

Sana Herzchirurgie Stuttgart

(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)

**Langzeitergebnisse der David-Operation bei 500
konsekutiven Patienten: Erfahrungen einer
herzchirurgischen Klinik**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Stadler, Charlotte Louise

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. N. Doll

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. I. Müller

Tag der Disputation: 29.01.2021

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	8
1. Einleitung	9
1.1 Historie der Aortenklappenchirurgie	9
1.2 Anatomie	10
1.2.1 Aortenklappe	10
1.2.2 Aorta ascendens	11
1.3 Physiologie	12
1.4 Angeborene und erworbene Vitien der Aortenklappe	12
1.4.1 Bikuspidale Klappe	12
1.4.2 Stenose	14
1.4.3 Insuffizienz	15
1.5 Angeborene und erworbene Pathologien der Aorta ascendens	16
1.5.1 Aneurysma	16
1.5.2 Dissektion	16
1.5.3 Marfan-Syndrom	18
1.5.4 Loeys-Dietz-Syndrom	18
1.6 Therapie der Erkrankungen	19
1.6.1 Aortenklappenersatz	19
1.6.2 Ersatz der Aorta ascendens	21
1.6.3 Reimplantation nach David	22
1.6.4 Remodeling nach Yacoub	23
1.6.5 Taschenrekonstruktionen	24
1.7 Ziel der Dissertation	25
2. Material und Methodik	27
2.1 Patienten	27
2.2 Operatives Vorgehen	29
2.2.1 Auswahl der Patienten	29
2.2.2 Operation	30

Inhaltsverzeichnis

2.2.3 Taschenrekonstruktionen	34
2.3 Erhebung der Follow-up Daten	35
2.4 Statistische Analyse	36
3. Ergebnisse	38
3.1 Frühe postoperative Ergebnisse	38
3.2 Langzeitergebnisse	40
3.3 Freiheit eines Aortenklappenersatzes	44
3.4 Aortenklappeninsuffizienz im Follow-up	48
3.5 Überlebensrate	50
4. Diskussion	55
4.1 Bikuspidale Aortenklappen	55
4.2 Marfan-Syndrom	56
4.3 Taschenrekonstruktionen	57
4.4 Stanford Typ A Dissektion	58
4.5 Einschränkung	58
4.6 Schlussfolgerung	59
5. Zusammenfassung	60
6. Literaturverzeichnis	62
7. Erklärung zum Eigenanteil	68
8. Danksagung	69

Abbildungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Anatomie der Aorta ascendens und der Aortenwurzel	11
Abb. 2: Klassifikation der bikuspiden Aortenklappe nach Sievers und Schmidtke	13
Abb. 3: Einteilung der Aortendissektion nach DeBakey und Stanford	17
Abb. 4: Schematische Darstellung der Reimplantation nach David (a) und des Remodelings nach Sarsam und Yacoub (b)	23
Abb. 5: Resezierte verschmolzene Tasche	25
Abb. 6: Einnähen eines Perikardpatches	25
Abb. 7: Eingenähter Perikardpatch	25
Abb. 8: Blick auf trikuspide Aorten-klappe nach erfolgter Präparation der Aortenwurzel	32
Abb. 9: Vorlegen der subanulären, filzarmierten Nähte	32
Abb. 10: Stechen der subanulären, filzarmierten Nähte durch die Dacron®-Prothese	32
Abb. 11: Reimplantierte Aortenklappe	32
Abb. 12: Einteilung nach NYHA präoperativ und während des Follow-ups	43
Abb. 13: Durchmesser der Aorta ascendens präoperativ, der Prothese und der Aorta ascendens im Follow-up	43
Abb. 14: Freiheit eines Aortenklappenersatzes aller Patienten	45
Abb. 15: Freiheit eines Aortenklappenersatzes bei bikuspiden und trikuspiden Klappen	45
Abb. 16: Freiheit eines Aortenklappenersatzes bei Marfan-Syndrom und Patienten ohne Bindegewebserkrankung	46
Abb. 17: Freiheit eines Aortenklappenersatzes bei rekonstruierten und nicht rekonstruierten Taschen	47
Abb. 18: Freiheit eines Aortenklappenersatzes bei Patienten mit und ohne präoperativer Aortendissektion Typ A	47
Abb. 19: Aortenklappeninsuffizienz \leq II° bei bikuspiden und trikuspiden Klappen	48
Abb. 20: Aortenklappeninsuffizienz \leq II° bei rekonstruierten und nicht rekonstruierten Taschen	49

Abbildungsverzeichnis

Abb. 21: Vergleich der Aortenklappeninsuffizienz präoperativ, postoperativ und im Follow-up	50
Abb. 22: Vergleich der Aortenklappeninsuffizienz präoperativ, postoperativ, im Follow-up 1 und 2	50
Abb. 23: Lebenserwartung der Patienten mit bikuspiden und trikuspiden Klappen	51
Abb. 24: Lebenserwartung der Patienten mit Marfan-Syndrom und der Patienten ohne Bindegewebserkrankung	51
Abb. 25: Lebenserwartung der Patienten mit und ohne rekonstruierten Taschen	52
Abb. 26: Lebenserwartung der Patienten mit und ohne präoperativer Aortendissektion Typ A	52
Abb. 27: Überlebensrate der David-Patienten verglichen mit einer alters- und geschlechts-adjustierten Normalbevölkerung	53

Tabellenverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Aortenklappenstenose mittels Echokardiographie	19
Tabelle 2: Einteilung der Aortenklappeninsuffizienz mittels Echokardiographie	20
Tabelle 3: Präoperative Daten der 500 Patienten	28
Tabelle 4: Intraoperative Daten	33
Tabelle 5: Taschenrekonstruktionen	35
Tabelle 6: Postoperative Komplikationen	38
Tabelle 7: Reoperationen	39
Tabelle 8: Frühe postoperative Ergebnisse	40
Tabelle 9: Follow-up Ergebnisse	41

