfreie unterteilt und benötigen keine Antikoagulation.(12)

Des Weiteren gibt es auch nahtlose biologische Aortenklappenprothesen, welche entwickelt wurden, um verkalkte und stenosierte Aortenklappen schnell und einfach zu ersetzen. Da diese Klappen nicht im klassischen Sinne eingenäht werden müssen, erscheinen sie leicht zu implantieren und haben das Potential, die Aortenklappenzeiten und die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine deutlich zu verringern, was bei älteren Patienten und Patientinnen mit komorbiden Erkrankungen von großem Vorteil sein kann. (2)

Die biologische Klappe hat eine kürzere Haltbarkeit wegen sklerotischer Degenerationen und wird in der Regel bei Patienten und Patientinnen ab dem 65. Lebensjahr bei denen keine Risikofaktoren für Thromboembolien bestehen und bei jüngeren Frauen mit Kinderwunsch empfohlen. Die Entscheidung welcher Klappenersatz zum Einsatz kommt hängt vom Alter und Geschlecht, sowie der Compliance in der Einnahme der erforderlichen Antikoagulation und sollte deswegen mit den Patienten/der Patientin gemeinsam entschieden werden.(12)

1.4.3 Präoperative Untersuchung und Vorbereitung

Nach Indikationsstellung müssen alle Patienten und Patientinnen, mit Ausnahme von Notfällen, welche aus Zeitgründen ohne die erforderlichen Voruntersuchungen operiert werden, vor einem elektiven chirurgischen Eingriff kardial untersucht werden. Diese Voruntersuchungen umfassen eine ausführliche Erhebung der genauen Krankengeschichte und die körperliche Untersuchung, sowie Blutuntersuchungen, um eine breite Palette von Körpersystemen zu bewerten (Nieren- und Leberfunktionstests, Gerinnung, Gesamtblutbild, Elektrolytkonzentrationen), ein EKG, eine Überprüfung des Zustands der Zähne, eine HNO-Untersuchung, Ausschluss von gastrointestinalen Blutungen um Blutungskomplikationen vorzubeugen, eine Echokardiographie und Herzkatheteruntersuchung zur Beurteilung der Herzkranzgefäße und Herzklappen, ein Ultraschall der Halsgefäße zur Evaluierung des Schlaganfallrisikos, eine

Lungenfunktionstestung, Thorax-Röntgen oder Thorax-CT um Thoraxkomorbiditäten zu beurteilen und den operativen Zugangsweg zu planen.(13)

Die Antikoagulation in der präoperativen Phase erfordert ein sehr differenziertes und häufig individualisiertes Vorgehen, um das Thromboembolie Risiko für die Patienten und Patientinnen möglichst gering zu halten. Die Thrombozytenaggregationshemmer sollten vor der Operation abgesetzt werden, wie zum Beispiel Clopidogrel, welches fünf Tage vor dem operativen Eingriff abgesetzt werden sollte. Jedoch kann die Gabe von Heparin und ASS bis zur Operation fortgesetzt werden. Des Weiteren müssen Vitamin K Antagonisten präoperativ abgesetzt werden und die Zeit bis zum operativen Eingriff mit Heparin oder niedermolekularem Heparin überbrückt werden. Bei Patienten und Patientinnen die unter laufender Antikoagulationstherapie stehen und notfallmäßig operiert werden müssen, besteht ein hohes Blutungsrisiko, weshalb diese Patienten und Patientinnen ein angepasstes Management mit Gerinnungsfaktoren, Thrombozytentransfusionen sowie Antifibrinolytika erfordern.(8)

1.4.4 Zugangswege zum Herzen

Der chirurgische Klappenersatz erfolgt in der Norm durch eine mediane Sternotomie, dadurch erreicht man eine sehr gute Darstellung des Herzens und der großen Blutgefäße. Nach der Eröffnung des Thorax wird der kardiopulmonale Bypass aktiviert, der vorübergehend die Durchblutung und Sauerstoffversorgung des Körpers während des herzchirurgischen Eingriffs übernimmt. Allerdings sind auch minimal-invasive Zugänge wie zum Beispiel eine obere Hemisternotomie oder eine rechtsanteriore Thorakotomie möglich und diese können derzeit in mehreren Herzzentren durchgeführt werden. Der chirurgische Schnitt ist kleiner als bei der medianen Sternotomie und erfolgt entweder zwischen den Rippen oder in der oberen Sternumhälfte. Im Vergleich zur medianen Sternotomie haben Patienten und Patientinnen nach minimal-invasiven Eingriffen manchmal weniger Schmerzen, einen kürzeren Krankenhausaufenthalt und eine schnellere Genesung. Bei schwer kranken Patienten und Patientinnen stehen zurzeit interventionelle Transkatheter-Aortenklappen-Implantations Techniken (TAVI) zur Verfügung, wobei diese durch das Einführen des Katheters und der Prothese, durch die Punktion der Arteria femoralis oder nach Anfertigung einer kleinen linksseitigen Thorakotomie direkt durch die Herzspitze, erfolgen können.(13)

1.4.5 Operativer Verlauf

Der Patient/die Patientin wird in Rückenlage positioniert, danach erfolgt die allgemeine Intubationsnarkose, anschließend wird das sterile Abwaschen und Abdecken des Operationsgebietes durchgeführt. Der Zugang zum Operationsgebiet erfolgt über eine mediane Längssternotomie, danach wird das Perikard geöffnet und mittels Perikardhochnähte an der Haut befestigt.

Nach der Heparinabgabe erfolgt die arterielle Kanülierung der Aorta Ascendens und die Venöse Kanülierung über den rechten Vorhof in die obere und untere Hohlvene. Es wird mit der extrakorporalen Zirkulation begonnen und eine systemische Kühlung des Körpers auf milde bis moderate Hypothermie (30-34°C) durchgeführt, dadurch wird der Sauerstoffverbrauch des Gewebes reduziert.

Bei minimal-invasiven Verfahren kann eine periphere Kanülierung der Arteria und Vena femoralis zum Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine erfolgen. Nach Reduktion des Flusses an der Herz-Lungen-Maschine wird die Aorta ascendens knapp aortal des Aortenbogens abgeklemmt. Durch eine Infusion von im Durchschnitt 1200 ml Blutkardioplegie nach Buckberg, über die Aortenwurzel, kommt das Herz zum Stillstand. Die Aorta ascendens wird quer ca. 3 cm kranial des Aortenklappenrings eröffnet. Zunächst werden die Aortenklappentaschen exzidiert, danach erfolgt die Reinigung des Aortenklappenbereichs und das Herz wird gespült um alle verkalkten Restpartikel zu entfernen. Des Weiteren wird der Aortenklappenring ausgemessen und die Klappenmarke bestimmt. Die Klappenprothese wird in die richtige Position gebracht. Es erfolgt ein Aufstechen auf die Prothese, Hinunterführen und Einknüpfen der Klappe.

Die nahtlosen Klappenmodelle werden mittels Führungsnähten in die richtige Position gebracht, danach in Abhängigkeit vom Klappenmodell, mittels einem Druckballon ausgefaltet. Danach werden die Koronarostien inspiziert, ob diese weit genug vom Klappenring entfernt sind und sondiert werden können.

Nun erfolgt der Verschluss der Aortotomie und zwar mit einer doppelten fortlaufenden Naht mit Widerlagernaht. Weiters primäres Entlüften über die Naht der Kanülierungsstelle der kardioplegischen Kanüle und Kopftieflage mit zusätzlichem Druck an den Karotiden. Danach erfolgt das Aufwärmen und sobald die Wirkung der kardioplegischen Lösung nachlässt beginnt das Herz zu schlagen. Nach dem Aufwärmen kommt es entweder zum Kammerflimmern oder zum Eintreten eines Sinusrhythmus. Falls das Herz flimmert, wird

eine Kardioversion durchgeführt. Epikardiale Schrittmacherlektroden werden atrial und ventrikulär angenäht.

Danach Abgehen von der Herz-Lungen-Maschine. Die venösen Kanülen werden dekanüliert und die Kanülierungsstelle mit einer zusätzlichen Naht gesichert. Zudem erfolgt ein Dekanülieren der arteriellen Kanüle und Sichern der Kanülierungsstelle mit zusätzlichen Wiederlagernähten. Bei allen Patienten und Patientinnen wird routinemäßig der Cell Saver, eine maschinelle Autotransfusion verwendet. Des Weiteren wird Protamin verabreicht und auf eine exakte Blutstillung geachtet.

Eine mediastinale und perikardiale Drainage und gegebenenfalls eine Thoraxsaugdrainage werden angelegt. Der Sternumverschluss erfolgt mittels Draht-Cerklagen. Danach wird ein schichtweiser Wundverschluss durchgeführt.

Nun erfolgt eine transösophageale Echokardiographie um die linksventrikuläre Funktion sowie die Lage der Klappenprothese zu überprüfen.

Der Patient/die Patientin wird danach an die Herzintensivstation transferiert und die nächsten Stunden beatmet. Nach der Operation werden die Wunden und Drainagen kontrolliert. Wenn der Patient/die Patientin hämodynamisch stabil und neurologische unauffällig ist, erfolgt die Extubation.

1.5 Thrombozyten

Thrombozyten sind kleine plättchenförmige kernlose Zellen des Blutes, die an der Blutgerinnung beteiligt sind. Die Entstehung erfolgt im Knochenmark aus Megakariozyten. Die normale Thrombozytenzahl beträgt 150.000–450.000 / μl . Mit einer durchschnittlichen Lebensdauer von 7-10 Tagen. In der Leber wird das Hormon Thrombopoietin (TPO) produziert, welches die Thrombozytenproduktion unterstützt. Wenn es zur Verringerung der Thrombozyten- und Megakaryozytenzahl kommt steigt der TPO-Spiegel und fördert die Thrombozytenproduktion. Etwa ein Drittel der Thrombozyten ist in der Milz vorhanden, und dieser Wert steigt direkt proportional zur Milzgröße. Die Thrombozyten zirkulieren im geringeren Ausmaß im Blutstrom der Gefäße. Ein normales Gefäßendothel verhindert die Entstehung einer Thrombose durch die Hemmung der Thrombozytenfunktion. Wenn eine Gefäßwand verletzt ist, werden die Hemmwirkungen bezwungen und Thrombozyten haften an der beschädigten Intimafläche (Thrombozytenadhäsion). Die Thrombozytenaktivierung wird auch durch Scherkräfte vermittelt, die durch den Blutfluss selbst ausgeübt werden, vorwiegend in Bereichen in denen die Gefäßwand erkrankt und das Endothel entzündet ist. Das Endothel hat eine antithrombotische Oberfläche, diese wird durch Beschädigung prothrombotisch, hemmt die Fibrinolyse und aktiviert die Thrombozyten. Die Thrombozytenadhäsion führt zur Erzeugung von intrazellulären Signalen und Aktivierung der Thrombozytenglykoproteinen, sodass das beschädigte Endothel verschlossen wird. Des Weiteren werden gerinnungsfördernde Stoffe freigesetzt. Die letzte Phase beinhaltet die Bildung von Fibrin, das durch Thrombin und Fibrinogen entsteht. Dadurch wird die Wunde verschlossen und die Gefäßwand ist wieder intakt.(4)

1.6 Thrombozytopenie

Als Thrombozytopenie wird die Verringerung der Thrombozytenzahl im Blut bezeichnet. Anhand der Thrombozytenzahl erfolgt die Einteilung in eine leichte (100.000 - 60.000 / μl), moderate (60.000 - 20.000 / μl) und schwere Thrombozytopenie (≤ 20.000 / μl).(14)

Die Thrombozytopenie entsteht als Folge einer Thrombozytenbildungsstörung (verminderter Knochenmarkproduktion) oder durch gesteigerten peripheren Abbau (z.B. durch Antikörper gegen Thrombozyten, bei mechanischen Schädigungen oder medikamenteninduziert). Bei der Thrombozytenbildungsstörung ist die Thrombozytenproduktion vermindert und die Megakaryozytenzahl im Knochenmarkspunktat reduziert. Während beim gesteigerten peripheren Abbau die Megakaryozytenzahl im Knochenmark erhöht ist.(4)

Die Tabelle 3 zeigt einen Überblick der möglichen Ursachen der Thrombozytopenie.

1) Thrombozytopenie durch Thrombozytenbildungsstörung:	<p>a) reduzierte Thrombozytose (kongenital oder erworben)</p> <p>b) ineffektive Produktion (Mangel an Vitamin B₁₂ oder Folsäure)</p>
2) Thrombozytopenie durch gesteigerten peripheren Abbau:	<p>a) Immunthrombozytopenie (ITP):</p> <ul style="list-style-type: none"> -primäre idiopathische immunthrombozytopenische (durch nicht bekannte Grundkrankheit) -sekundäre idiopathische immunthrombozytopenische (durch bekannte Grundkrankheit) -Medikamenteninduziert (z.B. HIT) -durch Alloantikörper gegen Blutplättchen (z.B. Post-transfusions-Thrombozytopenie) <p>b) durch andere Ursachen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Splenomegalie - Mechanische Schädigung durch künstliche Herzklappen oder künstliche Shunts (z.B. bei Dialysen) - Extrakorporale Zirkulation (Herz-Lungen-Maschine) durch Oberflächenkontakt
3) Kombination aus Thrombozytenbildungsstörung und gesteigerten peripheren Abbau	z.B. alkohol-toxische Leberzirrhose

Tabelle 3: Ätiologie der Thrombozytopenie (7)

Am wichtigsten für die Diagnose ist eine ausführliche Erhebung der genauen Krankengeschichte, die körperliche Untersuchung sowie das Labor. Was in weiterer Folge eine kausale oder symptomatische Therapie ermöglicht. Die Thrombozytopenie hat als Folge eine Beeinträchtigung der primären Hämostase und dies führt zum erhöhten Blutungsrisiko. Bei schwerer Thrombozytopenie entstehen petechiale Blutungen an der Haut und den Schleimhäuten.(7)

Laut Kizilay et al. (15) kann die Herz-Lungen-Maschine, welche bei herzchirurgischen Eingriffen zum Einsatz kommt, eine hämodilutionelle und destruktive Wirkung auf die Thrombozyten haben, welche in weiterer Folge zum Abfall der Thrombozytenzahl um mehr als 50%, im Vergleich zu Werten vor dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, führen kann. Dadurch werden die Thrombozyten quantitativ und qualitativ beeinflusst, was zur verlängerter postoperativer Blutungszeit führt.(15)

1.7 Fragestellung und Zielsetzung

Nach herzchirurgischen Eingriffen ist die Thrombozytopenie ein häufiges und vorübergehendes Ereignis. Insbesondere kommt es zwischen dem zweiten und dritten postoperativen Tag zum starken Abfall der Thrombozytenzahl um etwa 30% bis 60% gegenüber den Ausgangswerten. In zahlreichen Studien konnte beobachtet werden, dass bei Patienten und Patientinnen nach einem biologischen Aortenklappenersatz postoperativ der Abfall der Thrombozytenzahl signifikant war. Besonders bei der Perceval S[®] wurde regelmäßig ein postoperatives Absinken der Thrombozyten festgestellt.(16)

Bei unserer wissenschaftlichen Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, ethikkommissionsbehandelte, klinische Single-Center Beobachtungsstudie, die bei 235 Patienten und Patientinnen durchgeführt wurde. Die präoperativen Thrombozytenzahlen werden mit der postoperativen Anzahl verglichen und welche Ergebnisse die Perceval S[®] Bioprothese in Bezug auf Komplikationsraten, Outcome bzw. Morbidität und Mortalität der Studienpopulation zeigt. Weiteres wurden noch zusätzlichen Faktoren untersucht: Alter, Geschlecht, Art der Operation, Operationsdauer, Aortenklemmzeit und Substitution. Postoperativ können durch die Thrombozytopenie verstärkte Nachblutungen auftreten, welche den Krankenhausaufenthalt verlängern, eine Re-Operation und/oder eine Substitutionstherapie erfordern, mit dem Risiko entsprechender Nebenwirkungen.

2 Material und Methoden

2.1 Klappendesign

2.1.1 Perceval S®

Die Perceval S® Klappe ist eine nahtlose bioprothetische Herzklappe aus bovinem Perikard und einem selbstexpandierbaren Metallkäfig (Nitinol), der jeweils aus einem Einfluss- bzw. Ausflusstraktring besteht, um die Klappe zu stützen und ihre Position im Aortenannulus, durch radiär ausgerichtete Kräfte, zu fixieren.(17)

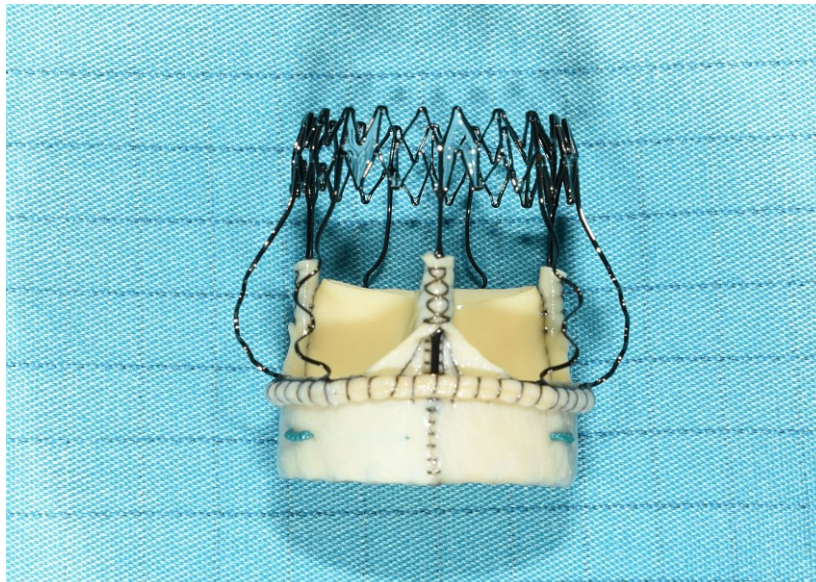


Abbildung 1: Perceval S® Bioprothese

(angeführtes Bild ist Eigentum der Klinischen Abteilung für Herzchirurgie des LKH Univ. Klinikum Graz und der KAGes-Verwendung mit Erlaubnis und Einwilligung der Patienten und Patientinnen)

Die biologische Klappe hat eine kürzere Haltbarkeit wegen sklerotischer Degenerationen und wird in der Regel bei Patienten und Patientinnen ab dem 65. Lebensjahr, bei denen keine Risikofaktoren für Thromboembolien bestehen und bei jüngeren Frauen mit Kinderwunsch empfohlen.(12)

Das bovine Perikard ist durch ein antikalzifizierendes Fixierungsverfahren unter Verwendung von Glutraldehyd fixiert und wird danach mit Homocysteinsäure behandelt, um die freien Aldehydreste zu entfernen.

Danach wird die Prothese in einer aldehydfreien Lösung gelagert und dadurch haltbar gemacht. Somit ist vor der Verwendung kein Spülen erforderlich. (17)

Zudem bestehen drei Ösen am Einflusstraktring für den Durchgang der Führungsnähte.(18)

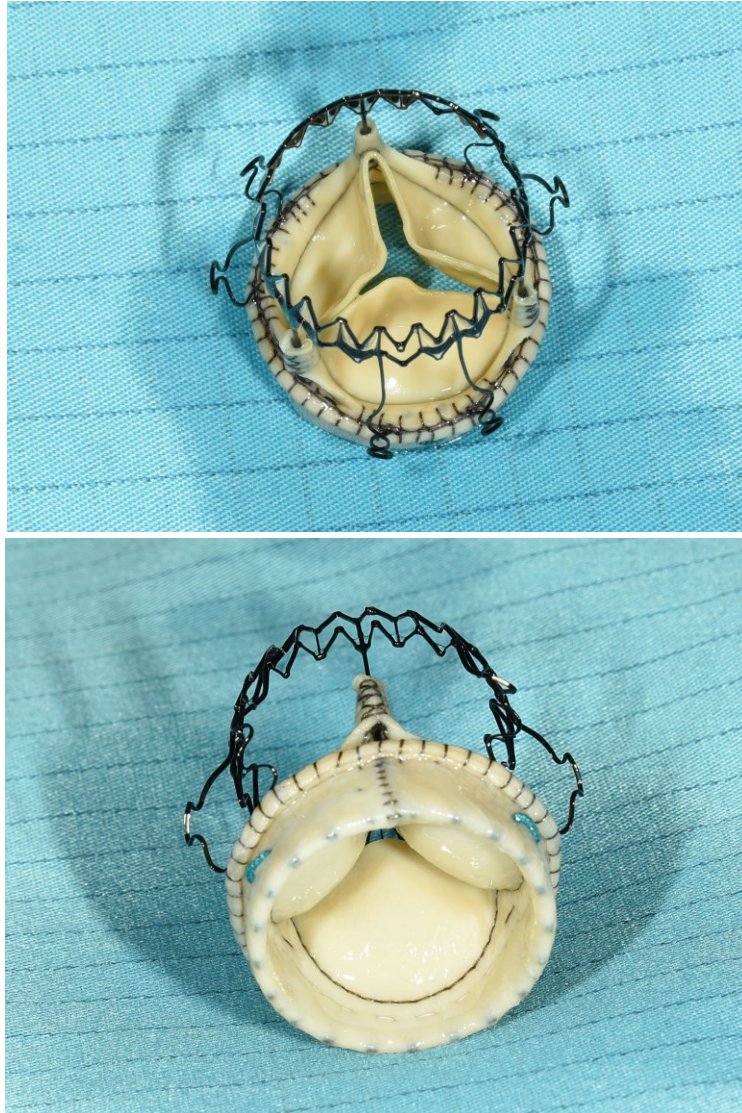


Abbildung 2: Perceval S[®] Bioprothese-intraoperativ

(angeführtes Bild ist Eigentum der Klinischen Abteilung für Herzchirurgie des LKH Univ. Klinikum Graz und der KAGes-Verwendung mit Erlaubnis und Einwilligung der Patienten und Patientinnen)

Derzeit bestehen vier Größen der Perceval S[®] Aortenklappenprothese: small - S (19-21 mm), medium - M (22-23 mm), large - L (24-25 mm) und extra large - XL (27 mm). Sodass die Prothese nur für Ringgrößen von 19 bis 27 mm verwendet werden kann.(17)

Weitere Kontraindikationen sind aneurysmatische Dilatation oder Dissektion der Aorta Ascendens und Überempfindlichkeit gegen Nickel- oder Kobaltlegierungen.(19)

2.1.2 Operatives Management und Implantationstechnik

Der chirurgische Zugangsweg erfolgt mittels traditioneller medianer Sternotomie oder minimal-invasiv über eine rechte vordere Thorakotomie oder einer Ministernotomie.(10)

Die Platzierung des kardiopulmonalen Bypasses erfolgt durch die arterielle Kanülierung der Aorta Ascendens und die venöse Kanülierung der Hohlvenen über den rechten Vorhof. Alternativ können bei einem minimal-invasiven Zugang die Arteria femoralis und Vena femoralis kanüliert werden. Die weiteren möglichen Kanülierungsstellen sind in der Tabelle 15 dargestellt.

Nach Aktivierung des kardiopulmonalen Bypasses wird die Aorta ascendens proximal abgeklemmt und die Kardioplegie verabreicht.(18)

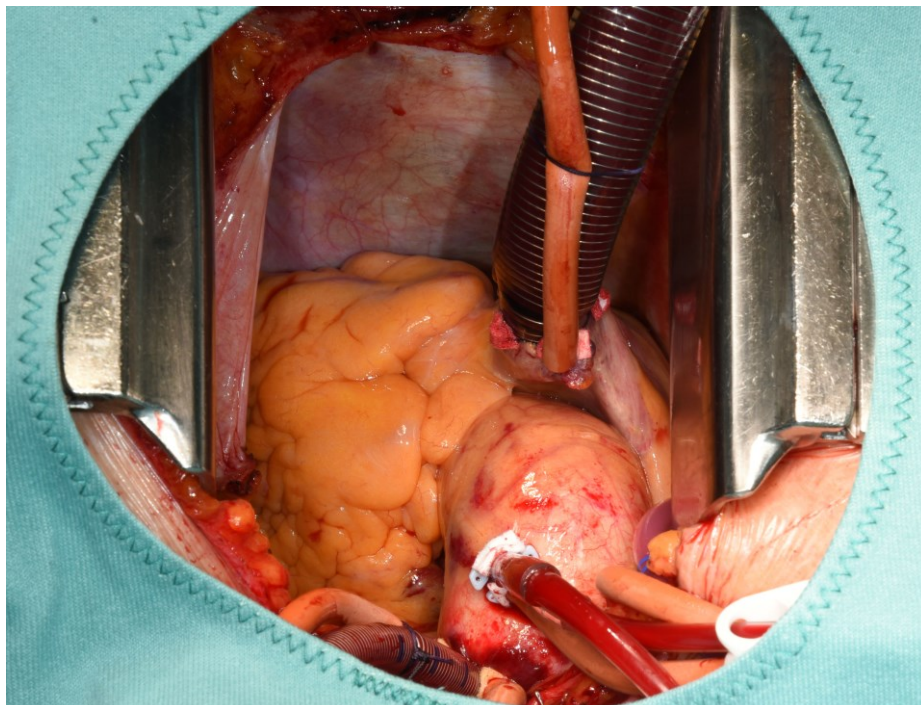


Abbildung 3: Kardiopulmonaler Bypass (Aorta und Atrial/Caval)

(angeführtes Bild ist Eigentum der Klinischen Abteilung für Herzchirurgie des LKH Univ. Klinikum Graz und der KAGes-Verwendung mit Erlaubnis und Einwilligung der Patienten und Patientinnen)

Die Aortotomie sollte aufgrund der Höhe der Perceval S[®] Klappe quer und geringfügig höher sein als bei anderen Klappenprothesen, diese sollte entweder mindestens 0,5 cm oberhalb des sinotubulären Übergangs oder 3,5 cm außerhalb der Aorta vom Aortenring durchgeführt werden. Danach wird die stenosierte Aortenklappe exziiert, um eine glatte kreisförmige Öffnung zu erzeugen. Im nächsten Schritt wird die korrekte Klappengröße mit einem Messgerät bestimmt.(18)

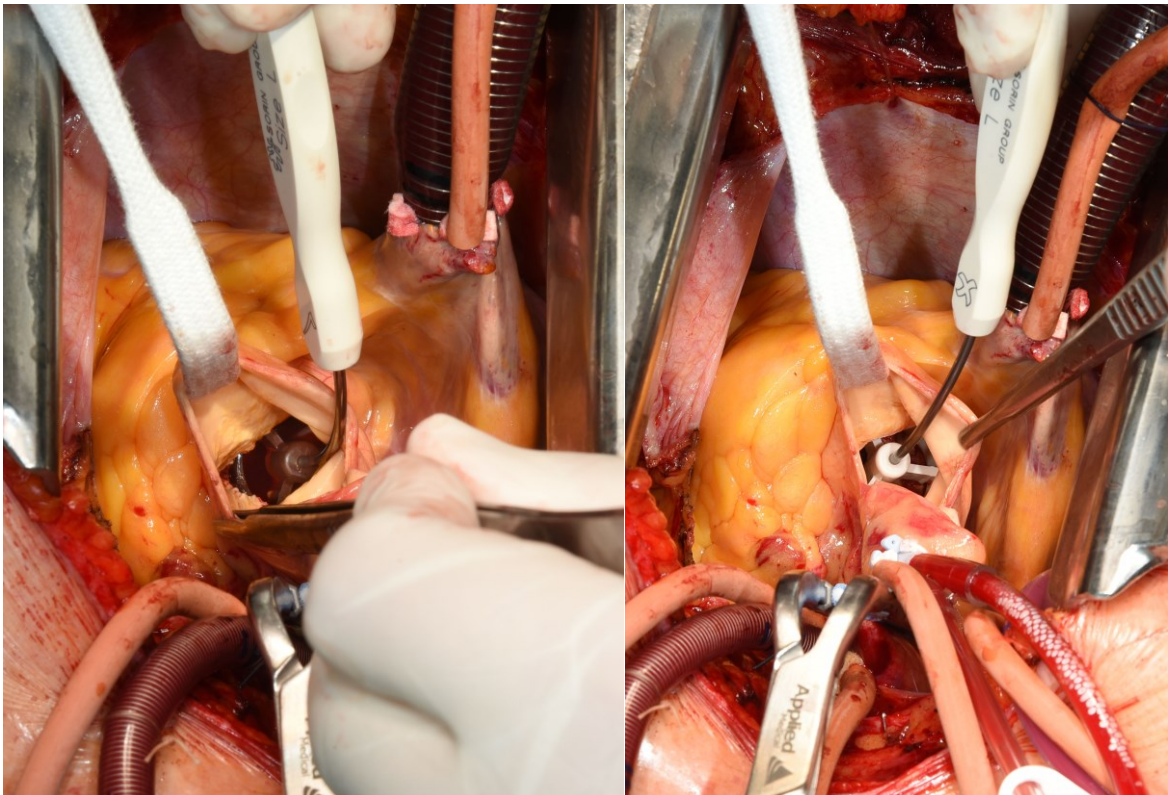


Abbildung 4: Bestimmung der korrekten Klappengröße

(angeführtes Bild ist Eigentum der Klinischen Abteilung für Herzchirurgie des LKH Univ. Klinikum Graz und der KAGes-Verwendung mit Erlaubnis und Einwilligung der Patienten und Patientinnen)

Daraufhin erfolgt das Zusammenfalten der Klappe in einer mechanischen Spannvorrichtung, mittels einem Doppelkollabierers der für die Größe der ausgewählten Prothese geeignet ist. Wobei nur der Metallkäfig (Nitinol) zusammengefaltet wird.(18)

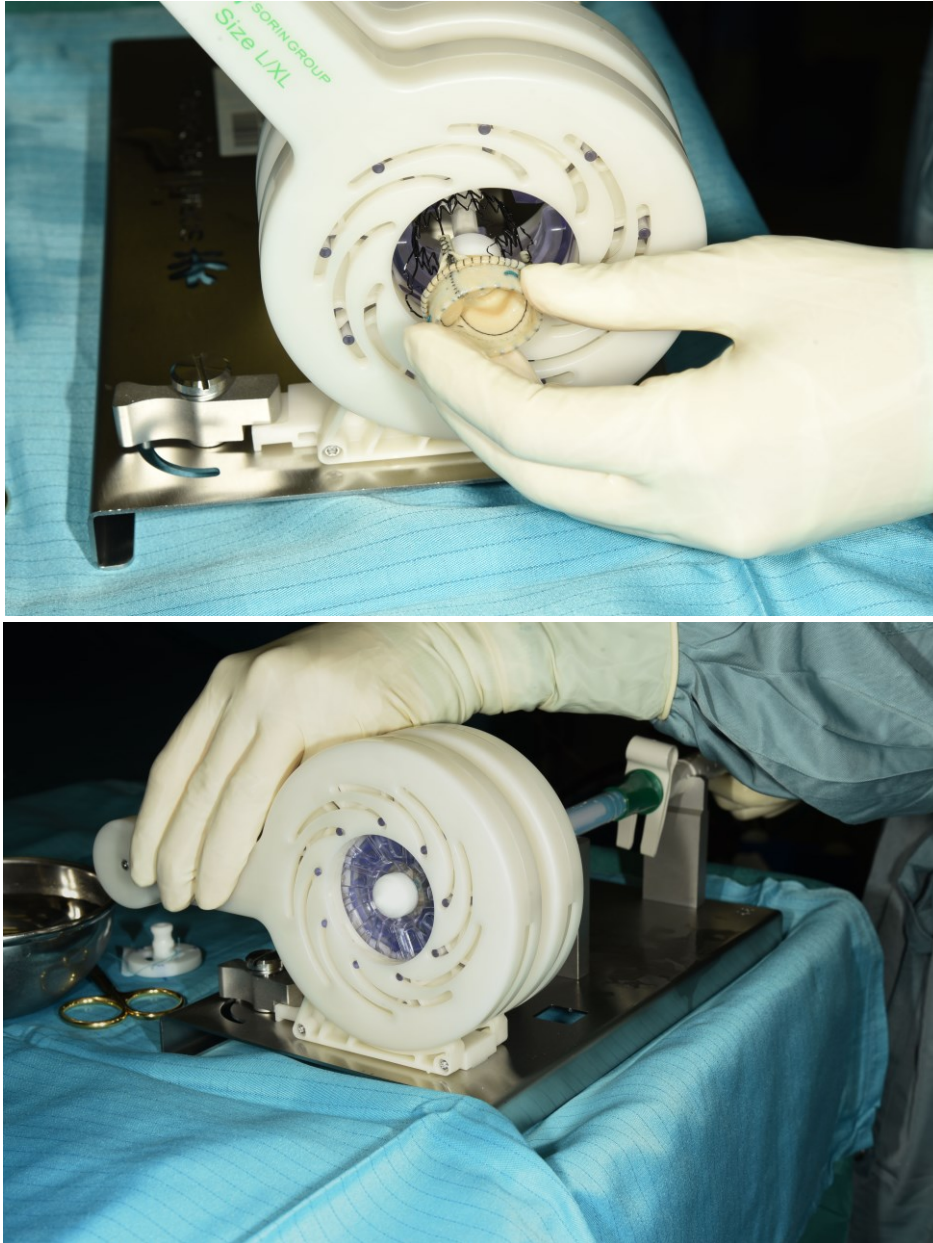


Abbildung 5: Zusammenfaltung der Perceval S[®] Bioprothese

(angeführtes Bild ist Eigentum der Klinischen Abteilung für Herzchirurgie des LKH Univ. Klinikum Graz und der KAGes-Verwendung mit Erlaubnis und Einwilligung der Patienten und Patientinnen)

Anschließend erfolgt die Platzierung der drei Führungsnähte durch den Aortenannulus, diese müssen in gleichem Abstand um den Aortenring platziert werden. Danach werden die Führungsnähte durch die Ösen am äußeren Rand des Einflustraktrings der Prothese hindurchgeleitet.(18)

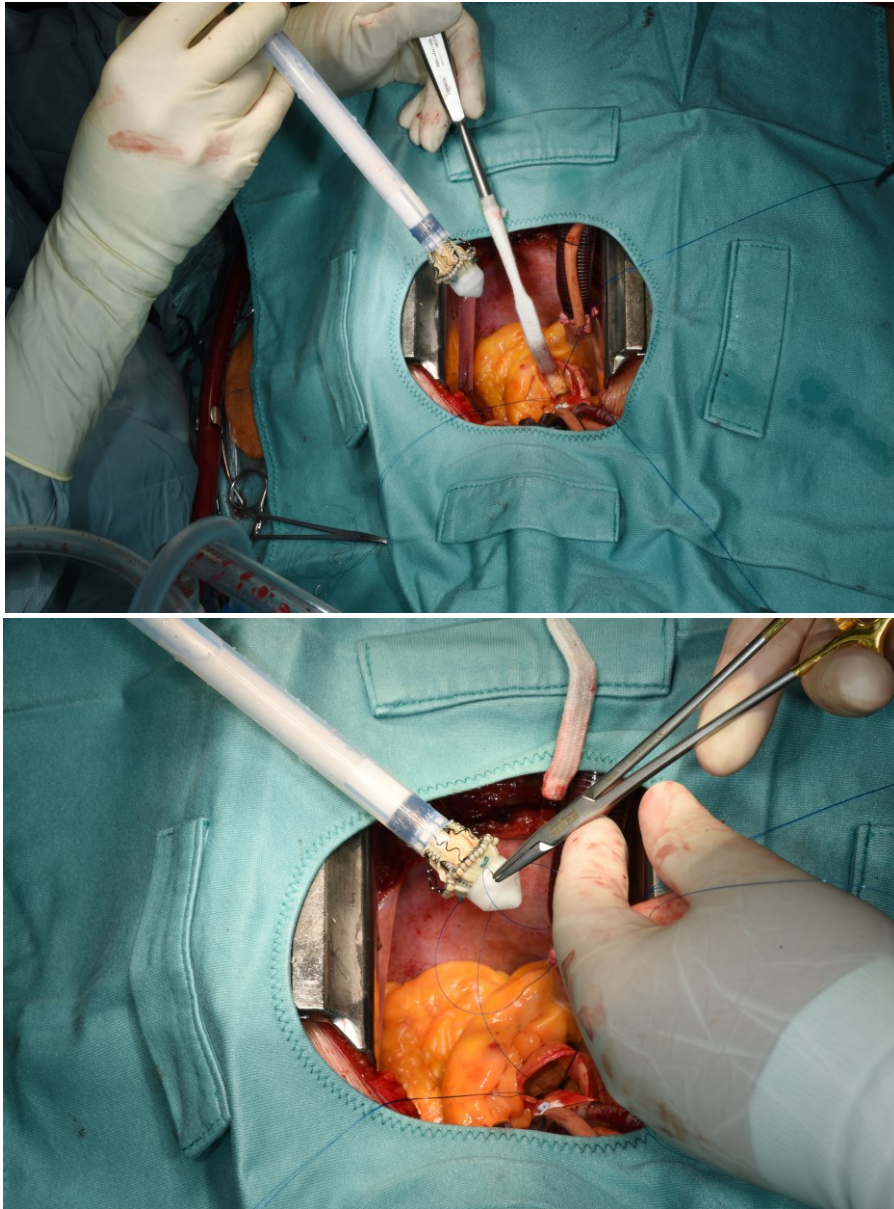


Abbildung 6: Platzierung der drei Führungsnähte

(angeführtes Bild ist Eigentum der Klinischen Abteilung für Herzchirurgie des LKH Univ. Klinikum Graz und der KAGes-Verwendung mit Erlaubnis und Einwilligung der Patienten und Patientinnen)