1. Einleitung

1.1 Historie der Aortenklappenchirurgie

Der Beginn der Aortenklappenchirurgie wird auf den 13. Juli 1912 datiert, als Tuffier und Carrel das erste Mal versucht haben, eine Aortenklappenstenose zu beheben. Sie haben die Aorta ascendens manuell in die Aortenklappe eingedrückt, um eine Dilatation dieser zu erreichen (Sievers und Misfeld 2010). 1962 hat Harken die Aortenklappe erstmalig durch eine mechanische Kugelklappenprothese ersetzt (Harken et al. 1962). Im selben Jahr wurde von Ross die erste allogene Klappe anstelle der Aortenklappe gesetzt, mit dem Ziel der Vermeidung von postoperativer lebenslänglicher Antikoagulationstherapie (Ross 1962). Die biologischen Klappen wurden von Carpentier 1967 und Ionescu 1971 weiterentwickelt, sodass ab dem Zeitpunkt auch heterogene Klappen aus porcine und bovine Material verwendet wurden (Carpentier 1971, Ionescu et al. 1972). 1968 hat Bentall mit dem klappentragenden Konduit eine weitere Neuerung in die Herzklappenchirurgie gebracht, da ab diesem Zeitpunkt die erkrankte Aorta ascendens mitsamt Aortenklappe ersetzt werden konnte (Bentall und De Bono 1968). 1977 wurde die erste zweiflügelige mechanische Klappe, entwickelt von der St. Jude Medical Company, eingesetzt (Chaux et al. 1984). Der Chirurg Tirone E. David hat am 3. August 1989 das erste Mal die Aortenklappe nicht mehr ersetzt, sondern rekonstruiert (David und Feindel 1992). Diese Operation ist ein großer Meilenstein in der Geschichte der rekonstruktiven Herzklappenchirurgie, da hierbei die natürliche Aortenklappe erhalten bleibt und nur die erkrankte Aorta ascendens durch eine Prothese ersetzt wird, in welche die native Aortenklappe reimplantiert wird.

1.2 Anatomie

1.2.1 Aortenklappe

Das Herz lässt sich in zwei Vorhöfe (Atrien) und zwei Kammern (Ventrikel) unterteilen, welche voneinander und vom Lungen- bzw. Körperkreislauf durch insgesamt vier Klappen getrennt sind.

Die beiden Segelklappen befinden sich sowohl im rechten als auch im linken Teil des Herzens zwischen Vorhof und Kammer. Links besteht solch eine Klappe aus zwei Segeln und wird als Mitralklappe bezeichnet, rechts ist es eine Trikuspidalklappe. Die Klappen sind über Sehnenfäden, den Chordae tendinae, und über Papillarmuskeln an der Herzwand befestigt. Durch diesen Aufbau ermöglichen sie einen unidirektionalen Blutstrom.

Die beiden Taschenklappen werden lagebedingt auch als Pulmonal- und Aortenklappe bezeichnet. Die Aortenklappe trennt den linken Ventrikel des Herzens von der Aorta ascendens und ist Bestandteil der Aortenwurzel. Diese ist proximal vom Aortenklappenannulus begrenzt, dem direkten Übergang vom linken Ventrikel zur Hauptschlagader.

Aufgebaut ist die Aortenklappe aus drei semilunaren Aussackungen, den sogenannten Taschen. Eine Tasche kann anatomisch von koronal nach basal in drei Bereiche eingeteilt werden: den freien Rand, den Taschenbauch und den basalen Anteil.

Der freie Rand ist in der Mitte verdickt und bildet dort den Nodus Arantii. Die Noduli der drei Taschen sorgen bei Koaptation für einen suffizienten Klappenschluss.

Die basalen Anteile der drei Taschen haften in geschwungener Form an der Wand der Aortenwurzel an und bilden einen kronenförmigen Anulus. Den Bereich, an dem zwei Taschen parallel verlaufen und an der Wand anhaften, nennt man Kommissur. Durch die Insertionsstellen der Taschen werden drei Ausbuchtungen – sogenannte Sinus Valsalvae – aufgeworfen. Dort ist der Durchmesser der Aorta ascendens größer. Aus zwei Sinus entspringt je eine Koronararterie, welche die Blutversorgung des Herzens gewährleisten. Diese beiden Sinus werden jeweils als links- und rechtskoronartragender Sinus bezeichnet. Der dritte ist der nicht koronartragende Sinus. Seitlich der basalen Anteile unter den Kommissuren liegen die intervalvulären Trigona.

Einleitung

Die drei Sinus enden zusammen mit den Kommissuren im sinotubulären Übergang. Dieser bildet den Übergang zwischen der Aortenwurzel und der Aorta ascendens.

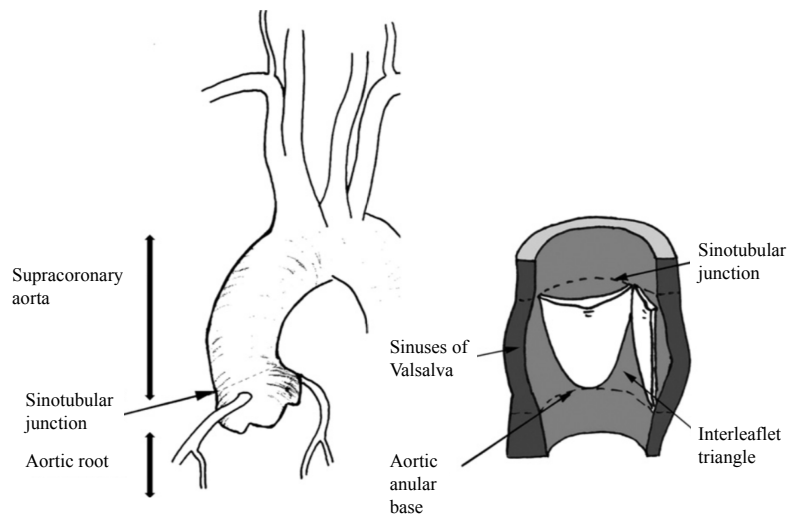


Abb. 1: Anatomie der Aorta ascendens und der Aortenwurzel (Lansac et al. 2008), mit freundlicher Genehmigung von Oxford University Press

1.2.2 Aorta ascendens

Die Aorta ascendens ist der aufsteigende Teil der Hauptschlagader. Sie ist 5–6 cm lang und geht auf Höhe des Truncus brachiocephalicus in den Arcus aortae über. Der Durchmesser ist alters-, geschlechts-, größen- und gewichtsabhängig und liegt in einem physiologischen Bereich von 27–34 mm bei 20-Jährigen und 36–44 mm bei 80-Jährigen (Hannuksela et al. 2006).