Dies ermöglicht, dass die Prothese in die richtige Annulusposition heruntergleiten werden kann.(18)

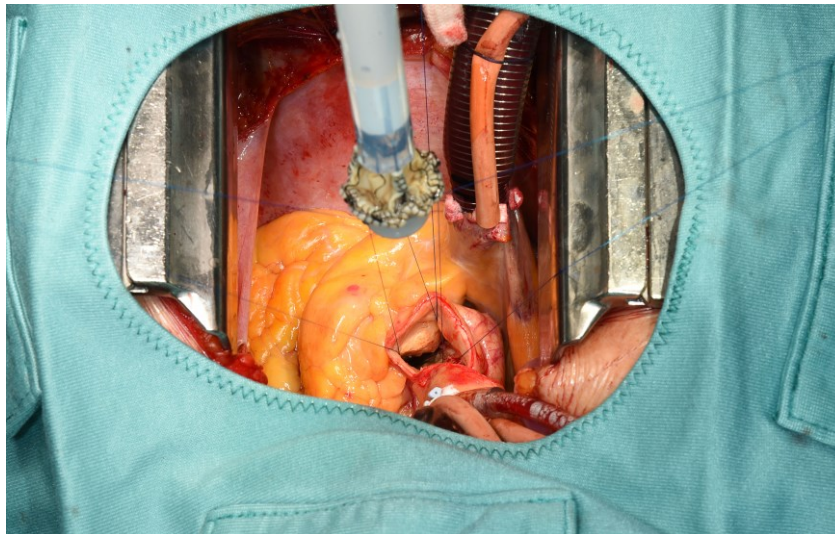


Abbildung 7: Heruntergleiten der Prothese
in die richtige Annulusposition

(angeführtes Bild ist Eigentum der Klinischen Abteilung für Herzchirurgie des LKH Univ. Klinikum Graz
und der KAGes-Verwendung mit Erlaubnis und Einwilligung der Patienten und Patientinnen)

Nach Überprüfung der richtigen Klappenposition werden, durch das Drehen der
Entriegelungsschraube, nach einander der Einfluss- und Ausflusstraktring geöffnet.(18)

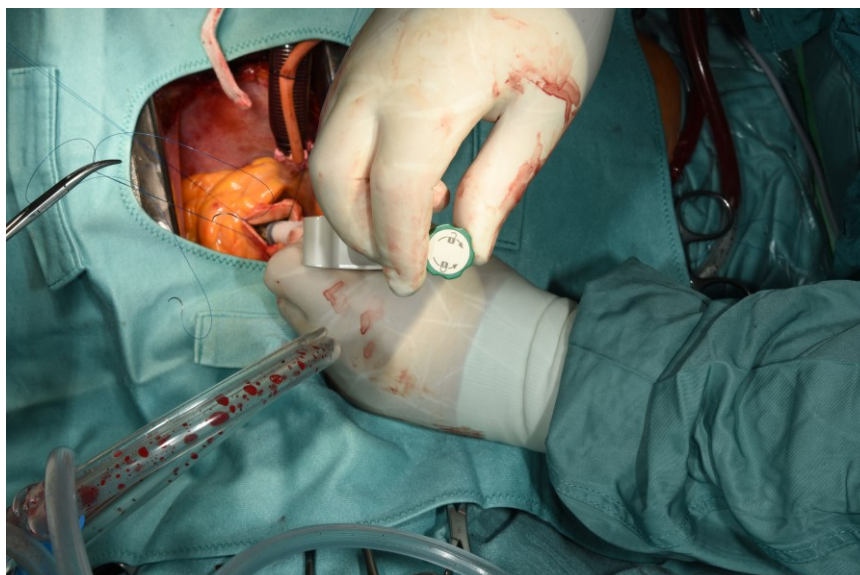


Abbildung 8: Entriegelungsschraube

(angeführtes Bild ist Eigentum der Klinischen Abteilung für Herzchirurgie des LKH Univ. Klinikum Graz
und der KAGes-Verwendung mit Erlaubnis und Einwilligung der Patienten und Patientinnen)

Im weiteren Verlauf wird die Aortenwurzel mit warmer Kochsalzlösung gespült und die Prothese mittels einen Ballonkatheters für 30 Sekunden bei vier Atmosphären geweitet um den Kontaktbereich mit dem Aortenring zu optimieren.(18)

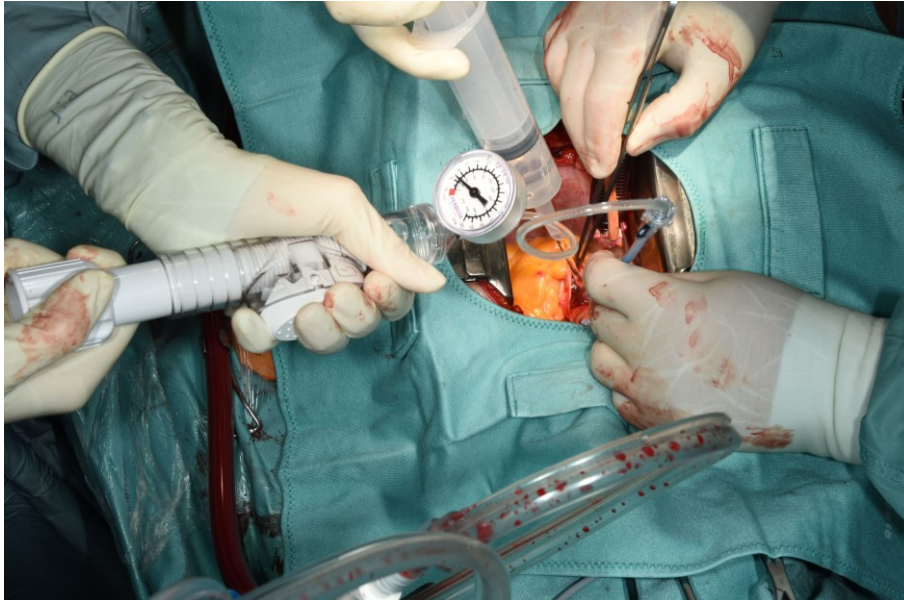


Abbildung 9: Ballonkatheter zur Optimierung des Kontaktbereiches

(angeführtes Bild ist Eigentum der Klinischen Abteilung für Herzchirurgie des LKH Univ. Klinikum Graz und der KAGes-Verwendung mit Erlaubnis und Einwilligung der Patienten und Patientinnen)

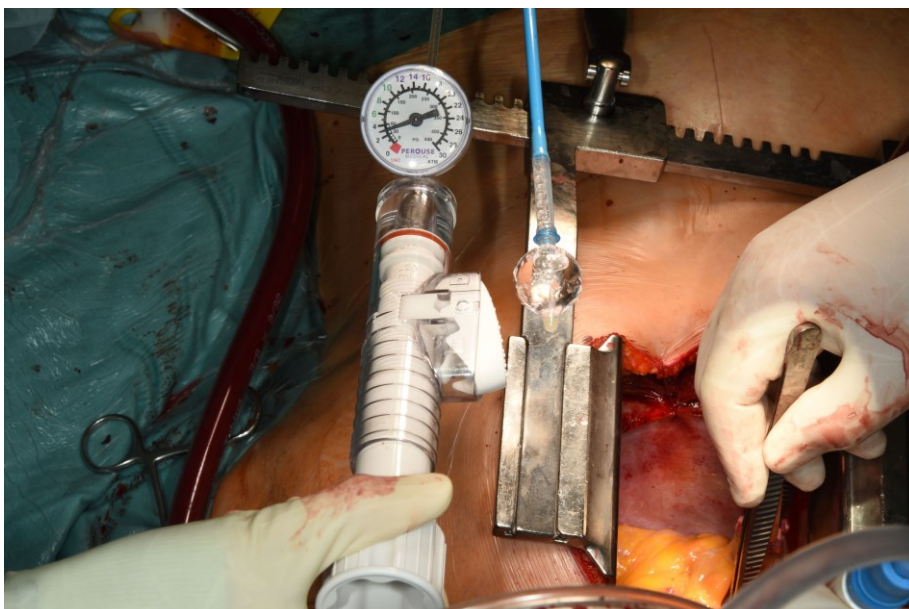


Abbildung 10: Ballonkatheter

(angeführtes Bild ist Eigentum der Klinischen Abteilung für Herzchirurgie des LKH Univ. Klinikum Graz und der KAGes-Verwendung mit Erlaubnis und Einwilligung der Patienten und Patientinnen)

Nach Sondierung der Koronarostien werden die Führungsnähte entfernt und es erfolgt der Verschluss der Aortotomie. Danach wird das linke Herz entlüftet und die Aortenklemme entfernt, wonach vom kardiopulmonalen Bypass abgegangen werden kann. (18)

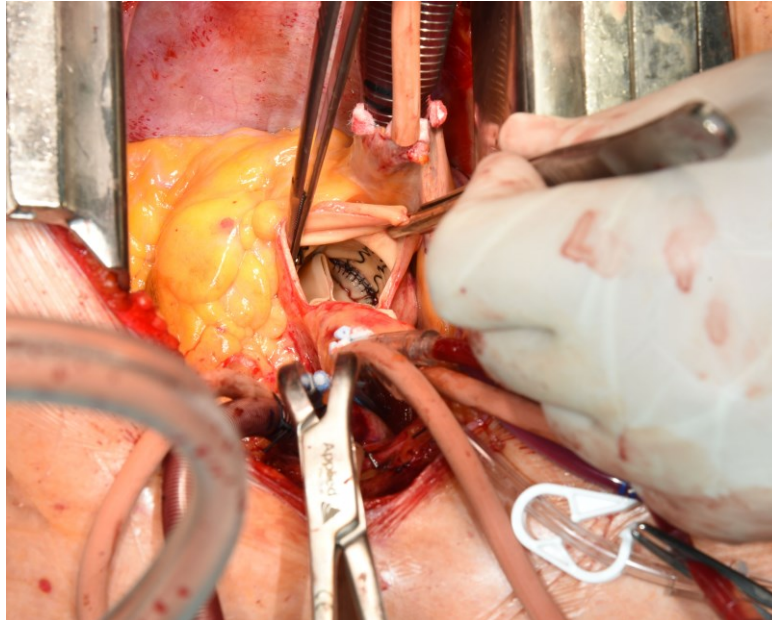


Abbildung 11: Sondierung der Koronarostien

(angeführtes Bild ist Eigentum der Klinischen Abteilung für Herzchirurgie des LKH Univ. Klinikum Graz und der KAGes-Verwendung mit Erlaubnis und Einwilligung der Patienten und Patientinnen)

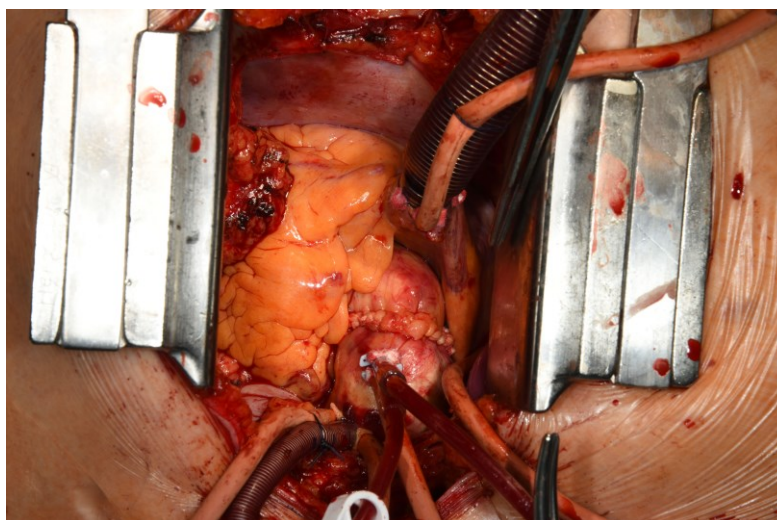


Abbildung 12: Verschluss der Aortotomie

(angeführtes Bild ist Eigentum der Klinischen Abteilung für Herzchirurgie des LKH Univ. Klinikum Graz und der KAGes-Verwendung mit Erlaubnis und Einwilligung der Patienten und Patientinnen)

Nun erfolgt eine intraoperative transösophageale Echokardiographie um die korrekte Position der Klappe zu bestätigen, ein paravalvuläres Leck auszuschließen und die Hämodynamik der Klappe zu evaluieren.(2)

2.1.2.1 Postoperatives Management

Alle Patienten und Patientinnen bekommen nach einer Klappenoperation zur Thromboseprophylaxe niedermolekulares Heparin verabreicht, wobei am zweiten postoperativen Tag Vitamin K Antagonisten hinzugefügt werden. Hierbei wird ein INR-Wert des 2- bis 2,5-fachen des Normalwerts angestrebt. Vor der Entlassung wird eine Therapie mit den Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure (100 mg / Tag p.o.) begonnen. Bei Patienten und Patientinnen mit einer bioprothetischen Klappe wurde, außer bei PatientInnen die an einer chronischen Vorhofflimmerarrhythmie leiden, die Anwendung von Vitamin K Antagonisten im dritten Monat der Nachsorge abgesetzt.

2.2 Studiendesign

Bei unserer wissenschaftlichen Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, ethikkommissionsbehandelte, klinische Single-Center Beobachtungsstudie, die bei 235 Patienten und Patientinnen durchgeführt wurde, die sich im Zeitraum von 2012 bis 2018 an der Klinischen Abteilung für Herzchirurgie der Universitätsklinik für Chirurgie am LKH Graz-Universitätsklinikum einem prothetischen Aortenklappenersatz unterzogen und dabei eine Perceval S[®] Bioprothese der Firma LivaNova-Sorin eingesetzt bekommen haben.

Das Kollektiv besteht aus Frauen und Männern von 18 bis 99 Jahren, inklusive aller kardialen Risikofaktoren, die an einer Aortenstenose oder einer Aorteninsuffizienz leiden und in Graz mittels medianer Sternotomie oder minimal-invasiver Methoden (rechtsanteriore Thorakotomie und Hemisternotomie) im Rahmen eines Single Eingriffes operiert wurden.

Zusätzlich wurde im Anschluss an die statistische Auswertung eine Literaturrecherche, zu dem aktuellen Stand der Forschung, durchgeführt.

Die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz hat die Studie in allen Punkten geprüft und mit der EK-Nummer 30-330 ex 17/18 unter dem Studientitel „Implantation of stentless sutureless bioprosthesis in cardiac surgery“ approbiert (siehe im Anhang: Appendix 1 – Ethikvotum).

2.3 Datenanalyse

2.3.1 Statistische Parameter

2.3.1.1 Grunddaten

Für diese Studie wurden folgende Grunddaten erhoben: Alter des Patienten/der Patientin zum Zeitpunkt der chirurgischen Intervention, Geschlecht, EuroSCORE II, BMI (Body mass index), Diagnosen zum Zeitpunkt des Eingriffs, Operationsdatum, Entlassungsdatum, chirurgischer Zugangsweg (mediane Sternotomie, Hemisternotomie, rechtsanteriore Thorakotomie), Liste der Medikamente der letzten zwei Wochen vor der Operation.

2.3.1.2 Intraoperativ erhobene Daten:

Das Aortenvitium und weitere intraoperativ erhobene Daten wie die Dauer des kardiopulmonalen Bypasses, die Aortenklammzeiten, die Operationsdauer und die Größe der Prothese wurden dokumentiert. Des Weiteren erfolgte die Dokumentation der perioperativen Thrombozytenzahl (präoperativer Wert, unmittelbar postoperativer Wert, Werte an den ersten bis vierten postoperativen Tagen, und der Wert am Entlassungstag). Um den Blutverlust zu beurteilen wurde zudem der Hämatokritwert überprüft, dieser wurde an selben Tag wie die Thrombozytenwerte aufgezeichnet.

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, ist der Ausschluss von Heparin-induzierter Thrombozytopenie mittels einem Enzymimmuntest nicht mehr möglich, dies gilt auch für die Pseudothrombozytopenie, aber trotzdem wurden im Falle eines plötzlichen Thrombozytenabfalls die Daten der Patienten und Patientinnen unter Verwendung der (elektronischen) Krankenakten-MEDOCS überprüft. Sollten relevante klinische Anzeichen und supprimierende Faktoren dokumentiert sein, wird der Patient/die Patientin aus der Studienpopulation ausgeschlossen.

2.3.1.3 Morbidität und Komplikationen:

Die intra- und postoperativen Komplikationen der Patienten und Patientinnen während des Aufenthalts an der Klinischen Abteilung für Herzchirurgie, gemäß den Richtlinien zur Morbidität nach Herzklappenoperationen(20): Destruktion der Klappenstruktur, nicht-strukturelle Klappendysfunktion, Blutungen, thromboembolische Ereignisse und Klappenendokarditis. Sowie häufig aufgetretene Komplikationen wie zum Beispiel: pulmonale, gastrointestinale und neurologische Komplikationen sowie Durchgangssyndrom und Wundheilungsstörungen.

2.3.1.4 Postoperativer Verlauf

Angaben zur intra- und postoperativen Mortalität (Krankenhausmortalität und 30-Tages Status) gemäß der allgemeinen Richtlinien zur Mortalität nach Herzklappenoperationen aus dem Jahr 1996.(20)

Des Weiteren konnte die Dauer des Krankenhausaufenthalts in Erfahrung gebracht werden.