Die Gefäßwand der Aorta ascendens besteht wie die Wand aller arteriellen Gefäße aus drei Schichten. Die dem Lumen zugewandte Seite ist die Intima. Die Media hat die größten Anteile an elastischen und muskulären Fasern. Außen sitzt die Adventitia dem Blutgefäß auf.

1.3 Physiologie

Die Herzaktion lässt sich in eine systolische und eine diastolische Phase einteilen. Die Diastole ist die Entspannungs- und Füllungsphase, die Systole die Anspannungs- und Auswurfphase. Während der Systole werden die freien Ränder der drei Taschenklappenanteile mitsamt den Bäuchen an die Wand der Sinus gedrückt, sodass ein laminarer Blutfluss entsteht. Die Koronararterien werden in der diastolischen Herzaktion durchblutet.

Die Aortenwurzel hat durch den hohen Anteil an elastischen Fasern eine Windkesselfunktion. In der Systole dehnt sie sich aus, in der Diastole zieht sie sich zusammen. Durch das Zusammenziehen wird auch in der Diastole Blut in den Körperkreislauf gepumpt. Zusätzlich wird durch diese Windkesselfunktion die Schubspannung herabgesetzt und die Taschenklappen werden weniger stark belastet (Lansac et al. 2002).

Die einzelnen Bestandteile der Aortenwurzel sind so aufeinander abgestimmt, dass bei einer gesunden Klappe eine harmonische und möglichst stressfreie Klappenöffnung und -schließung erfolgen kann (El-Essawi et al. 2015).

1.4 Angeborene und erworbene Vitien der Aortenklappe

1.4.1 Bikuspidale Klappe

Die bikuspidale Aortenklappe ist mit einer Häufigkeit von 0,9–2 % einer der häufigsten kongenitalen Herzfehler (Ward 2000).

Die Taschenklappen der Aortenklappe entwickeln sich in der achten Embryonalwoche. Bei physiologischer Entwicklung entstehen die Aortenklappe und die Pulmonalklappe aus vier Endokardkissen. Laut Fernández und Kollegen gibt es zwei Möglichkeiten der Entstehung der bikuspidalen Klappe während der Embryogenese. Entweder kommt es zu einer unphysiologischen Verschmelzung zweier Endokardkissen oder zur fehlenden Septierung des Ausflusstraktes, sodass zwei anstatt drei Taschenklappen entstehen

Einleitung

(Fernandez et al. 2009). Eine weitere Theorie bezieht sich auf die genetische Ebene. Bei ungestörter Entwicklung beruht die Bildung der Klappen auf einer epithelialen-mesenchymalen Kommunikation (Barnett und Desgrosellier 2003). Hierfür ist das NOTCH1 Gen, welches im Endokard exprimiert wird, verantwortlich. Bei genetischer Mutation des Gens ist dieser Signalweg gestört (Timmerman et al. 2004).

Die bikuspidale Aortenklappe hat verschiedene Phänotypen. Sievers und Schmidtke haben eine Einteilung in diese Subtypen vorgenommen:

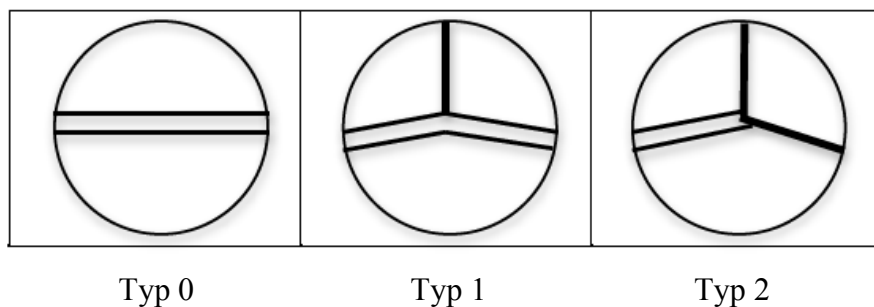


Abb. 2: Klassifikation der bikuspiden Aortenklappe nach Sievers und Schmidtke (Sievers und Schmidtke 2007), mit freundlicher Genehmigung von Elsevier

Typ 0 - „reine“ bikuspidale Klappe mit zwei gleichartigen Klappen und zwei Kommissuren

Typ 1 - bikuspidale Klappe mit ursprünglich drei Taschenanlagen und einer Verbindungsnaht

Typ 2 - bikuspidale Klappe mit ursprünglich drei Taschenanlagen und zwei Verbindungsnahten

Typ 0 kann weiter unterteilt werden in die Position der freien Ränder: lateral oder anterior-posterior. Typ 1 ist die weitaus häufigere (88 % laut (Sievers und Schmidtke 2007)) phänotypische bikuspidale Aortenklappe. Sie besteht ursprünglich aus drei Anlagen, von denen zwei unterentwickelt sind. Im Bereich der eigentlichen Kommissur sind diese durch eine Verbindungsnaht, eine Raphe, miteinander verschmolzen. In der Studie von Sievers und Schmidtke haben 71 % der Patienten eine Typ 1 Klappe, bei der die rechts- und links- koronartragenden Taschen verschmolzen sind.

Eine weitere Unterteilung wird vorgenommen in Bezug auf die Position der

Einleitung

Koronarostien und die Funktionstüchtigkeit der Klappe: insuffizient, stenotisch, kombiniert oder unauffällig (Sievers und Schmidtke 2007).

Das Risiko einer Aortendissektion Typ A ist bei diesen Patienten sechs Mal höher, als bei Patienten mit einer trikuspiden Klappe (Sievers und Sievers 2011). Durch einen intrinsischen aortalen Bindegewebsdefekt kommt es zur Degeneration von Mediafasern. Bei 40–60 % der Patienten mit einer bikuspiden Klappe führt dies zur Erweiterung der Aorta ascendens bis in den Aortenbogen (Bonderman et al. 1999, Fazel et al. 2008, Siu und Silversides 2010). Des Weiteren kann bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko der Ausbildung einer Insuffizienz, Stenose oder infektiösen Endokarditis beobachtet werden (Ward 2000).

1.4.2 Stenose

Wenn sich die Aortenklappe stenotisch verändert, resultiert eine eingeschränkte Öffnung in der Systole. Eine Stenose kann bei bikuspiden oder unikuspiden Klappen angeboren sein, sie kann aber auch durch entzündliche oder degenerative Veränderungen hervorgerufen werden. Meist sind dies Kalzifizierungen. Durch die erhöhte Schubspannung, welche besonders auf bikuspide Klappen wirkt, kommt es bei diesen schneller zu Kalzifizierungen, wodurch eine Stenose ausgelöst werden kann (Siu und Silversides 2010).

Als Folge einer Aortenklappenstenose kommt es zur Druckbelastung des linken Ventrikels. Daraus kann sich eine linksventrikuläre konzentrische Hypertrophie entwickeln, wodurch sich das Zellvolumen der Myokardzellen nach innen hin vergrößert.

Außerdem kann die erhöhte Druckbelastung eine Erweiterung der Aorta ascendens oder eine Mitralklappeninsuffizienz durch die Dilatation des linken Ventrikels verursachen. Heutzutage ist die Aortenstenose die häufigste Herzklappenerkrankung. Das Risiko steigt mit dem Alter. Patienten zwischen 50 und 59 Jahren haben noch ein Risiko von 0,2 %, wohingegen das Risiko bei Patienten über 80 auf 9,85 % steigt (Gryaznov et al. 2018).

1.4.3 Insuffizienz

Von einer Aortenklappeninsuffizienz spricht man bei unvollständigem Schluss der Taschenklappen in der Diastole. Es kommt zur Regurgitation des Blutes und somit zur Volumenbelastung des linken Ventrikels. Durch das erhöhte Blutvolumen entwickelt sich meist eine exzentrische linksventrikuläre Hypertrophie, bei der sich das Zellvolumen der Myokardzellen nach außen hin vergrößert (Girdauskas et al. 2017).

Ursachen können pathologische Veränderungen sowohl der Aortenklappe, als auch der Aorta ascendens sein. Die Taschenklappen können durch angeborene Veränderungen wie die bi- und unikuspidale Aortenklappe, durch altersbedingte Kalzifizierungen, durch eine infektiöse Endokarditis oder durch rheumatisches Fieber einen inkompetenten Klappenschluss entwickeln. Eine idiopathische Dilatation des anuloaortalen Abschnitts, die Stanford Typ A Dissektion und angeborene Bindegewebserkrankungen wie beispielsweise das Marfan-Syndrom können ebenfalls zur Klappeninsuffizienz führen (Maurer 2006, Seitelberger et al. 2019).

Beim Öffnen und Schließen der Aortenklappe ist der gesamte aortale Komplex, bestehend aus den Kommissuren, den intervalkulären Trigona, dem Basalring, den Sinus und der Aorta ascendens, beteiligt (Anderson 2007). Die Aortenwurzel ist für die Stabilisation und Kompetenz der Aortenklappe von großer Bedeutung (Morimoto et al. 2009). Aus diesem Grund liegt nahe, dass eine Dilatation einer dieser Strukturen den perfekten Schluss der Taschenklappen verhindern kann. Dies wurde auch experimentell bewiesen (Furukawa et al. 1999). Trotz unversehrter Klappentaschen resultiert eine Aortenklappeninsuffizienz (David 2011), welche Frater als funktionelle Aortenklappeninsuffizienz beschrieben hat (Frater 1986). Dieses Phänomen tritt auch bei bikuspidalen Aortenklappen auf, da die Aorta einen geringeren Fibrillinanteil aufweist und die Elastinanteile gespalten vorliegen (Fedak et al. 2002, Fedak et al. 2003, Nataatmadja et al. 2003), weshalb die thorakale Aorta bei bis zu 50 % der Patienten einen erweiterten Gefäßdurchmesser aufweist (Siu und Silversides 2010).

Der Insuffizienzgrad wird mithilfe des CW-Farbdopplers in der 2-dimensionalen Echokardiographie bestimmt. Bei einem leichten oder mäßigen Rückfluss des Blutes zur Ventrikelmitte liegt eine Insuffizienz Grad I oder II vor, ab einem Rückfluss von 50 % eine Insuffizienz Grad III und bei über 75 % Rückfluss eine IV. Grades

(Enriquez-Sarano et al. 1993).

1.5 Angeborene und erworbene Pathologien der Aorta ascendens

1.5.1 Aneurysma

Ein Aneurysma ist die Erweiterung eines Gefäßdurchmessers um mehr als 150 %. Bei geringeren Vergrößerungen spricht man von einer Ektasie (Hiratzka et al. 2010). Mit einer Wahrscheinlichkeit von 4,2 % tritt heutzutage ein thorakales Aortenaneurysma in der Bevölkerung auf (Aicher 2017). Ursache für ein Aneurysma der Aorta ist häufig Atherosklerose, Hypertonie, Rauchen und das Alter der Patienten. Weitere Risikofaktoren sind Bindegewebserkrankungen wie das Marfan- und das Loeys-Dietz-Syndrom oder eine bi- bzw. unikuspide Aortenklappe. Zusätzlich kann auch eine genetische Mutation (MYH11, ACTA2) vorliegen, wodurch die Kontraktion glatter Gefäßmuskelzellen eingeschränkt ist (Lavall et al. 2012). Durch die Dilatation entwickelt sich eine Mediadegeneration. Die aortale Gefäßmechanik ist herabgesetzt, da mit steigendem Durchmesser die Elastizität des Gefäßes abnimmt und die Wandspannung zunimmt (Koullias et al. 2005).

Sobald das Aneurysma auch die proximalen Anteile der Aorta, wie die Aortenwurzel betrifft, spricht man von einer anuloaortalen Ektasie oder von einem Sinus-Valsalva-Aneurysma. Die Wachstumsrate wird auf 0,07–0,1 cm/Jahr angegeben und steigt mit zunehmender Größe des Aneurysmas (Davies et al. 2002). Ist die thorakale Aorta auf 50–59 mm dilatiert, so steigt das Risiko einer Dissektion oder Ruptur um 6,5 % und auf 14,1 % bei einer Größe ≥ 60 mm (Aicher 2017).