2.3.1.5 VLAD und Funnel plot

Das „variable life-adjusted“ (VLAD) plot wird für die Darstellung des Unterschiedes zwischen erwarteter und tatsächlich eingetretener Mortalität angewendet. Mit dieser Methode kann gezeigt werden ob die Erwartung der Performance des Operateurs/der Operateurin übertroffen oder nicht erreicht wurde. Anhand dieser Daten können abweichende Muster erkannt werden und dementsprechend erforderliche Änderung des Prozessablaufs durchgeführt werden. Diese sind im Diagramm als eine rote Kurve dargestellt. Für die Einschätzung der Aussagekräftigkeit des VLAD wird der Funnel Plot benötigt, mit welchem die Qualität der Performance des Mitarbeiters/der Mitarbeiterin bestimmt wird. Dabei wird die Performance ratio für den jeweiligen EuroSCORE ermittelt, bei welcher die tatsächlich Mortalitätsrate im Bezug zur erwarteten Mortalität gesetzt wird und damit die logistische Performance Ratio errechnet. Dieser Wert sollte idealerweise unter 1 sein.(21,22)

2.3.1.6 EuroSCORE

Der EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) ist eine Methode zur Berechnung des Mortalitätsrisikos von Patienten und Patientinnen bei herzchirurgischen Eingriffen. Die wichtigsten Parameter werden in drei Gruppen unterteilt: patientenbezogene, herzbezogene und operationsbedingte Parameter. Im Anschluss werden die jeweiligen Punkte zusammen gezählt und dieser Wert gibt die Sterbewahrscheinlichkeit in Prozent an.(23)

2.3.1.7 NYHA

Mittels der NYHA (New York Heart Association) - Klassifikation werden kardiologische Patienten in folgende Stadien eingeteilt:(7)

NYHA I: Keine Beeinträchtigung der Belastbarkeit bei Patienten und Patientinnen mit diagnostizierter kardialer Dysfunktion.

NYHA II: Leichte Beeinträchtigung der Belastbarkeit bei Patienten und Patientinnen mit diagnostizierter kardialer Dysfunktion nach mittelschwerer körperlicher Belastung.

NYHA III: Starke Beeinträchtigung der Belastbarkeit bei Patienten und Patientinnen mit diagnostizierter kardialer Dysfunktion nach leichter körperlicher Belastung.

NYHA IV: Beschwerden treten bereits in Ruhe auf und äußern sich im Sinne von Atemnot, Müdigkeit, Abgeschlagenheit und anginopektinöser Beschwerdesymptomatik.(7)

2.3.1.8 Thrombozytenzahl

Der Thrombozytenwert zwischen 150.000-450.000 / μ l liegt definitionsgemäß im Normbereich. Als Thrombozytopenie wird die Verringerung der Thrombozytenzahl im Blut bezeichnet. Anhand der Thrombozytenzahl erfolgt die Einteilung in eine leichte (100.000 - 60.000 / μ l), moderate (60.000 - 20.000 / μ l) und schwere (\leq 20.000 / μ l) Thrombozytopenie. Die Thrombozytenzahl von 100.000-150.000 / μ l ist unspezifisch niedrig und muss nicht weiter behandelt werden, erfordert jedoch regelmäßige Kontrolluntersuchungen.(14)

Die früh morgendlichen Thrombozytenwerte wurden, präoperativ sowie von den ersten bis vierten postoperativen Tagen und vor der Entlassung, dokumentiert. Ein unmittelbar postoperativer Wert der Thrombozytenzahl wurde ebenfalls evidentierte.

Bei schwer kranken Patienten und Patientinnen kann die Thrombozytopenie mit erhöhtem Mortalitätsrisiko einhergehen, deswegen ist es erforderlich die entsprechende Therapie jeden Patient/jeder Patientin individuell anzupassen. In Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl und der zugrundeliegenden Ursache können Thrombozytentransfusionen bei Patienten und Patientinnen mit verminderter Thrombozytenproduktion oder vermehrten peripheren Abbau verabreicht werden. Dies ist jedoch bei Patienten und Patientinnen mit erhöhter intravaskulärer Thrombozytenaktivierung kontraindiziert. Es liegen keine klaren Studienergebnisse über den Nutzen der prophylaktischen Thrombozytentransfusion vor. Patienten und Patientinnen mit schwerer Thrombozytopenie und erhöhtem Blutungsrisiko sollten vor geplanten invasiven Eingriffen Thrombozytentransfusionen erhalten. (24)

Des Weiteren wird die Gabe von Thrombozyten, bei Patienten und Patientinnen nach herzchirurgischen Eingriffen mit verlängerter postoperativer Blutung und einem Thrombozytenwert von $< 20.000 / \mu\text{l}$, empfohlen.(25)

2.4 Statistische Auswertung

Eine retrospektive Analyse unter Verwendung der (elektronischen) Krankenakten-MEDOCS, der Ambulanzakten, der Qualitätssicherungssoftware QSII und OP-Berichten der Abteilung der Herzchirurgie des LKH Univ. Klinikum Graz. Die Patienten und Patientinnen werden anhand der Aufnahmezahl beziehungsweise der internen Dateinummer, welche im QSII generiert wird, anonymisiert. Die Daten der Patienten und Patientinnen werden über eine verschlüsselte CSV aus MEDOCS beziehungsweise QSII exportiert und direkt ins SPSS importiert. Danach erfolgte die statistische Auswertung mit Hilfe des SoftwareProgramms SPSS Statistics 21.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Mittels deskriptiver Statistik werden Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und Spannweiten (Range) berechnet. Mit dem Shapiro-Wilk-Test wurden sämtliche Werte auf Normalverteilung überprüft.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Studienpopulation

Das Durchschnittsalter aller 235 Patienten und Patientinnen betrug $74,84 \pm 6,53$ Jahre. In Bezug auf das Geschlecht zeigte sich, dass 57,02% weiblich und 42,98% männlich waren. Der EuroSCORE II hatte einen Mittelwert von 3,66. Das Minimum wurde mit 0,7 und das Maximum mit 46,7 bewertet. Alle Patienten und Patientinnen haben sich einem isolierten prothetischen Aortenklappenersatz unterzogen und dabei eine Perceval S® Bioprothese der Firma LivaNova-Sorin eingesetzt bekommen. Die weiteren Daten sind in den Tabellen 4 und 5 ersichtlich.

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	235	41	91	74,84	6,53
Gewicht (kg)	235	47	180	77,29	17,32
Größe (cm)	235	64	187	164,98	13,01
BMI	235	18,75	41	27,47	4,11
Körperoberfläche	235	1,28	2,39	1,84	0,19
EuroSCORE II	232	0,7	46,7	3,67	5,78

Tabelle 4: Studienpopulation

EuroSCORE II	Geschlecht				
	männlich		42,98%		
	Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
	101	1,7	0,7	10,4	1,2
	weiblich		57,02%		
	Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
	134	5,2	1	46,7	7,3

Tabelle 5: EuroSCORE II

In Bezug auf das Geschlecht zeigte sich, dass 57,02% weiblich und 42,98% männlich waren. Alle weiteren Daten bezüglich der Vorerkrankungen/Komorbiditäten sind aus den Tabellen 6 und 7 ersichtlich.

Gesamt		N=235	%
Geschlecht	männlich	101	42,98
	weiblich	134	57,02
Bluthochdruck	ja	215	91,49
	nein	20	8,51
Chronische Lungenerkrankung/ COPD	nein	122	51,51
	schwache	71	30,21
	moderate	33	14,04
	schwere	9	3,83
Diabetes*	ja	61	25,96
	nein	174	74,04
Diabetestherapie*	nein	175	74,47
	Diät	10	4,25
	Oral	37	15,74
	Insulin	12	5,1
Fettstoffwechselstörung	ja	151	64,25
	nein	84	35,74
Koronare Herzerkrankung	ja	53	22,55
	nein	182	77,45
Kreatinin Clearance Gruppe*	normal	37	15,74
	moderate	140	59,57
	schwere	56	23,83
	Dialyse	1	0,42
Niereninsuffizienz vor OP	ja	68	28,94
	nein	167	71,06
Periphere vaskuläre Verschlusskrankheit	ja	14	5,96
	nein	221	94,04
Rankin Skala ≥ 4 *	ja	4	1,7
	nein	231	98,3
Vaskulärer Schlaganfall vor OP	ja	22	9,36
	nein	213	90,64
Zerobrovaskuläre Erkrankung vor OP	ja	41	17,45
	nein	194	82,55

Tabelle 6: Vorerkrankungen/Komorbiditäten (a)

Gesamt		N=235	%
Bypass* vor OP	ja	4	1,7
	nein	231	98,3
Chirurgische Eingriffe am Herzen oder an den großen Gefäßen	ja	7	2,98
	nein	228	97,02
Klappeneingriff vor dieser OP	ja	14	5,96
	nein	221	94,04
Perkut. Koronarint. (PCI) vor OP	ja	20	8,51
	nein	215	91,49
Vorherige kardiovaskuläre Interventionen*	ja	37	15,74
	nein	198	84,25
Herzinsuffizienz vor OP	ja	28	11,91
	nein	207	88,08
Kardiogener Schock vor OP	ja	4	1,7
	nein	231	98,3
Myokardinfarkt vor OP	ja	10	4,25
	nein	225	95,74
Neurologische Erkrankung vor OP	ja	20	8,51
	nein	215	91,49
Vorhofflim./-flattern vor OP	ja	66	20,08
	nein	169	71,91
Reanimation vor dieser OP	ja	5	2,13
	nein	230	97,87
Schrittmacher vor OP	ja	7	2,98
	nein	228	97,02
Arrhythmie* vor OP	ja	65	27,66
	nein	170	72,34
AV Block I-III° vor OP	ja	10	4,25
	nein	225	95,74
Angina Pectoris* vor OP	ja	86	36,59
	nein	149	63,4
Angina Pectoris Typ	keine	149	63,4
	stabil	82	34,89
	instabil	4	1,7

Tabelle 7: Vorerkrankungen/Komorbidityäten (b)

In der Tabelle 8 sind die präoperativen Laborwerte der 235 Patienten ersichtlich. Mit einem Kreatininwert von 1,07 mg/dl als Mittelwert, sowie ein Minimum von 0,5 mg/dl und ein Maximum von 3,2 mg/dl.

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Kreatinin Clearance vor OP	235	16,39	190	64,90	22,47
Kreatininwert [mg/dl]* vor OP	235	0,5	3,2	1,07	0,36
CRP [mg/l] vor OP	235	0	99	4,41	8,66
Hb [g/dl] vor OP	235	8,4	16,4	12,75	1,65

Tabelle 8: Präoperative Laborwerte

Bei der Mehrheit der Patienten und Patientinnen lag eine isolierte Aortenklappenstenose auf Grund degenerativer-sklerotischer Veränderungen vor. Bei einigen Patienten und Patientinnen war auch eine Aorteninsuffizienz im Sinne eines kombinierten Aortenvitiums vorhanden, wie in der Tabelle 9 ersichtlich.

		N=235	%
Aortenklappenstenose	ja	231	98,3
	nein	4	1,7
Kombiniertes Aortenvitium	ja	123	53,34
	nein	112	47,66
Mitralklappeninsuffizienz	nein	112	47,66
	leicht	112	47,66
	mittelgradig	13	5,53
	schwer	0	0
Trikuspidalklappeninsuffizienz	nein	171	72,76
	leicht	57	24,25
	mittelgradig	7	2,98
	schwer	0	0

Tabelle 9: Art des Vitiums

In der Tabelle 10 findet sich die Liste der präoperativen Medikamente der letzten zwei Wochen vor der Operation. Die Einnahme von Aspirin wurde bei 45,96% der Patienten und Patientinnen dokumentiert, sowie Betablocker bei 59,5%. Die restlichen Daten sind in der Tabelle 10 ersichtlich.

		N=235	%
ACE Hemmer	ja	97	28,51
	nein	138	58,72
ADP Hemmer	ja	20	8,51
	nein	215	91,49
Antikoagulantien	ja	54	22,98
	nein	181	77,02
Aspirin	ja	108	45,96
	nein	127	54,04
Betablocker	ja	139	59,5
	nein	96	40,85
Bronchodilatoren*	ja	47	20
	nein	188	80
Coumadin	ja	29	12,34
	nein	206	87,66
Lipidsenker	ja	134	57,02
	nein	101	42,98
Steroide* vor OP	ja	8	3,4
	nein	227	96,59

Tabelle 10: Liste der Medikamente der letzten zwei Wochen vor der Operation

Wie in der Tabelle 11 dargestellt, wurden präoperativ 63,4% der Patienten und Patientinnen als NYHA III eingestuft.

		N=235	%
NYHA	I	1	0,42
	II	74	31,49
	III	149	63,4
	IV	11	4,68

Tabelle 11: NYHA
(New York Heart Association) Klassifikation

3.2 Intraoperativ erhobene Daten

Wie aus der Tabelle 12 ersichtlich waren 91,49% der Eingriffe elektiv und bei 42,98% der Patienten und Patientinnen wurde eine mediane Sternotomie durchgeführt.

Total		N=235	%
Status	elektiv	215	91,49
	dringend	10	4,25
	Notfall	7	2,98
	lebensbedrohend	3	1,28
Chirurgischer Zugangsweg	mediale Sternotomie	101	42,98
	Hemisternotomie	48	20,42
	RAT	86	36,59

Tabelle 12: Operativer Status und Zugangsweg

Die Bestimmung der korrekten Klappengröße erfolgte intraoperativ mit einem Messgerät. Bei 38,3% der Patienten und Patientinnen wurde eine Perceval S[®] Prothese in der Größe L (24-25 mm) implantiert.

Total		N=235	%
Größe der Prothese	small (19-21 mm)	20	8,51
	medium (22-23 mm)	65	27,66
	large (24-25 mm)	90	38,3
	X large (27 mm)	60	25,53

Tabelle 13: Anzahl und Durchmesser der implantierten Perceval S[®] Prothesen

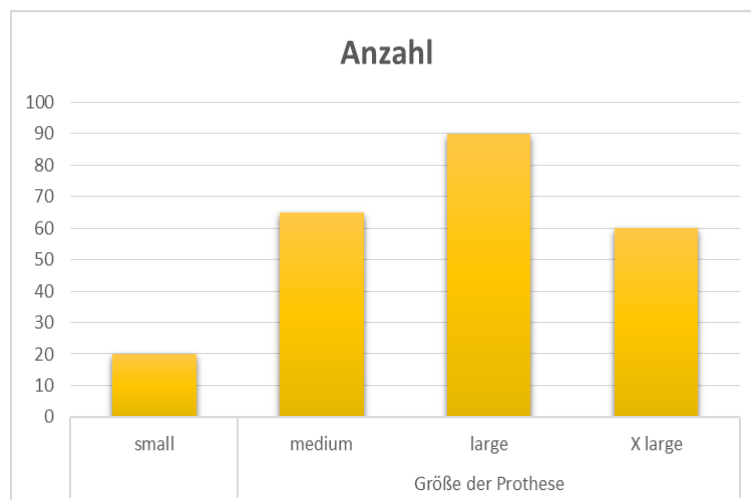


Abbildung 13: Anzahl der implantierten Perceval S[®] Prothesen

In der Tabelle 14 ersichtlich, zeigte sich ein Mittelwert der Operationsdauer von 168 ± 43 Minuten. Sowie ein Mittelwert der Aortenklammzeit von $46,86 \pm 13,32$ Minuten. Bei dem kardiopulmonalen Bypass zeigte sich ein Minimum von 45 Minuten und ein Maximum von 230 Minuten, sowie ein Mittelwert von $79,47 \pm 26,92$ Minuten.

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
Operationsdauer (min)	235	100	353	168	43
Kardiopulmonaler Bypass (min)	234	45	230	79,47	26,92
Aortenklammzeit (min)	235	26	134	46,86	13,32
Kardioplegie (ml)	233	600	3630	1442,78	370,91

Tabelle 14: Intraoperative Daten

Aus dokument-technischen Gründen war die Eingabe der postoperativen Beatmungsdauer nicht kohärent, somit erfolgte nur eine methodische Beschreibung und keine statistische Ausarbeitung.

In der Tabelle 15 finden sich die Daten bezüglich des chirurgischen Zugangswegs sowie der Kanülierungsstelle. Bei 7,23% der Patienten und Patientinnen war dieser Eingriff eine Re-Operation.

Total		N=235	%
Minimal-invasiver Zugangsweg	ja	134	57,02
	nein	101	42,98
Operation= Re-Operation	ja	17	7,23
	nein	210	89,36
Kanülierungsstelle	Aorta und Atrial / Caval	143	60,85
	Aorta und Fem/Jug Vene	9	3,83
	Fem Art und Atrial/Caval	10	4,25
	Fem Art und Fem/Jug Vene	69	29,36
	Fem Art and Fem/Jug Vene +Atrial	4	1,7

Tabelle 15: Chirurgischer Zugangsweg und Kanülierungsstelle

3.2.1 Hämatokrit

In der Abbildung 16 zeigt sich von den präoperativen Hämatokritwert (Mittelwert $38,37 \pm 3,94$; Minimum 25,7 und Maximum 48,8) ein signifikanter Abfall bis zum dritten postoperativen Tag (Mittelwert $27,36 \pm 3,32$; Minimum 17,5 und Maximum 37,5), gefolgt von einem leichten Anstieg der Hämatokritwerte bis zur Entlassung (Mittelwert $31,31 \pm 3,61$; Minimum 18,8 und Maximum 41).