1.5.2 Dissektion

Das Wort Dissektion kommt aus dem Lateinischen: *dissecare* = zerschneiden, zertrennen. Dabei trennen sich durch Risse der Intima die Schichten der Aorta auf und

Einleitung

Blut kann zwischen Intima und Media fließen. So kann ein falsches Lumen entstehen, welches im Verlauf die Gefäßwand auftrennt. Ursachen sind Hypertonie, arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen, erhöhtes Lebensalter oder genetische Defekte, bei denen die Fasern der Media geschwächt sind (Eckle und Witte 2010). Die Prävalenz beträgt sechs Einwohner pro 100.000 pro Jahr. Männer sind im Vergleich zu Frauen zehn Jahre früher von einer Dissektion betroffen (Howard et al. 2013).

Die Ausdehnung der Dissektion lässt sich nach Stanford oder DeBakey beschreiben. Stanford unterteilt, wie in Abb. 3 ersichtlich, in Typ A und Typ B. Bei Stanford Typ A ist immer die Aorta ascendens mitbetroffen, die Dissektion kann dabei bis in den Aortenbogen oder bis in die Aorta descendens reichen. Stanford Typ B betrifft nur die Aorta descendens distal der linken Arteria subclavia (Crawford et al. 1989).

DeBakey teilt die Aortendissektion in drei Typen ein. Typ I bezieht sich auf die gesamte Aorta, Typ II nur auf die Aorta ascendens und Typ III auf die Aorta descendens (DeBakey et al. 1982).

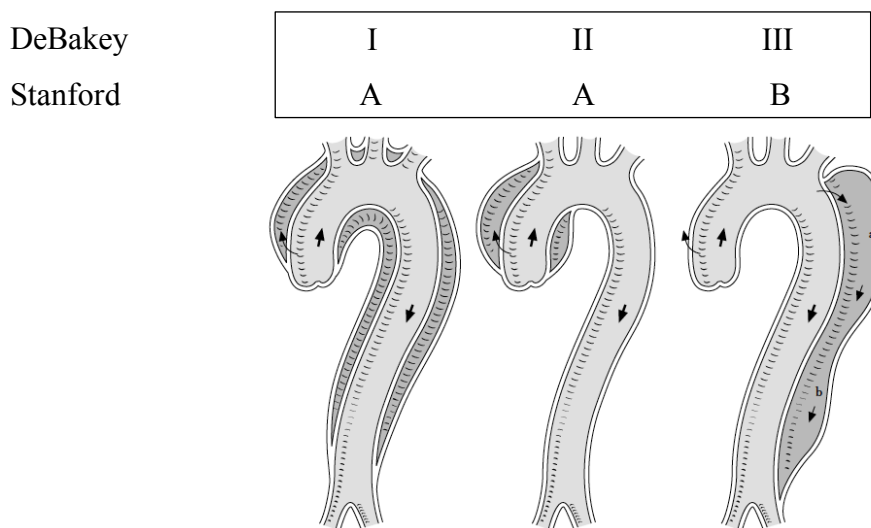


Abb. 3: Einteilung der Aortendissektion nach DeBakey und Stanford (Erbel et al. 2001), mit freundlicher Genehmigung von Oxford University Press

Zusätzlich wird im Falle einer Dissektion der komplizierte vom unkomplizierten Verlauf unterschieden. Beim unkomplizierten Verlauf ist meist die Aorta ascendens nicht betroffen, es handelt sich also um eine Stanford Typ B Dissektion. Die Dissektion kann medikamentös behandelt werden und der Patient ist angehalten, zu regelmäßigen

Einleitung

Kontrollen zu gehen. Der komplizierte Verlauf zeigt sich anhand von lebensbedrohlichen Komplikationen wie einer Malperfusion der Organe oder der Extremitäten (Meszaros et al. 2000, Mehta et al. 2002, Suzuki et al. 2003), Hypotonie, Aortenruptur, Perikardtamponade, Nierenversagen oder Pulsabfall (Bossone et al. 2002). Hier ist eine unverzügliche chirurgische Intervention indiziert. Wenn die akute Aortendissektion Typ A nicht sofort behandelt wird, führt dies in den ersten 24 Stunden mit einer Wahrscheinlichkeit von 1–2 %/h zum Tod (DeSanctis et al. 1987, Erbel et al. 2001).

1.5.3 Marfan-Syndrom

Das Marfan-Syndrom ist eine angeborene Bindegewebserkrankung. Es hat eine Prävalenz von zwei bis drei pro 10.000 Neugeborenen (Judge und Dietz 2005). Die Ursache für diesen autosomal-dominanten Erbgang ist eine Mutation im Fibrillin-1-Gen (Dietz et al. 1991).

Durch eine sehr variable Expressivität können grundsätzlich phänotypisch Veränderungen sowohl im kardiovaskulären System als auch im Bewegungsapparat, der Lunge, der Haut und der Hirnhäute, sowie der Augen auftreten. Ein lebensbedrohliches Problem stellt dabei die potentielle Bildung von Aneurysmen der Aorta und Aortenwurzel mit möglicher Ausbildung einer Aortendissektion und -ruptur dar (Murdoch et al. 1972). Zusätzlich kann es durch ein Aneurysma der Aortenwurzel zur Aortenklappeninsuffizienz kommen.

1.5.4 Loeys-Dietz-Syndrom

Das Loeys-Dietz-Syndrom ist eine weitere Bindegewebserkrankung. Auch diese wird autosomal-dominant vererbt und hat ebenfalls eine variable Genexpressivität. Die Mutationen liegen auf dem TGFBR1 und TGFBR2-Gen (Transforming Growth Factor Beta Receptor). Phänotypisch können die Betroffenen unter anderem einen großen

Einleitung

Augenabstand, eine zweigeteilte Uvula und/oder einen gespaltenen Gaumen, eine Kraniosynostose, Anomalitäten des Gehirns und angeborene Herzfehler haben. In fast allen Fällen ist auch das Gefäßsystem betroffen und es kommt zur Bildung von Aneurysmen und Dissektionen der Aorta ascendens (Loeys et al. 2005).

1.6 Therapie der Erkrankungen

1.6.1 Aortenklappenersatz

Tabellen 1 und 2 ist zu entnehmen, dass echokardiographisch festgestellt werden kann, ob und welcher Schweregrad einer Aortenklappenstenose respektive -insuffizienz vorliegt.