Hämatokritwert [%]	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Präoperativ	231	25.70	48.80	38,37	3,94
Unmittelbar postoperativ	232	23.70	46.60	31,61	3,83
1. postoperativer Tag	231	15.70	41.30	30,46	3,73
2. postoperativer Tag	231	20.90	40.90	28,18	3,37
3. postoperativer Tag	231	17.50	37.50	27,36	3,32
4. postoperativer Tag	229	21.40	35.40	27,99	3,16
Vor Entlassung:	221	18.80	41.00	31,31	3,61

Tabelle 16: Hämatokritwerte präoperativ und im postoperativen Verlauf

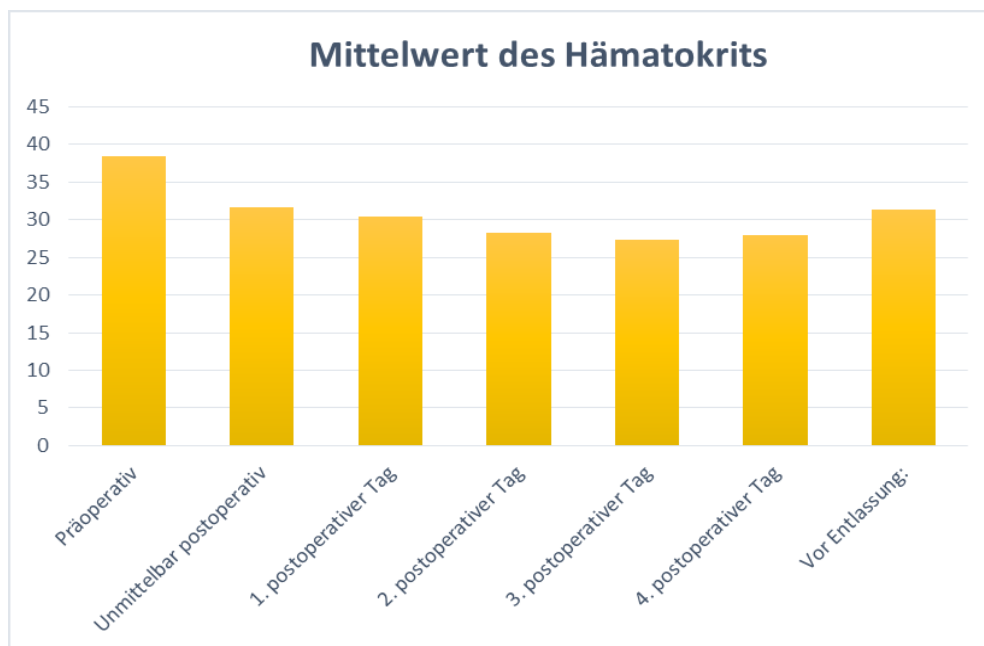


Abbildung 14: Hämatokritwerte präoperativ und im postoperativen Verlauf

In den Tabellen 17 und 18 sind die Hämatokritwerte im Bezug auf das Geschlecht dargestellt. Mit den niedrigsten Wert am dritten postoperativen Tag in beiden Gruppen (Mittelwert von $27,08 \pm 3,36$ bei Frauen und ein Mittelwert von $27,73 \pm 3,21$ bei Männern) und einen leichten Anstieg bis zur Entlassung (Mittelwert von $31,35 \pm 3,61$ bei Frauen und ein Mittelwert von $31,25 \pm 3,6$ bei Männern).

Hämatokritwert [%]					
Geschlecht					
weiblich	57,02%	(134 von 235 Patienten)			
	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Präoperativ	130	25,7	46,3	37,7	3,58
Unmittelbar postoperativ	132	23,8	46,6	31,7	4,08
1. postoperativer Tag	131	15,7	41,3	30,25	3,69
2. postoperativer Tag	131	20,9	40,9	27,96	3,23
3. postoperativer Tag	131	17,5	37,5	27,08	3,36
4. postoperativer Tag	129	21,4	35	27,77	3,05
Vor Entlassung:	128	18,8	41	31,35	3,61

Tabelle 17: Hämatokritwert Frauen

Hämatokritwert [%]					
Geschlecht					
männlich	42,98%	(101 von 235 Patienten)			
	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Präoperativ	101	29,8	48,8	39,2	4,19
Unmittelbar postoperativ	100	23,7	40,5	31,5	3,45
1. postoperativer Tag	100	21,8	40,4	30,73	3,74
2. postoperativer Tag	100	21,9	35,3	28,48	3,51
3. postoperativer Tag	100	20,6	35,4	27,73	3,21
4. postoperativer Tag	100	22,3	35,4	28,28	3,26
Vor Entlassung:	93	20,9	40,6	31,25	3,6

Tabelle 18: Hämatokritwert Männer

Die intraoperative Gabe von Blutprodukten wurde dokumentiert. Bei 40,42% der Patienten und Patientinnen wurden Blutprodukte verabreicht. Alle weiteren Daten sind aus der Tabelle 17 ersichtlich.

Blutprodukte (intraoperativ)	Anzahl	%
ja	95	40,42
nein	140	59,57
Gesamt	235	100
Erythrozyten		
nein	149	63,4
1	33	14,04
2	33	14,04
3	9	3,83
4	4	1,7
5	3	1,28
7	2	0,85
12	1	0,42
21	1	0,42
Gesamt	235	100
Fresh Frozen Plasma		
nein	229	97,45
2	2	0,85
4	1	0,42
5	1	0,42
6	2	0,85
Gesamt	235	100
Cyroprecipitate		
nein	206	87,66
1	13	5,53
2	13	5,53
3	1	0,42
4	1	0,42
5	1	0,42
Gesamt	235	100
Thrombozyten		
nein	220	93,62
1	5	2,13
2	9	3,83
4	1	0,42
Gesamt	235	100

Tabelle 19: Intraoperativ verabreichte Blutprodukte

Es wurde auch die Verabreichung von Blutprodukten an der Intensivstation dokumentiert. Während des Aufenthalts an der Intensivstation erhielten 27,66% der Patienten und Patientinnen Blutprodukte. Weitere Daten sind aus der Tabelle 18 und 19 ersichtlich.

Blutprodukte (ICU)	Anzahl	%	Gültiger Prozentsatz
Ja	65	27,66	27,89
Nein	168	71,49	72,1
Gesamt	233	99,15	100
fehlend	2	0,85	/
Insgesamt	235	100	/
Erythrozyten			
Nein	170	72,34	72,96
1	20	8,51	8,58
2	17	7,23	7,29
3	12	5,1	5,15
4	2	0,85	0,86
6	2	0,85	0,86
7	1	0,42	0,43
10	2	0,85	0,86
13	1	0,42	0,43
15	1	0,42	0,43
19	1	0,42	0,43
20	1	0,42	0,43
25	1	0,42	0,43
33	1	0,42	0,43
39	1	0,42	0,43
Gesamt	233	99,15	100
fehlend	2	0,85	/
Insgesamt	235	100	/
Fresh Frozen Plasma			
nein	230	97,87	98,71
4	1	0,42	0,43
5	1	0,42	0,43
6	1	0,42	0,43
Gesamt	233	99,15	100
fehlend	2	0,85	/
Insgesamt	235	100	/

Tabelle 20: Verabreichte Blutprodukte an der ICU (a)

Cyroprecipitate			
Nein	226	96,17	96,99
2	3	1,28	1,29
3	1	0,42	0,43
4	1	0,42	0,43
6	1	0,42	0,43
10	1	0,42	0,43
Gesamt	233	99,15	100
fehlend	2	0,85	/
Insgesamt	235	100	/
Thrombozyten			
nein	221	94,04	94,04
1	2	0,85	0,86
1,5	1	0,42	0,43
2	6	2,55	2,57
3	1	0,42	0,43
4	1	0,42	0,43
11	1	0,42	0,43
Gesamt	233	99,15	100
fehlend	2	0,85	/
Insgesamt	235	100	/

Tabelle 21: Verabreichte Blutprodukte an der ICU (b)

3.2.2 Thrombozyten

In der Abbildung 17 zeigt sich von der präoperativen Thrombozytenzahl (Mittelwert $217,56 \pm 60,29$; Minimum 59 und Maximum 492) ein signifikanter Abfall bis zum dritten postoperativen Tag (Mittelwert $87,01 \pm 39,54$; Minimum 24 und Maximum 269), gefolgt von einem signifikanten Anstieg auf standardnormale Werte der Thrombozytenzahl bis zur Entlassung (Mittelwert $236,24 \pm 114,42$; Minimum 21 und Maximum 841).

Thrombozytenzahl [x10 ³ /μl]	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Präoperativ	231	59.00	492.00	217,56	60,29
Unmittelbar postoperativ	232	47.00	287.00	122,83	40,88
1. postoperativer Tag	231	43.00	306.00	115,13	38,84
2. postoperativer Tag	231	21.00	286.00	92,03	38,09
3. postoperativer Tag	231	24.00	269.00	87,01	39,54
4. postoperativer Tag	229	22.00	320.00	103,2	47,13
Vor Entlassung:	221	21.00	841.00	236,24	114,42

Tabelle 22: Thrombozytenzahl präoperativ und im postoperativen Verlauf

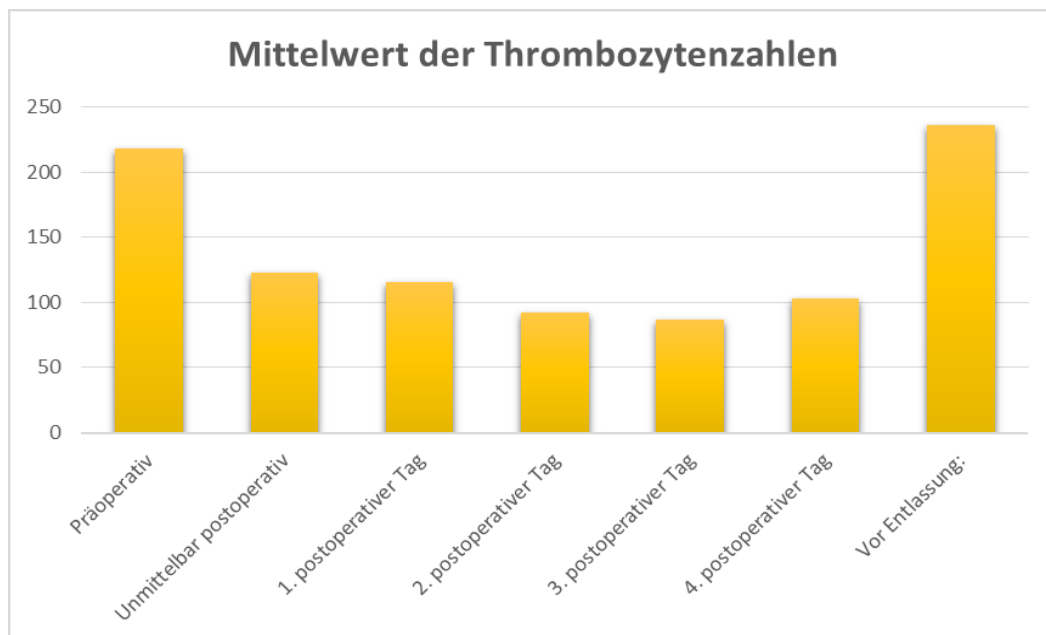


Abbildung 15: Thrombozytenzahlen präoperativ und im postoperativen Verlauf

3.2.3 Thrombozytenzahl der Studienpopulation im Verlauf

Der präoperative Wert der Thrombozyten sankte intraoperativ und bis zum dritten postoperativen Tag. Dieser erholte sich langsam in den folgenden Tagen bis zur Entlassung. Ein solcher Verlauf ist typisch für die Thrombozytenwerte nach chirurgischen Eingriffen.

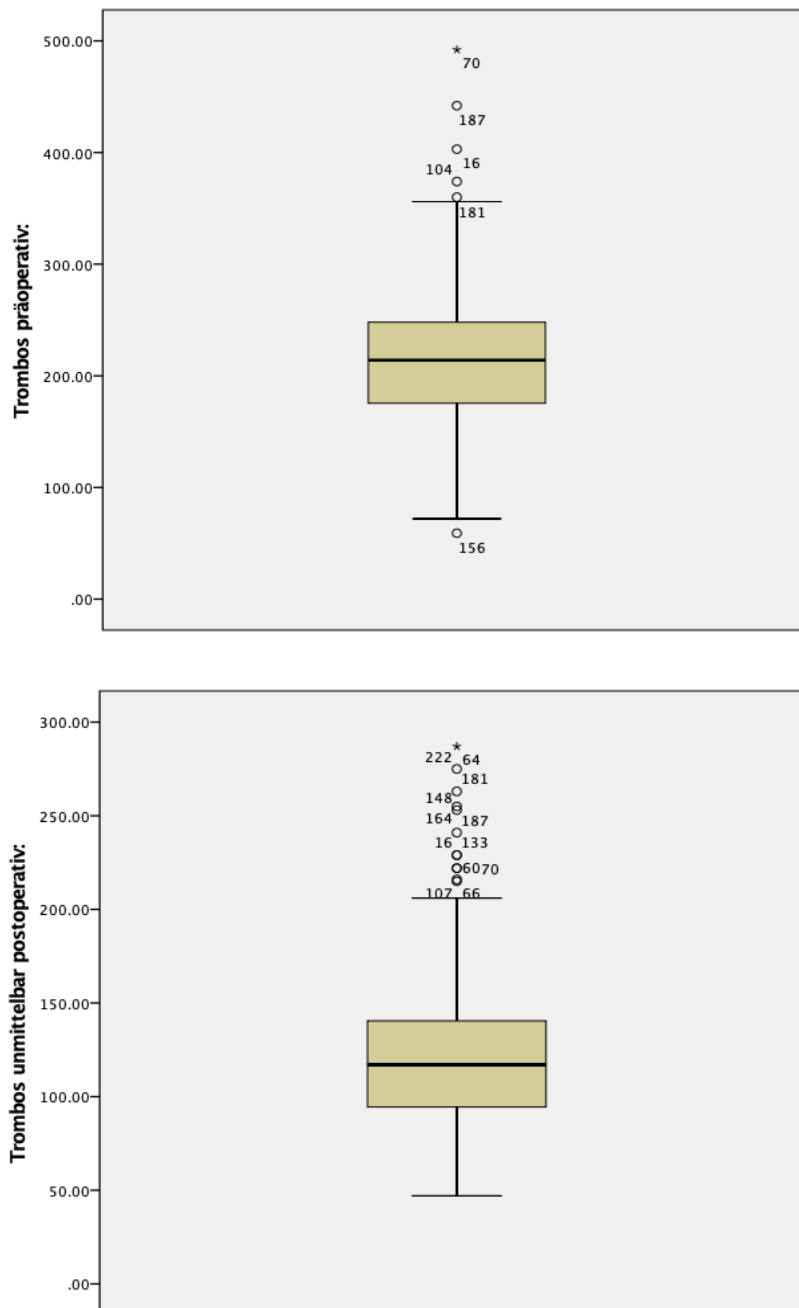


Abbildung 16: Thrombozytenzahl der Studienpopulation im Verlauf (a)

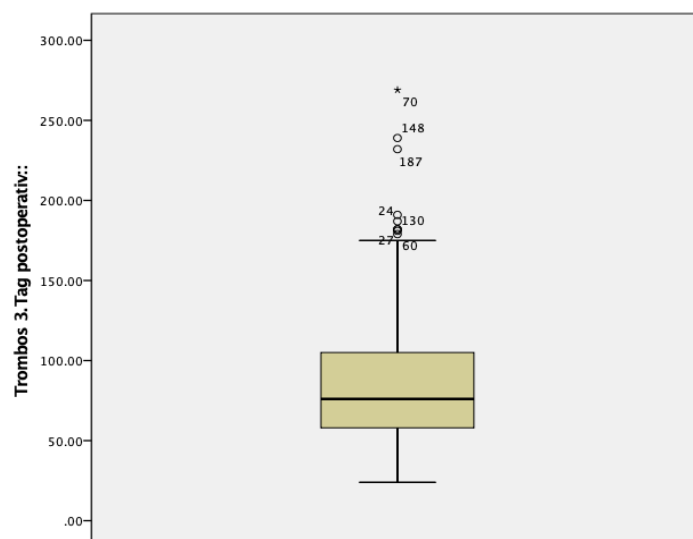
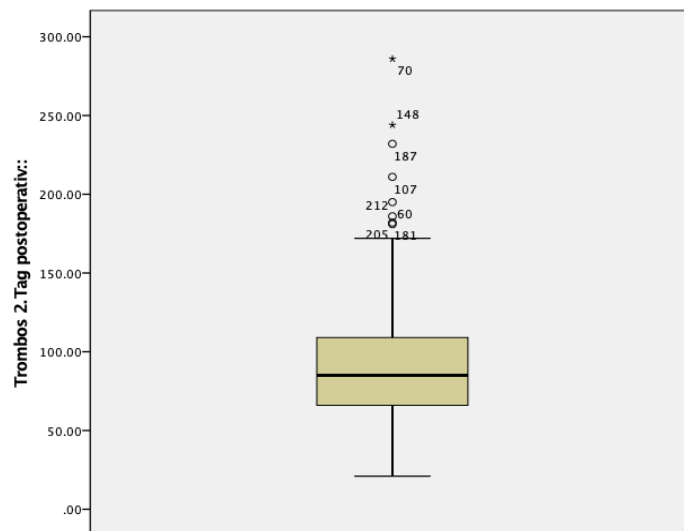
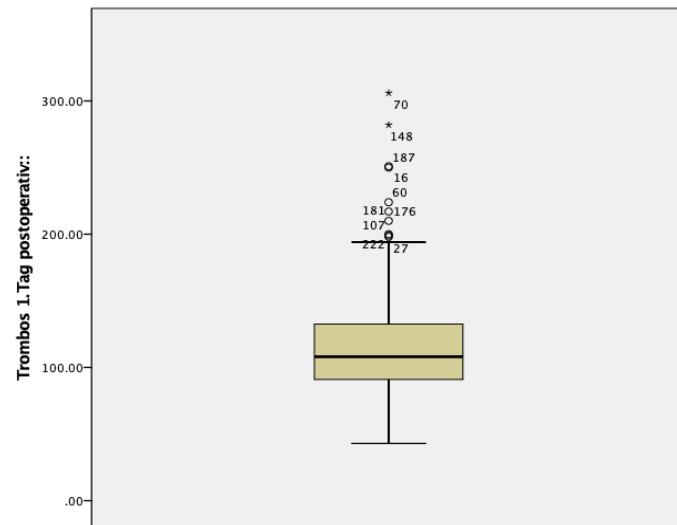


Abbildung 17: Thrombozytenzahl der Studienpopulation im Verlauf (b)

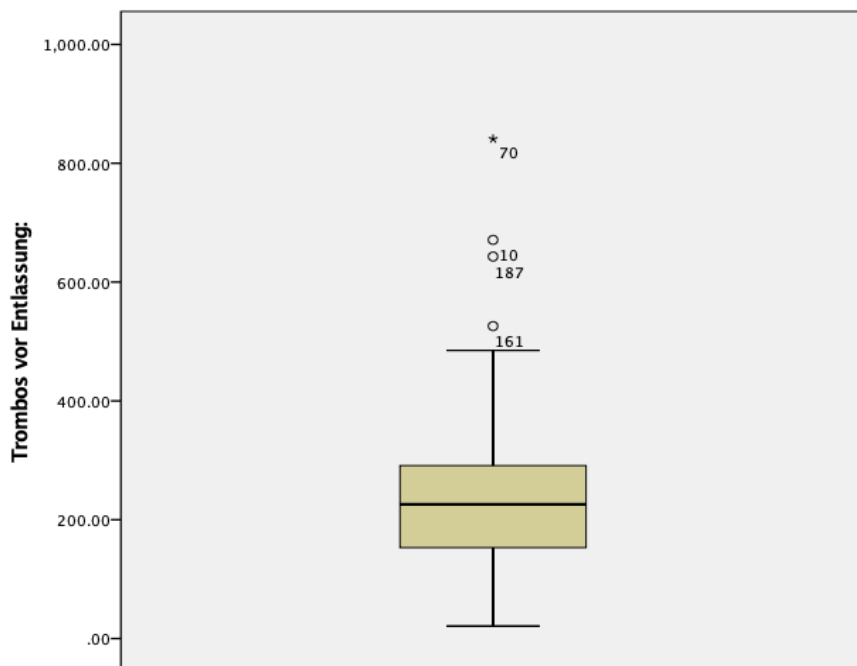
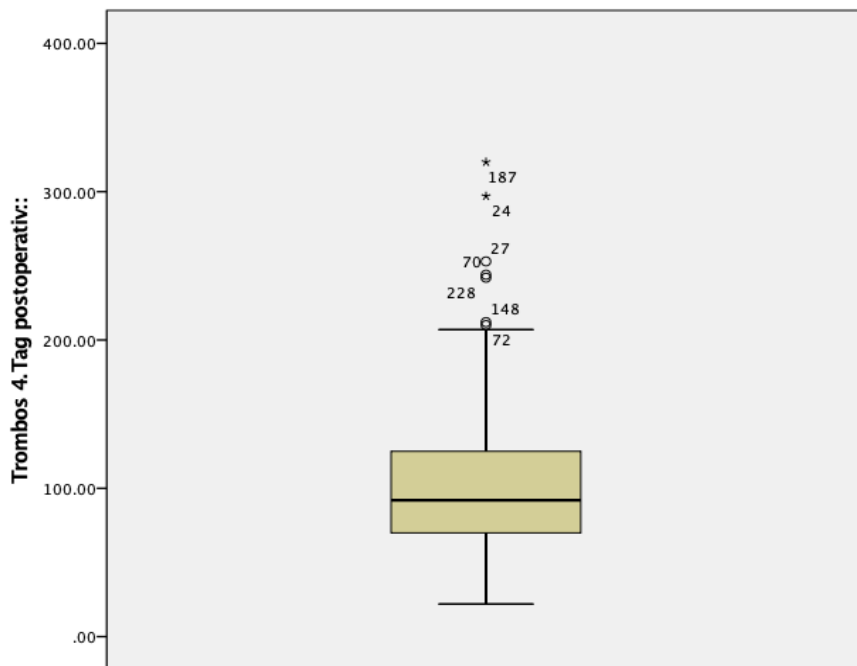


Abbildung 18: Thrombozytenzahl der Studienpopulation im Verlauf (c)

3.2.4 Thrombozytenzahl präoperativ und im postoperativen Verlauf

207 (88,09%) von 235 Patienten und Patientinnen hatten präoperativ einen Thrombozytenwert im physiologischen Bereich. 22 Patienten und Patientinnen (9,36%) zeigten einen unspezifisch niedrigen Thrombozytenwert, 0,42% wiesen eine milde Thrombozytopenie auf, sowie 0,42% eine moderate Thrombozytopenie.

Am dritten postoperativen Tag war nur bei 18 Patienten und Patientinnen (7,66%) der Thrombozytenwert im physiologischen Bereich. Bis zur Entlassung kam es bei 170 Patienten und Patientinnen (72,34%) zu einem signifikanten Anstieg auf standardnormale Thrombozytenwerte. Alle weiteren Daten, mit der detaillierten Darstellung der Thrombozytenwerte im postoperativen Verlauf, sind aus den Tabellen 21 und 22 ersichtlich.

Thrombozytenzahl präoperativ[x10 ³ /µl]		Anzahl	%	Gültiger Prozentsatz
	≤20	0	0	0
	20-60	1	0,42	0,43
	60-100	1	0,42	0,43
	100-150	22	9,36	9,52
	≥150	207	88,09	89,61
	Gesamt	231	98,3	100
	Fehlend	4	1,7	/
	Insgesamt	235	100	/
unmittelbar postoperativ		Anzahl	%	Gültiger Prozentsatz
	≤20	0	0	0
	20-60	3	1,28	1,29
	60-100	72	30,64	31,03
	100-150	114	48,51	49,14
	≥150	43	18,3	18,53
	Gesamt	232	98,72	100
	Fehlend	3	1,28	/
	Insgesamt	235	100	/
1. postoperativer Tag		Anzahl	%	Gültiger Prozentsatz
	≤20	0	0	0
	20-60	3	1,28	1,3
	60-100	88	37,45	38,09
	100-150	110	46,81	47,62
	≥150	30	12,76	12,99
	Gesamt	231	98,3	100
	Fehlend	4	1,7	/
	Insgesamt	235	100	/

Tabelle 23: Thrombozytenzahl für die jeweiligen Tage (a)

2. postoperativer Tag		Anzahl	%	Gültiger Prozentsatz
	≤20	0	0	0
	20-60	38	16,17	16,45
	60-100	118	50,21	51,08
	100-150	58	24,68	25,11
	>150	17	7,23	7,36
	Gesamt	231	98,3	100
	Fehlend	4	1,7	/
	Insgesamt	235	100	/
3. postoperativer Tag		Anzahl	%	Gültiger Prozentsatz
	≤20	0	0	0
	20-60	61	25,96	13,42
	60-100	105	44,68	45,45
	100-150	47	20	20,35
	≥150	18	7,66	7,29
	Gesamt	231	98,3	100
	Fehlend	4	1,7	/
	Insgesamt	235	100	/
4. postoperativer Tag		Anzahl	%	Gültiger Prozentsatz
	≤20	0	0	0
	20-60	32	13,62	13,97
	60-100	97	41,28	42,36
	100-150	69	29,36	30,13
	≥150	31	13,19	13,54
	Gesamt	229	97,45	100
	Fehlend	6	2,55	/
	Insgesamt	235	100	/
vor Entlassung		Anzahl	%	Gültiger Prozentsatz
	≤20	0	0	0
	20-60	4	1,7	1,81
	60-100	13	5,53	5,88
	100-150	34	14,47	15,38
	≥150	170	72,34	76,92
	Gesamt	221	94,04	100
	Fehlend	14	5,96	/
	Insgesamt	235	100	/

Tabelle 24: Thrombozytenzahl für die jeweiligen Tage (b)

3.3 Postoperativer Verlauf

In der Tabelle 24 sind die Werte der linksventrikulären Ejektionsfraktion ersichtlich. Wobei präoperativ 71,91% der Patienten und Patientinnen im physiologischen Bereich sind, aber postoperativ nur 62,13%. Demnach sind postoperativ mehr Patienten und Patientinnen mit reduzierter Auswurfraction vorhanden.

LVEF (%)	präoperativ		vor Entlassung	
	Anzahl	%	Anzahl	%
≥ 55	169	71,91	146	62,13
45-54	44	18,72	81	34,47
30-44	22	9,36	7	2,98
< 30	0	0	1	0,42

Tabelle 26: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Der Mittelwert des Krankenhausenthalts an der Klinischen Abteilung für Herzchirurgie des LKH Univ. Klinikums Graz nach dem nahtlosen Aortenklappenersatz mittels der Perceval S[®] Bioprothese betrug 13 ± 8 Tage, mit einem Minimum von 2 Tagen und einem Maximum von 63 Tagen.

In den betrachteten Studienpopulation kam es zu zwei Todesfällen während der Herzoperation. Ein weiterer Todesfall in der frühen Phase nach der Operation am ersten postoperativen Tag. Fünf Patienten und Patientinnen starben nach dem Aortenklappenersatz im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes vor den 30. postoperativen Tag.

Total		N=235	%
Entlassungsstatus*	lebend	227	96,6
	tot	8	3,4
30-Tages- Status	lebend	227	96,6
	tot	8	3,4

Tabelle 25: Entlassungsstatus

3.3.1 Morbidität und Komplikationen

In der Tabelle 27 ist die Anzahl der postoperativen Komplikationen ersichtlich. Bei 38,3% der Patienten und Patientinnen sind Komplikationen aufgetreten. Wobei es sich bei 7,66% um postoperative Hämorrhagien und bei 12,34% um pulmonale Komplikationen handelte. Bei 16 Patienten und Patientinnen (6,8%) erfolgte postoperativ eine Schrittmacher Implantation.

Komplikationen	Anzahl	%	Gültiger Prozentsatz
ja	90	38,3	100
nein	145	61,7	/
Gesamt	235	100	/
Akute periphere Ischämie	1	0,42	1,11
Akutes Nierenversagen	6	2,55	6,66
Andere (andere Komplikationen)	26	11,06	28,88
Aortendissektion	1	0,42	1,11
Rhythmusstörungen	28	11,91	31,11
Dialyse (operationsbedingt)	5	2,13	5,55
Embolischer Schlaganfall	0	0	0
Gastro-Intestinale Komplikation	14	5,96	15,55
Intrakranielle Blutung	0	0	0
Kontinuierliches Koma \geq 24 Std.	0	0	0
Koronarverschluss	0	0	0
Kreislaufstillstand	7	2,98	7,77
Multi-Organ-Versagen	3	1,28	3,33
Neurologisch	3	1,28	3,33
Niereninsuffizienz	6	2,55	6,67
Oberflächliche Wundinfektion Thorax	5	2,13	5,55
Paraparese	0	0	0
Paraplegie	0	0	0
Perioperativer MI	1	0,42	1,11
Pneumonie	4	1,7	4,44
Postop. Hämorrhagie	18	7,66	20
Post-Op. Schlaganfall \geq 72 Std.	3	1,28	3,33
Pulmonalembolie	0	0	0
Pulmunale Komplikation	29	12,34	32,22
Schlaganfall	1	0,42	1,11
Sepsis	2	0,85	2,22
Sternumdehiszenz	5	2,13	5,55
Tamponade	6	2,55	6,66
Transientes neurologisches (TIA)	0	0	0
Delir/Durchgang	13	5,53	14,44

Tabelle 27: Postoperative Komplikationen

3.3.2 Funnelplot und VLAD- Analysen

Wie in der Tabelle 28 dargestellt beträgt die Performance ratio für den logistischen Euroscore 0,34 und für den Euroscore II 0,92; was als positiv zu werten ist.

Total		N=235	%
30-Tages- Status	lebend	227	96,6
	tot	8	3,4
Log. EuroSCORE		10,10%	
Performance ratio Log. EuroSCORE		0,34	<1
EuroSCORE II		3,70%	
Performance ratio EuroSCORE II		0,92	<1

Tabelle 28: Gesamtübersicht der Ergebnisse

In der Abbildung 21 sieht man die rote Kurve des aktuellen VLAD bei logistischen EuroSCORE für den Beobachtungszeitraum 01.06.2012 bis 01.04.2018 und diese ist im sehr hohen positiven Bereich.

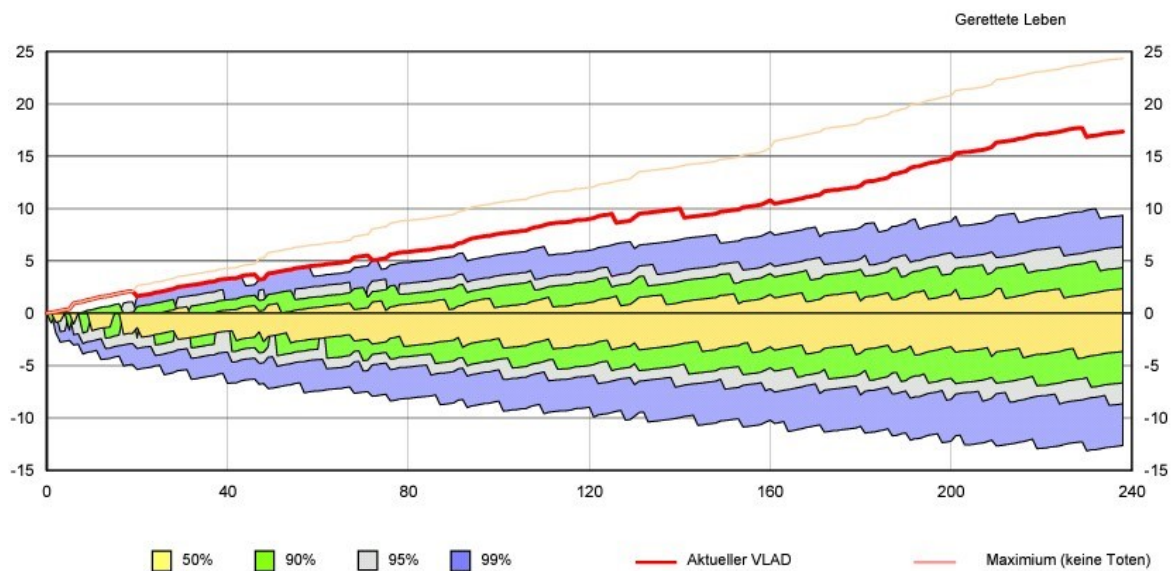


Abbildung 19: Funnelplot und VLAD für den logistischen EuroSCORE

Die rote Kurve des aktuellen VLAD bei EuroSCORE II in der Abbildung 22 für den Zeitraum von 01.06.2012 bis 01.04.2018 verläuft etwas flacher, jedoch noch immer im positiven Bereich.

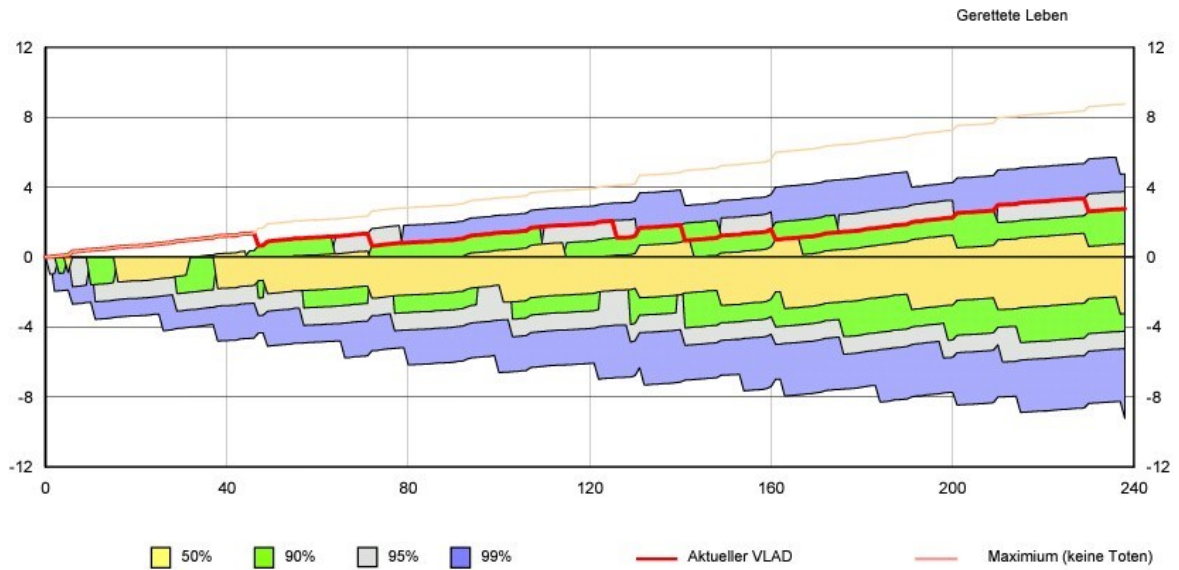


Abbildung 20: Funnelplot und VLAD für den EuroSCORE II

4 Diskussion

Bei unserer wissenschaftlichen Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, ethikkommissionsbehandelte, klinische Single-Center Beobachtungsstudie, die bei 235 Patienten und Patientinnen durchgeführt wurde, die sich im Zeitraum von 2012 bis 2018 an der Klinischen Abteilung für Herzchirurgie der Universitätsklinik für Chirurgie am LKH Graz-Universitätsklinikum einem prothetischen Aortenklappenersatz unterzogen und dabei eine Perceval S[®] Bioprothese der Firma LivaNova-Sorin eingesetzt bekommen haben.

Die nahtlosen biologischen Aortenklappenprothesen wurden entwickelt um verkalkte und stenosierte Aortenklappen schnell und einfach zu ersetzen. Da diese Klappen nicht im klassischen Sinne eingnäht werden müssen, erscheinen sie leicht zu implantieren und haben das Potential, die Aortenklammzeiten und die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine deutlich zu verringern, was bei älteren Patienten und Patientinnen mit komorbiden Erkrankungen von großem Vorteil sein kann. Ein häufig aufgetretenes Phänomen nach biologischen Aortenklappenersatz ist der postoperative Abfall der Thrombozyten. Die wirklichen Gründe dafür wurden bis dato äußerst kontrovers diskutiert und erscheinen noch im „wissenschaftlichen Nebel“.(2).

Tatsächlich haben zahlreiche Studien diesen Thrombozytenabfall nach Aortenklappenersatz dokumentiert und beschrieben, es bestehen jedoch nur Vermutungen bezüglich der auslösenden Faktoren.

In unserer Studie zeigte sich von der präoperativen Thrombozytenzahl (Mittelwert 217,56 $\times 10^3/\mu\text{l} \pm 60,29$; Minimum 59 $\times 10^3/\mu\text{l}$ und Maximum 492 $\times 10^3/\mu\text{l}$) ein signifikanter Abfall bis zum dritten postoperativen Tag (Mittelwert 87,01 $\times 10^3/\mu\text{l} \pm 39,54$; Minimum 24 $\times 10^3/\mu\text{l}$ und Maximum 269 $\times 10^3/\mu\text{l}$), gefolgt von einem signifikanten Anstieg auf standardnormale Werte der Thrombozytenzahl bis zur Entlassung (Mittelwert 236,24 $\times 10^3/\mu\text{l} \pm 114,42$; Minimum 21 $\times 10^3/\mu\text{l}$ und Maximum 841 $\times 10^3/\mu\text{l}$).