Tabelle 1: Einteilung der Aortenklappenstenose mittels Echokardiographie

	mild	moderat	schwer
Max. Geschwindigkeit über der Klappe (m/s)	2,6–2,9	3,0–4,0	≥ 4,0
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	< 20	20–40	≥ 40
Aortenklappenöffnungsfläche (cm ²)	> 1,5	1,0–1,5	< 1,0

In Anlehnung an (Baumgartner et al. 2017b)

Tabelle 2: Einteilung der Aortenklappeninsuffizienz mittels Echokardiographie

	mild	moderat	schwer
Zentraler Jet im Farbdoppler	gering	mittel	lang
Blutrückfluss in der Aorta descendens während Diastole (cm/s)	< 10	10–20	≥ 20
Breite der Vena contracta (mm)	< 3	3–6	≥ 6
Druckhalbwegszeit (ms)	> 500	200–500	< 200
Regurgitationsvolumen (ml)	< 30	30–60	≥ 60

In Anlehnung an (Lancellotti et al. 2013)

Eine degenerierte Klappe kann mit einer mechanischen oder einer biologischen Aortenklappe ersetzt werden. Die mechanischen Klappen gibt es in unterschiedlichem Material und in verschiedenen Formen, ihre Haltbarkeit wird formal mit „lebenslang“ angegeben. Die biologischen Aortenklappen sind entweder xenogen (bovin oder porcine) oder allogene, gerüsttragend oder gerüstlos. Ihre Haltbarkeit ist geringer als die der mechanischen Klappen und beträgt 10–15 Jahre (Musumeci et al. 2018). Beim Ersatz der Aortenklappe mit einer mechanischen Klappe ist der Patient auf lebenslängliche Antikoagulation angewiesen und zeigt somit erhöhte Blutungsneigungen. Nach Ersatz mit einer biologischen Klappe soll der Patient nur die ersten drei bis sechs Monate postoperativ Thrombozytenaggregationshemmer einnehmen, eine Antikoagulation ist nicht notwendig. Jedoch kommt es bei den biologischen Klappen schneller zu Kalzifizierungen und zur Verschlechterung der Taschenklappen, was wiederum zu Stenosen oder Fenestrationsen und somit zur Klappeninsuffizienz führen kann (Rodriguez-Gabella et al. 2017).

Es muss individuell abgewogen werden, welche Art der Operation und welcher Herzklappenersatz in Frage kommt. Laut den neuen Richtlinien der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC) aus dem Jahre 2017 sollten Patienten > 70 Jahre eine biologische Aortenklappe erhalten, bei Patienten zwischen 50 und 70 Jahren muss individuell zur biologischen oder mechanischen

Einleitung

Aortenklappe entschieden werden. Bei jüngeren Patienten ist die Entscheidung besonders schwierig. Bei der mechanischen Klappe bedarf es einer lebenslänglichen Antikoagulationstherapie und somit einer fortwährenden Kontrolle des INR. Besonders bei weiblichen Patienten mit Kinderwunsch muss auf die Risiken der Antikoagulationstherapie während der Schwangerschaft hingewiesen werden. Bei der biologischen Klappe hingegen besteht bedingt durch die schnellere Degeneration ein höheres Reoperationsrisiko (Nishimura et al. 2017), weshalb in diesem Fall über die Durchführung einer Ross-Operation nachgedacht werden kann. Hierbei wird die autologe Pulmonalklappe in Aortenposition transferiert und der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt mit einem kryokonservierten Homograft rekonstruiert (Ross 1967).

1.6.2 Ersatz der Aorta ascendens

Dilatiert die Aorta ascendens auf einen Durchmesser von ≥ 55 mm wird eine chirurgische Behandlung empfohlen (Baumgartner et al. 2017a), da ab einem Durchmesser von > 60 mm das Risiko einer Dissektion exponentiell ansteigt. (Davies et al. 2002, Davies et al. 2006).

Die ESC/EACTS Guidelines empfehlen bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe den Ersatz der Aorta ascendens schon ab einem Durchmesser ≥ 50 mm und bei Patienten, die unter einer Bindegewebserkrankung leiden, schon bei ≥ 45 mm, wenn bei diesen Patienten zusätzliche Risikofaktoren, wie die positive Familienanamnese, eine hochgradige Aortenklappeninsuffizienz, ein Kinderwunsch, eine arterielle Hypertonie oder eine Größenzunahme der Aorta von > 3 mm/Jahr vorliegt (Baumgartner et al. 2017a).

Solange nur die aufsteigende Aorta ohne die Aortenwurzel betroffen ist, kann diese Dilatation durch eine Rohrprothese, die suprakoronar ansetzt, ersetzt werden. Die aus der Erweiterung eventuell resultierende Insuffizienz kann somit behoben werden. Sobald nicht nur der sinotubuläre Übergang, sondern auch die Aortenwurzel betroffen ist, muss die meist insuffiziente Klappe nach David rekonstruiert werden (Conradi et al. 2009).

Ist nicht nur die Aorta ascendens betroffen, sondern auch die Aortenklappe irreparabel geschädigt, werden diese beiden erkrankten Anteile durch einen sogenannten Konduit

Einleitung

ersetzt (Bentall und De Bono 1968). Dieser besteht aus einer Prothese und einer mechanischen oder biologischen Klappe, welche bereits in die Prothese integriert ist. Seit Jahrzehnten wird diese Operationsart – Bentall-procedure – erfolgreich durchgeführt. In der Zwischenzeit gibt es verschiedene Modifikationen (Kouchoukos et al. 1991). Vor- und Nachteile der biologischen bzw. mechanischen Klappe in der Prothese sind dieselben, wie bei den oben beschriebenen Ersatzklappen. Die mechanischen Klappen halten sehr lange, haben dafür den Nachteil, dass der Patient lebenslänglich Antikoagulantien einnehmen muss.

1.6.3 Reimplantation nach David

1989 hat der Chirurg Tirone E. David das erste Mal die Aortenklappe nicht mehr wie üblich ersetzt, sondern nur stabilisiert. Da dies ein großer Fortschritt in der Herzklappenchirurgie war, wurde diese Art der Operation nach ihm benannt (David und Feindel 1992). Er erkannte, dass nicht jede Aortenklappeninsuffizienz die gleiche Ursache hat. Es kommt häufig vor, dass die Aortenklappe noch gesund ist und die Insuffizienz nur evoziert ist durch eine Erweiterung der Aortenwurzel, des Aortenannulus oder durch eine Aortendissektion. In diesen Fällen können die natürliche Anatomie und Physiologie der Aortenklappe erhalten werden, indem die Klappe mithilfe einer Prothese gestützt wird.

Es wird zuerst unter Erhalt der Koronarostien das erkrankte Aortengewebe herausgeschnitten. Man lässt rings um die Kommissuren 3–5 mm Platz, um dieses überschüssige Gewebe später in die Prothese zu nähen. Nachdem der Durchmesser der Aortenklappe gemessen wurde, wird eine passende Prothese über die Klappe gestülpt. Die drei Kommissuren werden von innen an die Prothese angenäht. Bei der David-Operation wird auch der Anulus an der Prothese befestigt, sodass eine zukünftige erneute Dilatation ausgeschlossen ist. Zum Schluss werden die Koronararterien über in die Prothese gestanzte Löcher an die selbige angenäht und das distale Ende der Rohrprothese an die native Aorta anastomosiert (Feindel und David 2004).

Diese Operationstechnik bietet dem Patienten durch den Erhalt der eigenen Aortenklappe den Vorteil, dass er keine lebenslänglichen Antikoagulantien einnehmen

Einleitung

muss. Somit besteht weder die Gefahr von Blutungen, noch die Bildung von Thromben. Außerdem wird bei der David-Operation das komplette erkrankte Gewebe der Aorta durch eine Prothese ersetzt (Kallenbach et al. 2004).

1.6.4 Remodeling nach Yacoub

Bei der Technik nach Yacoub werden ebenfalls die Koronarostien unter Belassen eines kleinen Randsaums von der Aorta abgetrennt. Die Aorta ascendens wird bis zu den Kommissuren abgeschnitten, sodass die komplette Aortenwurzel freiliegt. Nach Bestimmen des anulären Durchmessers, wird die Prothese zugeschnitten. Hier liegt der Unterschied zur David-Operation, da drei Zungen in den proximalen Anteil der Prothese geschnitten werden. Mit dieser Remodeling-Technik möchte Yacoub die Sinus der Aorta wiederherstellen, um die natürliche Physiologie der Aortenwurzel zu erhalten. Die Kommissuren werden mitsamt den Anheftungsrandern der einzelnen Klappen direkt an die Gefäßprothese genäht. Die Koronarostien werden über Löcher in der Prothese wieder angeheftet (Sarsam und Yacoub 1993).

Der entscheidende Unterschied zur Reimplantation ist, dass bei dieser Operationstechnik der Aortenklappenannulus nicht stabilisiert, respektive gerafft werden kann, und somit häufiger eine erneute Dilatation des Aortenklappenannulus und eine rekurrente Aortenklappeninsuffizienz auftritt (Rahnavardi et al. 2011).

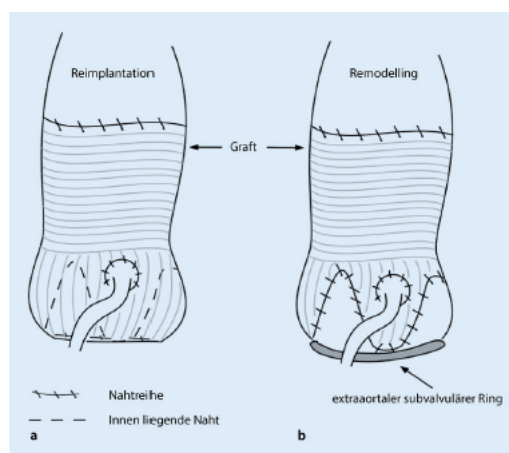


Abb. 4: Schematische Darstellung der Reimplantation nach David (a) und des Remodelings nach Sarsam und Yacoub (b) (Seitelberger et al. 2019)

1.6.5 Taschenrekonstruktionen

Sobald eine der Taschen prolapiert, kann dies eine Aortenklappeninsuffizienz zur Folge haben. Dieser alleinige Prolaps tritt bei bikuspiden Klappen häufiger auf als bei trikuspiden Klappen (Shapiro et al. 1985). Seit der Durchführung von Aortenklappenrekonstruktionen, hat sich die Inzidenz des Taschenprolapses jedoch bei den trikuspiden Klappen erhöht (David et al. 2006, Jeanmart et al. 2007). Der Prolaps entsteht häufig durch Dehnung der Taschen als Folge einer chronischen Aortendilatation. Im Zuge der David-Operation wird auffallen, dass diese gedehnten Taschen bei kleinerem aortalen Durchmesser prolabieren (Thubrikar et al. 2005). Um einen Prolaps genau abschätzen zu können, haben Schafers und Kollegen für trikuspide Klappen ein Caliper erfunden, mit dessen Hilfe die effektive Höhe der Taschen bestimmt werden kann. Ihrer Meinung nach liegt der höchste Punkt der Koaptation der Taschen im Durchschnitt 9 mm über der anulären Ebene (Schafers et al. 2006, Bierbach et al. 2010).

Zur Behebung des Prolapses gibt es verschiedene Operationstechniken. Meistens wird er mit Hilfe einer Plikatur nivelliert, wobei die Länge der nicht prolapierten Taschen als Referenz genommen wird. In der Mitte des freien Randes der Tasche im Bereich des Nodus Arantius wird eine Naht in Form einer „acht“ gestochen, um eine Raffung des Nodus und eine Kürzung des freien Randes zu erzielen.

Vor allem die verschmolzene Tasche einer bikuspiden Klappe weist oft im Bereich der Raphe Kalzifizierungen und fibrotische Veränderungen auf, sodass es sinnvoller ist, diesen Bereich symmetrisch und en Bloc zu exzidieren (Abb. 5), als mittels zentraler Plikatur zu vernähen. Bei kleinem Defekt, können die entstandenen Ränder wieder vernäht werden, sollte der Defekt größer sein, so muss dieser mit einem bovinem oder porcinem Perikardpatch gedeckt werden. Dieser Patch wird etwas größer gewählt und überlappend mit fortlaufender Naht vernäht (Abb. 6). Der freie Rand des Patches wird über eine Matratzennaht verstärkt und in seiner Länge an die nicht verschmolzene Tasche angepasst (Abb. 7) (Liebrich et al. 2018).