In einer Studie von Van Straten et al.(26) wurde die Thrombozytopenie nach einem Aortenklappenersatz mittels mechanischer und biologischer Klappen verglichen. Es zeigte sich, dass Patienten und Patientinnen die eine Carpentier-Edwards Perimount[®] oder eine stentless Medtronic Freestyle[®] Bioprothese erhielten, eine niedrigere Thrombozytenanzahl

innerhalb der ersten fünf postoperativen Tagen aufweisen, im Vergleich zu Patienten und Patientinnen die eine mechanische ATS[®]- und St. Jude[®]-Medical Prothesen erhielten. Mit einem allerdings nur kleinen Korrelationsfaktor, jedoch einer eindeutigen Signifikanz.(26)

Ähnliche Resultate hatten bereits Yerebakan et al.(27) und Hilker et al.(28) publiziert. In diesen Studien zeigte sich die höchste Thrombozytenzahl-Erniedrigung innerhalb der ersten fünf postoperativen Tage, was auch dem gestellten Studienendpoint entsprach.(27,28)

In der bereits zitierten Studie von Yerebakan et al.(27) zeigte sich das bei der Sorin Mitroflow[®] Bioprothese die mittlere Thrombozytenzahl moderat auf ein Minimum von 60% des Ausgangswerts am dritten postoperativen Tag fiel und sich am achten postoperativen Tag vollständig erholte. Jedoch war bei der stentlosen Sorin Freedom Solo[®] Bioprothese der Thrombozytenabfall signifikant schwerwiegender (ein Minimum von 25% des Ausgangswerts am vierten postoperativen Tag), ohne dass eine Erholung während des Follow-Ups auftrat.(27)

Ähnliches fanden auch Hilker et al.(28) heraus, und zwar im klinischen Vergleich nach Implantation von stentlosen (Sorin Freedom Solo[®]) und gestenteten (Carpentier Edwards Perimount[®]) Bioprothesen. Ein anfänglicher Abfall in der Thrombozytenzahl auf 50 % des Ausgangswertes fand schon am ersten postoperativen Tag statt, jedoch kam es schon bereits in weiterer Folge am zweiten postoperativen Tag zu einer distinkten - und in den Tagen danach - zu einer ausgiebigen Erholung der Thrombozytenzahl. In der beschriebenen Studie zeigte sich jedoch die Reexplorationsrate der Patienten und Patientinnen bei anhaltenden Nachblutungen in direkter Korrelation zum postoperativen Thrombozytenabfall, jedoch nur in der unvariierten Analyse.(28)

Es untersuchten bereits auch Miceli et al.(29) die postoperative Entwicklung der Thrombozytopenie nach Implantation von stentlosen und gestenteten Bioprothesen. Wobei die Gruppe der stentlosen Freedom Solo[®] Prothesen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einer höheren Inzidenz von Thrombozytopenien assoziiert war.(29)

Piccardo et al.(30) untersuchten auch die Inzidenz und die klinischen Auswirkungen von Thrombozytopenie bei Patienten und Patientinnen nach biologischen Klappenersatz, wobei

es bei 25% der Freedom Solo® Prothesen und nur bei 3% der Carpentier-Edwards Perimount® Prothese zur schweren Thrombozytopenie kam.(30)

LeGuyader et al.(31) beobachteten eine Änderung der Thrombozytenaktivität bei Patienten und Patientinnen nach Aortenklappenersatz (N=33), sowohl bei Bioprothesen als auch bei mechanischen Doppelflügelprothesen durch die Beurteilung der B-Selectin-Expression, Thrombozyten-/ Leukozytenkonjugationsformation und Thrombozyten-Mikropartikeln. Weiters zeigte sich eine langsamere postoperative Erholung der Thrombozytenzahlen, bei einigen Typen von Aortenklappenprothesen gar nur in einer etwas höheren Thrombozytenaktivierung. Dieses Phänomen korrelierte jedoch direkt mit thrombembolischen Komplikationen. Eigentlich scheint es, dass die Thrombozytopenie nach prothetischem Aortenklappenersatz im Allgemeinen keine große klinische Relevanz besitzt, weil in diesen Studien überhaupt keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Typen von implantierten Prothesen - zumindest in Betrachtung auf Reexplorationen - zu finden war, ebenso bezugnehmend auf Plasma-Transfusionen. Zusammenfassend zeigte sich in dieser Studie, dass Patienten und Patientinnen nach prothetischem Aortenklappenersatz mit entweder einer Carpentier-Edwards Perimount® oder stentless Medtronic Freestyle® Bioprothese eher eine Tendenz zeigten, ein erniedrigte Thrombozytenzahl innerhalb der ersten fünf postoperativen Tage zu besitzen, und es fiel kein Unterschied zur Sorin Freedom Solo® oder anderen biologischen Prothesen auf. In jedem Fall zeigte sich der Einfluss von anderen Risikofaktoren wie z.B. Alter des Patienten/der Patientin, Körperoberfläche, das Vorliegen einer aktiven Endokarditis, die präoperative Thrombozytenausgangszahl, die Dauer der extrakorporalen Zirkulation und die Zahl der durchgeführten Grafts in jedem Fall statistisch gesehen wesentlich einflußreicher als die Type der implantierten Prothese.(31)

In der retrospektiven Single-Center-Studie von Pozzoli et al.(32) wurde bei zwei absolut vergleichbaren Gruppen, konsekutiv und unselektioniert, die sich einer isolierten oder kombinierten Aortenklappenoperation unterzogen hatten, die Inzidenz einer schweren postoperativen Thrombozytopenie (Thrombozyten $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$) beobachtet, was in diesem Fall 15 % der Patienten und Patientinnen betraf. Dabei zeigte sich, dass in der Freedom Solo® bei 15 % der Patienten und Patientinnen ein Abfall der Thrombozytenwerte und in der Gruppe mit der Carpentier-Edwards Perimount® Prothese bei nur 2 % der Patienten und Patientinnen. Die schwere Thrombozytopenie entwickelte sich hauptsächlich zwischen

dem zweiten und fünften postoperativen Tag, resultierend in einem Abfall der Thrombozyten von 70 % hauptsächlich in der alleinigen Freedom Solo® Gruppe und ein Abfall von 43 % in der alleinigen Carpentier-Edwards Perimount® Gruppe. Diese Studie bringt zwei große Themen zur Sprache: (32)

1. Diese ausgedehnte und systematische Review auf klinische Effekte nach mehr von 300 Aortenklappenpatienten bestätigte die Meinung, dass Patienten und Patientinnen mit schwerer Thrombozytopenie weder eine höhere Mortalität, noch schwere „adverse events“ (im speziellen in Bezug auf verabreichte Transfusionen (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozyten, Fresh Frozen Plasma, thorakale Tamponaden, hämorrhagische oder ischämische Ereignisse, Reexplorationen für Nachblutungen)) zeigte. Ein potentiell nachteiliger Effekt könnte die verlängerte Verweildauer auf der Intensivstation gewesen sein, welcher auch in der Kohorte der PatientInnen mit isolierter Freedom Solo® Prothese im Vergleich zur isolierten Carpentier-Edwards Perimount® Prothese zu zeigen war, dies jedoch ohne jegliche, nachteilige klinische Events oder klappenbezogene Morbiditäten. Weiters zeigten diese Resultate, dass die postoperative schwere Thrombozytopenie nach einer Freedom Solo®-Prothesenimplantierung konservativ behandelt werden konnte und lediglich als ein transientes, sich selbst behebendes Phänomen akzeptiert und angesehen werden sollte. Außerdem zeigte sich die Thrombozytopenie limitiert auf den frühen postoperativen Verlauf und war im weiteren postoperativen Verlauf nicht mehr zu detektieren, inkludiert waren auch Outpatient Klinikbesuche nach Entlassung und andere weitere Follow-Up Kontrollen. Mehrere andere Autoren haben diese potentiellen klinischen „adverse effects“ bei Freedom Solo®-Patienten und Patientinnen untersucht und haben in ihren Ergebnissen die gleichen Konklusionen, wie in der vorliegenden Studie, gezogen.(32)
2. Wie weiters in derselben Studie evaluiert wurde, zeigte sich, dass das 2-minütige Spülen der Klappe mit steriler Kochsalzlösung unmittelbar vor der Implantation keinen Einfluss auf die Inzidenz der postoperativen schweren Thrombozytopenie hat. Deswegen können diese Daten auch nicht die Theorie unterstützen, dass ein angenommener toxischer Effekt verursacht durch die Lagerungsflüssigkeit der Freedom Solo® Prothese, in welcher auch die Perceval S® Prothese gelagert ist - für die Thrombozytopenie verantwortlich wäre. Deswegen bleibt die Erklärung für die Thrombozytopenie in diesem klinischen Umfeld unklar und muss noch in weiterer

Folge vielleicht durch die Miteinbeziehung anderer Mechanismen erforscht und diskutiert werden. Die qualitative Analyse mit Thrombelastometrie zeigte, dass es keine Verschlechterung in der Interaktion zwischen den Thrombozyten und dem Fibrinogen gab, um Thrombenformationen zu generieren. Die moderne Literatur behauptet weiterhin, dass diese Aktivität bei kalzifizierender Aortenstenose durch den Prozess innerhalb der Prothese selbst verbunden ist mit erhöhten Werten von Superoxid und Hydrogenperoxid. Verschiedene Levels der Erkrankung produzieren in weiterer Folge unterschiedliche aktive Kalzifikationen und eine unterschiedliche, assoziierte Inflammationsaktivität. Dies wiederum unterstützt die Hypothese, dass der Level der Extension der Dekalzifikation mit der Entwicklung der Thrombozytopenie moduliert werden könnte, und nicht nur ein Prozess der Aufbewahrungsflüssigkeit der Prothese zu sein scheint. Andererseits zeigt in diesem Fall die Freedom Solo[®] Prothese eine größere Kontaktfläche zwischen den Thrombozyten und dem Klappengewebe. Weiters zeigt die Freedom Solo[®] Prothese ebenfalls im Zusammenhang mit der supraanulären Implantationstechnik eine größere Kontaktfläche mit einem grad eben erst chirurgisch dekalzifizierten Anulus im Kontakt mit Blut als eine übliche gestentete Bioprothese. Dies erscheint umso mehr von Interesse, weil keine schwere Thrombozytopenie in dieser Studie bei 18 Patienten und Patientinnen beobachtet wurde, und zwar gerade bei jenen Patienten und Patientinnen, welche ursprünglich ausschließlich eine Aortenklappeninsuffizienz diagnostiziert bekommen hatten und bei denen keine Dekalzifikation des Anulus durchgeführt werden musste, bevor die Prothese implantiert wurde. Obwohl es sehr schwer zu sein scheint, diese Hypothese zu beweisen, sollte sie ebenfalls in weiteren Studienserien reevaluiert werden. Verglichen mit anderen Studien bzw. der modernen Literatur zeigt in dieser Abhandlung die Inzidenz der schweren postoperativen Thrombozytopenie nach Implantation einer Freedom Solo[®] Prothese einen ausgesprochen niedrigeren Wert. Gestärkt wird diese Aussage dadurch, dass es sich in dieser Studie um eine große Studienpopulation handelt.(32)

Im Vergleich mit anderen Studien fanden sich Resultate wie Körperoberfläche, präoperative Thrombozytenzahl und die Freedom Solo[®] Bioprothese als unabhängige Prädiktoren einer schweren postoperativen Thrombozytopenie. In Konklusion wurde publiziert, dass die Freedom Solo[®] Prothese eine höhere Inzidenz an Thrombozytopenie zeigte, als etwa die Carpentier-Edwards Perimount[®]

Prothese. Das klinische Outcome war mit statistischer Signifikanz ohne Unterschied. Das perioperative 2-minütige Spülen der Freedom Solo® Prothese konnte die Inzidenz der Thrombozytopenie nicht reduzieren. Zusammenfassend ist diese Publikation insofern interessant, da es sich bei der Perceval S® Prothese eigentlich um eine Freedom Solo® Prothese handelt, welche auf einen Nitinolstent fixiert wird.(32)

In der oben bereits erwähnten Studie von LeGuyader et al.(31) zeigten sich Resultate, dass eine Inflammation in jedem Fall aufscheint, wenn Patienten und Patientinnen einen Aortenklappenersatz mit Bioprothesen oder mechanischen Doppelflügelprothesen erhalten. Jedoch besteht ein Unterschied, dass es bei Bioprothesen zur signifikant höherer Inflammation als bei mechanischen Doppelflügelprothesen kommt. Dabei zeigte sich, dass der Inflamationsprozess in Bezug auf den herzchirurgischen Eingriff nicht allein durch die Verwendung der extrakorporalen Zirkulation als Erklärung für die Resultate herhalten kann, zumal sich die Thrombozytenfunktion - beobachtet durch Flusszytometrie - in den Tagen nach dem Eingriff innerhalb der Ausgangslevels erholt. Weiters ist bekannt, dass die Heparinadimistration die Thrombozyten B-Selectin-Expression moduliert. In dieser Studie waren am achten postoperativen Tag unmittelbar vor Entlassung alle Patienten und Patientinnen mit einer oralen Antikoagulation versehen. Dabei zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Thrombozyten B-Selectin-Expression assoziiert mit einem Anstieg der Thrombozyten- und Leukozytenkonjugation sowie der Mikropartikelformation, resultierend in einer signifikanten Thrombozytenaktivierung nach Aortenklappenersatz. In dieser Studie wird konsistent mit den Ergebnissen, welche von Wahba et al.(33) bereits beschrieben worden waren, dargelegt, dass es zu einem Anstieg an Thrombozyten-Monozyten-Konjugaten nach prothetischen Aortenklappenersatz kommt. Weiters wurde demonstriert, dass es zu einem signifikanten Anstieg an Thrombozyten-Monozyten-Konjugaten gerade in der homogenen Gruppe jener Patienten und Patientinnen kommt, welche entweder Bioprothesen oder mechanische Doppelflügelprothesen erhalten hatten. Gleichzeitig zeigten jedoch Wahba et al.(33), dass diese Ergebnisse für alle Typen von implantierbaren Aortenklappenprothesen nachzuweisen wären. In dieser Studie zeigte sich jedoch kontrovers, dass der Anstieg auch bei mechanischen Doppelflügelprothesen festzustellen war. Die Thrombozytenaktivierung wurde bei jenen Patienten und Patientinnen mit biologischen Prothesen sowohl am achten postoperativen Tag unmittelbar vor der Entlassung als auch bei der ambulanten Kontrolle nach zwei Monaten beobachtet, bei

welcher sich diese Patienten und Patientinnen alle ohne Ausnahme unter oraler Antikoagulationstherapie befunden hatten. Allerdings sind Medikamente zur oralen Antikoagulation definitiv nicht dafür bekannt, für ein solches Phänomen verantwortlich zu sein - eine direkte Thrombozytenaktivierung hervorzurufen. Eine Erklärung für dieses beschriebene Phänomen könnte das biologische Gewebe der Prothesen selbst sein. Lehner et al.(34) verglichen die Biokompatibilität der konventionell erhältlichen kardialen Bioprothesen, welche entweder mit autologen endothelialen Zellen von erwachsenen Schimpansen vorbehandelt oder eben nicht vorbehandelt worden waren. All diese Prothesen wurden zur Analyse 40 Tage nach Implantation wieder explantiert, dabei wurden keine endothelialen Zellen detektiert. Fibrindeposit und Thrombozytenaggregate wurden dabei an der Bioprothesenoberfläche beobachtet, aber nicht an den vorbehandelten Prothesen. Diese Resultate mögen eine Erklärung für die Thrombozytenaktivierung, welche in diese Studie zum Kontrollzeitpunkt nach zwei Monaten beobachtet worden war, darstellen. Es zeigte sich, dass die Thrombozytenaggregation bei Biomaterialien ein wichtiger und erster Schritt für die weitere Thrombozytenaktivierung zu sein scheint. Dieser Zustand endete in einem Argument, welches eine frühere Antithrombozytentherapie mit z.B. Aspirin favorisierte, andererseits könnte dadurch die Thrombozyten- B-Selectin-Expression und die Thrombozytenaggregation selbst unterdrückt werden.(31,33,34)

Mujtaba et al.(2) haben in einer ihrer Studien gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen der Perceval S[®] Klappenimplantation und einer schweren Thrombozytopenie besteht, jedoch war eine schwere Thrombozytopenie nicht mit einer höheren Mortalität und Morbidität verbunden. Es wurden die Daten derjenigen Patienten und Patientinnen erhoben, welche einen isolierten Aortenklappenersatz mittels der Perceval S[®] Bioprothese (n=72) und der Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease[®] Bioprothese (n=101) erhalten haben. Die niedrigste Thrombozytenzahl konnte am dritten postoperativen Tag mit einer sehr langsamen Erholung bis zum siebten postoperativen Tag dokumentiert werden. Der größte Thrombozytenabfall war bis auf 22% des präoperativen Ausgangswertes beobachtet und trat bei Patienten und Patientinnen auf, denen die Perceval S[®] Bioprothese implantiert wurde. Es gab keine anderen klinischen Konsequenzen im Zusammenhang mit der aufgetretenen Thrombozytopenie, die als vorübergehend dokumentiert wurden, lediglich führten diese zu einer höheren Rate an Blut- und Blutplättchentransfusionen.(2)

Mechanische Belastungen und hämodynamische Turbulenzen wurden laut Yerebakan et al.(27) auch als Ursache für Thrombozytopenie nach Freedom Solo® Prothesen vorgeschlagen, da kleine Klappengrößen Turbulenzen über die Klappe verursachen können und diese zur Aktivierung oder Zerstörung der Thrombozyten und folglich zur postoperativen Thrombozytopenie führen können.(27)

Da laut Mujtaba et al.(2), nahtlose Klappen für ihre überlegene hämodynamische Leistung bekannt sind, erscheint diese Hypothese bisher ziemlich unwahrscheinlich.(2)

Albacker et al.(35) sind wiederum der Meinung das der Metallkäfig der Perceval S® Prothese, der als Verankerungssystem für die Aortenklappe dient, die Ursache für turbulenten Fluss und Thrombozytenschädigung sein kann, sodass der Nitinolstent sowie die Möglichkeit von paravalvulären Lecks eine Rolle bei der Thrombozytenaktivierung haben können. Des Weiteren könnten die Metallstents dieser Klappen die Bildqualität beeinträchtigen und das Ausmaß einiger paravalvulärer Lecks verbergen oder unterschätzen.(35)

Van Straten et al.(26) vermuteten in einer ihrer Studien, dass eine lange extrakorporeale Zirkulation mit einer postoperativen Thrombozytopenie assoziiert ist. Dies wurde durch Mujtaba et al.(2) wiedergelegt, da in deren Studie die extrakorporeale Zirkulation in der Gruppe ohne Nähte kürzer als in der Gruppe mit Nähten, daher kann sie nicht für eine postoperative Thrombozytopenie verantwortlich sein.(2,26)

Während des herzchirurgischen Eingriffs unter Anwendung der extrakorporealen Zirkulation erfolgt eine systemische Kühlung auf 30-34° C. Krajewski et al.(36) beschreiben, als Nebenwirkungen der Unterkühlung, eine Veränderung der Thrombozytenfunktion. Die Dauer der Hypothermie ist abhängig von der Perfusionszeit der extrakorporealen Zirkulation.(36)

Gallet et al.(37) berichten über eine Abnahme der Thrombozytenzahl nach einer Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) mittels transfemoralem Zugangswegs, wobei es zu einer durchschnittlichen Abnahme der Thrombozytenwerte von $34 \pm 15\%$ kam. Die Abnahme der Thrombozytenzahl war mit schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen im Krankenhaus verbunden und beeinflusste das Outcome der Patienten stark. Deren Meinung war das im TAVI-Verfahren die Aktivierung von

Blutplättchen durch Endothelschädigung verursacht wird. Sodass es durch die Prothesenimplantation und Fibrinogenbindung an metallischen Armaturen und Scherspannungsmodifikationen durch Prothesenimplantation zum Thrombozytenabfall kommt.(37)

In unserer Studie hatten 207 (88,09%) von 235 Patienten und Patientinnen präoperativ einen Thrombozytenwert im physiologischen Bereich. 22 Patienten und Patientinnen (9,36%) zeigten einen unspezifisch niedrigen Thrombozytenwert, 0,42% wiesen eine milde Thrombozytopenie auf, sowie 0,42% eine moderate Thrombozytopenie. Am dritten postoperativen Tag war nur bei 18 Patienten und Patientinnen (7,66%) der Thrombozytenwert im physiologischen Bereich. Des Weiteren war bei 105 Patienten und Patientinnen (44,68%) der Thrombozytenwert unter $100 \times 10^3/\mu\text{l}$, sowie bei 61 Patienten und Patientinnen (25,96%) ein Thrombozytenwert unter $60 \times 10^3/\mu\text{l}$. Bis zur Entlassung kam es bei 170 Patienten und Patientinnen (72,34%) zu einem signifikanten Anstieg auf standardnormale Thrombozytenwerte.

Die Bestimmung der korrekten Klappengröße erfolgte intraoperativ mit einem Messgerät. Bei 38,3% der Patienten und Patientinnen wurde eine Perceval S[®] Prothese in der Größe L (24-25 mm) implantiert.

Bei der Operationsdauer zeigte sich ein Minimum von 100 Minuten und ein Maximum von 353 Minuten, sowie Mittelwert der Operationsdauer von 168 ± 43 Minuten. Der Mittelwert der Aortenklemmzeit betrug $46,86 \pm 13,32$ Minuten und ein Minimum von 26 Minuten, sowie ein Maximum von 134 Minuten. Bei dem kardiopulmonalen Bypass zeigte sich ein Minimum von 45 Minuten und ein Maximum von 230 Minuten, sowie ein Mittelwert von $79,47 \pm 26,92$ Minuten.

Zusammenfassend fanden sich diese OP-Zeiten im Verhältnis zu jenen aus anderen Publikationen doch deutlich erniedrigt.(2,26)

Es zeigte sich von den präoperativen Hämatokritwert (Mittelwert $38,37 \pm 3,94$; Minimum 25,7 und Maximum 48,8) ein signifikanter Abfall bis zum dritten postoperativen Tag (Mittelwert $27,36 \pm 3,32$; Minimum 17,5 und Maximum 37,5), gefolgt von einem leichten Anstieg der Hämatokritwerte bis zur Entlassung (Mittelwert $31,31 \pm 3,61$; Minimum 18,8 und Maximum 41).

Bei 40,42% der Patienten und Patientinnen wurden intraoperativ Blutprodukte verabreicht, vorwiegend Erythrozytenkonzentrate. Bei 29 Patienten und Patientinnen (12,34%) wurden Cyroprecipitate verabreicht, sowie bei 15 Patienten und Patientinnen (6,38%) Thrombozytentransfusionen. Während des Aufenthalts an der Intensivstation erhielten 27,66% der Patienten und Patientinnen Blutprodukte, auch hier vorwiegend Erythrozytenkonzentrate. Bei 12 Patienten und Patientinnen (5,11%) erfolgten Thrombozytentransfusionen.

Die Implantation von nahtlosen Perceval S[®] Prothesen war mit einem signifikanten postoperativen Abfall der Thrombozytenzahl verbunden, mit langsamer Erholung und distinkten Anforderungen von Thrombozyten- und Erythrozyten-Transfusionen, jedoch war die Mortalität und Morbidität der Patienten und Patientinnen nicht beeinflusst. Insofern keine Bedenken hinsichtlich der Biokompatibilität der Perceval S[®] Bioprothese bestehen, kann die Implantation bei sorgfältig ausgewählten Patienten und Patientinnen durchgeführt werden. Viele Vorteile liegen auf der Hand und sollten dementsprechend nicht ignoriert werden. Die Thrombozytopenie ist ein bekanntes vorübergehendes Phänomen nach biologischen Aortenklappenersatz und deswegen sollten Patienten und Patientinnen nach der Operation 14 Tage lang überwacht werden. Vor der Entlassung wird eine Therapie mit dem Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure (100 mg / Tag p.o.) begonnen. Bei Patienten und Patientinnen mit einer bioprothetischen Klappe erfolgt die Anwendung von Vitamin K Antagonisten in den ersten drei postoperativen Monaten. Um das Blutungsrisiko zu minimieren, sollten bei diesen Patienten und Patientinnen regelmäßige hausärztliche Kontrollen erfolgen. Die Thrombozytenzahl sollte stets überprüft und Medikamente mit thrombozytenunterdrückenden Nebenwirkungen vermieden werden. Des Weiteren sollten Patienten und Patientinnen auf die Erkennung von Anzeichen möglicher petechialer Blutungen an der Haut und an den Schleimhäuten gelehrt werden. Hauptsächlich ist unserer Studie durch ihre retrospektiven, sowie beobachtenden und nicht randomisierten Eigenschaften limitiert. Aufgrund mangelnder Standardisierung zeigt jede retrospektive Studie gewisse Grenzen auf. Der Ausschluss von Heparin-induzierter Thrombozytopenie mittels einem Enzymimmuntest ist nicht mehr möglich, dies gilt auch für die Pseudothrombozytopenie, aber trotzdem wurden im Falle eines plötzlichen Thrombozytenabfalls die Daten des Patienten/der Patientin unter Verwendung der Krankenakten überprüft.

5 Literaturverzeichnis

1. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Frie M, Markewitz A, Harringer W. German Heart Surgery Report 2017: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2018;66:608–21. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676131>
2. Mujtaba SS, Ledingham S, Shah AR, Schueler S, Clark S, Pillay T. Thrombocytopenia After Aortic Valve Replacement: Comparison Between Sutureless Perceval S Valve and Perimount Magna Ease Bioprosthesis. *Brazilian J Cardiovasc Surg* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jul 13];33(2):169–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29898147>
3. Evangelista A, Pierard L, Schuler G. ESC/EACTS GUIDELINES Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). (Spain). Available from: www.escardio.org/guidelines
4. Fauci AS, Harrison TR. *Harrison's principles of internal medicine*. 17. ed. New York, NY [u.a.]: McGraw-Hill Medical; 2008. XXXVII, 2754, A-16, I-149 S. p.
5. Christen T, Lerch R, Trigo Trindade P. Die Aortenklappenstenose beim Erwachsenen. Teil 1. Ätiologie, Pathophysiologie und Diagnose. *Swiss Med Forum – Schweizerisches Medizin-Forum* [Internet]. 2006 Jun 26;626–32. Available from: <https://doi.org/10.4414/smf.2006.05906>
6. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *YMJE*. 2008;22:1–23.
7. Herold G, editor. *Innere Medizin 2018: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln, Köln: Gerd Herold; 2018.
8. Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, et al. Klappenvitien im erwachsenenalter. *Clin Res Cardiol*. 2006 Nov;95(11):620–41.
9. Rajput FA, Zeltser R. Aortic Valve Replacement. 2019 Mar 31 [cited 2019 Aug 4]; Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30725821 (gesehen am: 04.08.2019)
10. Sian K, Li S, Selvakumar D, Mejia R. Early results of the Sorin ® Perceval S sutureless valve: systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* [Internet]. 2017;9(3):711–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2017.03.24>

11. Kobayashi J. Vascular Health and Risk Management Dovepress Stentless aortic valve replacement: an update. *Vasc Health Risk Manag* [Internet]. 2011;345–51. Available from: www.dovepress.com
12. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug;48(3):e1–148.
13. Autschbach R, Jacobs M, Neumann UP. *Chirurgie in 5 Tagen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2012.
14. Arastéh K. *Innere Medizin : 643 Tabellen. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl.* ed. Stuttgart: Thieme; 2009. XXXVIII, 1496 S. p.
15. Kizilay M, Elbir F, Aglar AA, Vural U, Balci AY, Yekeler İ. An overlooked fact: Thrombocytopenia following bioprosthetic aortic valve replacement. *Kardiocirurgia i Torakochirurgia Pol*. 2019; Available from: <https://doi.org/10.5114/kitp.2019.83941>
16. Miceli A. Tissue valve, nitinol stent, or storage solution? The mystery still goes on. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2016;152(6):1633–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.07.066>
17. Mujtaba SS, Ledingham S, Shah AR, Clark S, Pillay T, Schueler S. Early Clinical Results of Perceval Sutureless Aortic Valve in 139 Patients: Freeman Experience. *Brazilian J Cardiovasc Surg*. 2018; Available from: <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2017-0087>
18. Sangani NK, Suri RM. Sutureless Aortic Valve Implantation. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; Available from: <https://doi.org/10.1053/j.optechstcvs.2013.12.003>
19. Perceval by Sorin. Instructions for use. In: SORIN Group Canada Inc, editor.
20. Edmunds LJ, Clark R, Cohn L, Grunkemeier G, Miller D, Weisel R: Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1996;10(9):812–6. Available from: <https://academic.oup.com/ejcts/article-abstract/10/9/812/339134>
21. Guest RV, Chandrabalan VV, Murray GD, Auld CD. Application of Variable Life Adjusted Display (VLAD) to risk-adjusted mortality of esophagogastric cancer surgery. *World J Surg* 2012; 36(1): 104–8
22. Lovegrove J, Valencia O, Treasure T, Sherlaw-Johnson C, Gallivan S. Monitoring the results of cardiac surgery by variable life-adjusted display. *The Lancet* 1997; 350(9085): 1128–30
23. Euroscore: What is Euroscore? Available from: http://www.euroscore.org/what_is_euroscore.htm (gesehen am: 28.08.2019)

24. Greinacher A, Selleng S. How I Treat How I evaluate and treat thrombocytopenia in the intensive care unit patient. 2016; Available from: www.bloodjournal.org (gesehen am: 16.08.2019)
25. Thrombozytentransfusion. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/thrombozytentransfusion/@@guideline/html/index.html> (gesehen am: 16.08.2019)
26. van Straten A Hamad M Berreklouw E ter Woorst J Martens E Tan M. Thrombocytopenia after aortic valve replacement: comparison between mechanical and biological valves. *J Heart Valve Dis* [Internet]. 2010; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/44805112>
27. Yerebakan C, Kaminski A, Westphal B, Kundt G, Ugurlucan M, Steinhoff G, et al. Thrombocytopenia after aortic valve replacement with the Freedom Solo stentless bioprosthesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008; Available from: <https://doi.org/10.1510/icvts.2007.169326>
28. Hilker L, Wodny M, Ginesta M, Wollert H-G, Eckel L. Differences in the recovery of platelet counts after biological aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008; Available from: <https://doi.org/10.1510/icvts.2008.188524>
29. Miceli A, Gilmanov D, Murzi M, Parri MS, Cerillo AG, Bevilacqua S, et al. Evaluation of platelet count after isolated biological aortic valve replacement with Freedom Solo bioprosthesis. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2012;41(1):69–73.
30. Piccardo A, Rusinaru D, Petitprez B, Marticho P, Vaida I, Tribouilloy C, et al. Thrombocytopenia After Aortic Valve Replacement With Freedom Solo Bioprosthesis: A Propensity Study. *Ann Thorac Surg*. 2010 May;89(5):1425–30.
31. LeGuyader A. Platelet activation after aortic prosthetic valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2005 Nov 25;5(1):60–4.
32. Pozzoli A, De Maat GE, Hillege HL, Boogaard JJA, Natour E, Mariani MA. Severe thrombocytopenia and its clinical impact after implant of the stentless freedom solo bioprosthesis. *Ann Thorac Surg*. 2013 Nov;96(5):1581–6.
33. Wahba A, Videm V. Heart surgery with extracorporeal circulation leads to platelet activation at the time of hospital discharge. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2003. p. 1046–50.
34. Lehner G, Fischlein T, Baretton G, Murphy JG, Reichart B. Endothelialized biological heart valve prostheses in the non-human primate model [Internet]. Vol. 11, *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 1997. Available from: <https://academic.oup.com/ejcts/article-abstract/11/3/498/494128>
35. Albacker TB. Thrombocytopenia Associated with Perceval Sutureless Aortic Valve Replacement in Elderly Patients: A Word of Caution. *Heart Surg Forum* [Internet]. 2015 Jun 26 [cited 2019 Jul 13];18(3):093. Available from: <http://journal.hsforum.com/index.php/HSF/article/view/1324>

36. Krajewski S, Kurz J, Neumann B, Greiner TO, Stolz A, Balkau B, et al. Short-acting P2Y₁₂ blockade to reduce platelet dysfunction and coagulopathy during experimental extracorporeal circulation and hypothermia. *Br J Anaesth.* 2012;108(6):912–21.
37. Gallet R, Seemann A, Yamamoto M, Hayat D, Mouillet G, Monin JL, et al. Effect of transcatheter (via femoral artery) aortic valve implantation on the platelet count and its consequences. *Am J Cardiol.* 2013 Jun 1;111(11):1619–24.

Anhang

Appendix 1 – Ethikvotum

Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

VOTUM gültig bis 29.05.2019

EK-Nummer: 30-330 ex 17/18
Studientitel: Implantation of stentless sutureless bioprosthesis in cardiac surgery - A retrospective study
Prüfer: Ao. Univ.-Prof.Dr.med Igor Knez
Medizinische Universität Graz
Sponsor: Med.Uni Graz, Univ. Klinik für Chirurgie
Ansprechpartner: Ao. Univ.-Prof. Dr.med. Igor Knez, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 29
CRO: -
Antragsteller: Herzchirurgie

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 24.04.2018 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 16.04.2018, begutachtet im 'expedited Review' am 24.04.2018

✓ Cover Letter Anschreiben_Ethikkommission_Kernspecht 1.0	04.04.2018
✓ Antragsformular ECS	16.04.2018
Originalprotokoll Studienprotokoll_Kernspecht 1.0	04.04.2018
✓ Case Report Form CRF_Kernspecht 1.0	14.04.2018
✓ CV Curriculum Vitae_Kernspecht 1.0	04.04.2018
✓ CV CV_Strugger 1.0	15.04.2018

Dokumente eingegangen am 18.04.2018 (In der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

✓ Antragsformular ECS Unterschriftenseiten	17.04.2018
--	------------

Dokumente eingegangen am 22.05.2018 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

✓ Cover Letter	22.05.2018
✓ Originalprotokoll 2.0	22.05.2018
✓ Case Report Form 2.0	22.05.2018

Dokumente eingegangen am 24.05.2018, begutachtet im 'expedited Review' am 29.05.2018

✓ Letter of Authorization	24.05.2018
---------------------------	------------

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des

EK-Nummer: 30-330 ex 17/18

Votum (29.05.2018)

Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz, www.medunigraz.at

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002, Information: Mitteilungsblatt der Universität und www.medunigraz.at, DVR-Nr. 210 9494, UID: ATU 575 111 79, Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 948 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38000 Konto-Nr. 49510.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Graz, 08. März 2019



Univ. Prof. Dr. Josef Haas
Vorsitzender



Univ. Prof. Dr. Hans Dimai
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!



FOLGEVOTUM gültig bis 29.05.2020

EK-Nummer: 30-330 ex 17/18
Studientitel: Implantation of stentless sutureless bioprosthesis in cardiac surgery - A retrospective study
Prüfer: Ao. Univ.-Prof.Dr.med Igor Knez
Medizinische Universität Graz
Sponsor: Med.Uni Graz, Univ. Klinik für Chirurgie
Ansprechpartner: Ao. Univ.-Prof. Dr.med. Igor Knez, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 29
CRO: -
Antragsteller: Herzchirurgie

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 24.04.2018 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 16.04.2018, begutachtet im 'expedited Review' am 24.04.2018

✓ Cover Letter Anschreiben_Ethikkommission_Kernspecht 1.0	04.04.2018
✓ Antragsformular ECS	16.04.2018
Originalprotokoll Studienprotokoll_Kernspecht 1.0	04.04.2018
✓ Case Report Form CRF_Kernspecht 1.0	14.04.2018
✓ CV Curriculum Vitae_Kernspecht 1.0	04.04.2018
✓ CV CV_Strugger 1.0	15.04.2018

Dokumente eingegangen am 18.04.2018 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

✓ Antragsformular ECS Unterschriftenseiten	17.04.2018
--	------------

Dokumente eingegangen am 22.05.2018 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

✓ Cover Letter	22.05.2018
✓ Originalprotokoll 2.0	22.05.2018
✓ Case Report Form 2.0	22.05.2018

Dokumente eingegangen am 24.05.2018, begutachtet im 'expedited Review' am 29.05.2018

✓ Letter of Authorization	24.05.2018
---------------------------	------------

Dokumente eingegangen am 28.02.2019, begutachtet im 'expedited Review' am 08.03.2019

✓ Zwischenbericht	28.02.2019
-------------------	------------

Datum Erstvotum: 29.05.2018

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

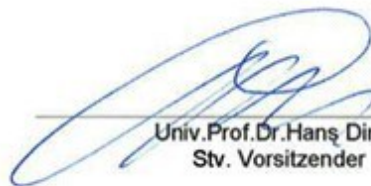
Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Graz, 08. März 2019



Univ. Prof. DI Dr. Josef Haas
Vorsitzender



Univ. Prof. Dr. Hans Dimai
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!