Einleitung



Abb. 5: Resezierte verschmolzene Tasche

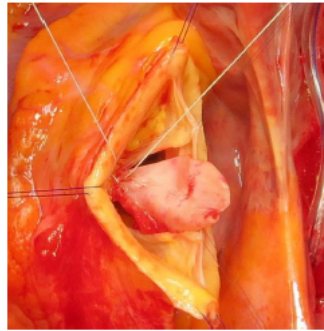


Abb. 6: Einnähen eines Perikardpatches

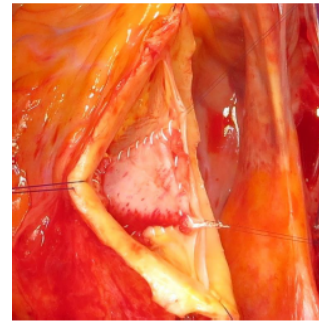


Abb. 7: Eingenähter Perikardpatch

Mit Hilfe der Taschenrekonstruktion wird die Länge des freien Randes der Taschen wieder angeglichen und die Koaptationsfläche und -höhe optimiert (de Kerchove et al. 2009). Die Klappe schließt nun wieder suffizient.

1.7 Ziel der Dissertation

Im Zuge der Dissertation werden Langzeitergebnisse von 500 Patienten untersucht, die eine Aortenklappenrekonstruktion nach David in der Sana Herzchirurgie Stuttgart erhalten haben. Das Ziel dieser Dissertation ist es, abzuwägen, ob die Reimplantationstechnik nach David auf lange Sicht die richtige Operationsart ist, um die natürliche Aortenklappe zu schonen und zu erhalten. Bei dieser retrospektiven Studie werden sowohl hämodynamische Parameter, als auch Reoperationen, sowie die Lebensqualität der Patienten mit Hilfe der NYHA-Einteilung herangezogen.

Besondere Bedeutung kommt dabei den Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und den Patienten mit Marfan-Syndrom zu. Des Weiteren wird untersucht, ob Patienten mit paralleler Aortenklappentaschenrekonstruktion andere Langzeitergebnisse aufweisen, als Patienten ohne Taschenrekonstruktion. Dasselbe wird bei Patienten mit präoperativer Aortendissektion untersucht. Diese Patientengruppen werden bezüglich der Überlebensrate, der Freiheit eines Aortenklappenersatzes und des Grades der postoperativen Aortenklappeninsuffizienz analysiert.

Zum Schluss soll erörtert werden, ob Patienten nach einer David-Operation dieselbe

Einleitung

Lebenserwartung wie die alters- und geschlechtsadjustierte Normalbevölkerung aufweisen.

2. Material und Methodik

2.1 Patienten

In der Sana Herzchirurgie Stuttgart wurden zwischen August 1997 und Juni 2018 insgesamt 500 Patienten mit einer Aortenklappenrekonstruktion nach David operiert, von denen 409 männlichen Geschlechtes und 91 weiblichen Geschlechtes waren. Im Folgenden wird jedoch nicht nach Geschlecht, sondern nach Klappenmorphologie unterschieden. Bei 387 Patienten mit einer trikuspiden und 113 mit einer bikuspiden Aortenklappe wurde die David-Operation durchgeführt. Im Durchschnitt waren die Patienten mit trikuspiden Klappe $56,4 \pm 14,91$ Jahre alt, diejenigen mit einer bikuspiden Klappe waren mit $46,0 \pm 12,59$ Jahren hingegen jünger ($p < 0,01$). Der jüngste Patient war 12 Jahre alt (Marfan-Syndrom), der älteste 84 Jahre. 92 % ($n = 356$) der Patienten mit trikuspiden und 94 % ($n = 106$) der Patienten mit bikuspiden Klappe wiesen ein Aneurysma der Aorta ascendens auf und 94 % aller Patienten eine Aortenklappeninsuffizienz Grad I oder höher.

49 Patienten hatten eine Stanford Typ A Dissektion, davon war es bei 36 Patienten eine Notfalloperation.

48 Patienten leiden an dem Marfan-Syndrom oder einer ähnlichen Bindegewebs-erkrankung. Teilweise bestand die Diagnose schon präoperativ oder wurde postoperativ durch die Histologie bestätigt.

Als Nebendiagnosen konnte festgestellt werden: KHK ($n = 90$), Aortenbogenaneurysma ($n = 58$) und Mitralklappeninsuffizienz ($n = 70$).

In 97 Fällen war die linksventrikuläre Funktion präoperativ leicht bis hochgradig reduziert. 41 % der Patienten klagten präoperativ über Belastungsprobleme. Die Aorta ascendens wies bei Patienten mit trikuspiden Klappe im Mittel einen Durchmesser von $53,9 \pm 10,2$ mm auf, bei denen mit bikuspiden Klappe einen Durchmesser von $51,9 \pm 7,4$ mm.

Diese und weitere präoperative echokardiographische Daten sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3: Präoperative Daten der 500 Patienten

AKI: Aortenklappeninsuffizienz, KHK: koronare Herzerkrankung, NYHA: New York Heart Association, Δp max: maximaler Druckgradient über der Aortenklappe, Δp mean: mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe, EF: Ejektionsfraktion, LVF: linksventrikuläre Funktion

	trikuspid	bikuspid	p-Wert
Anzahl	387 (77 %)	113 (23 %)	
Alter (Jahre)	56,40 ± 14,91	46,0 ± 12,59	< 0,01 [§]
Geschlecht			
Männlich	307 (79 %)	102 (90 %)	0,01*
Weiblich	80 (21 %)	11 (10 %)	
AKI	364 (94 %)	106 (94 %)	0,84*
AKI Grad			
Keine oder minimale AKI	25 (6 %)	7 (6 %)	0,35*
I	83 (22 %)	23 (21 %)	
II	90 (24 %)	25 (22 %)	
III	147 (39 %)	52 (47 %)	
IV	33 (9 %)	4 (4 %)	
Aorta ascendens Aneurysma	356 (92 %)	106 (94 %)	0,57*
Stanford Typ A Dissektion	47 (12 %)	2 (2 %)	< 0,01 [§]
Davon Notfall-OP	35 (9 %)	1 (1 %)	< 0,01 [§]
Marfan-Syndrom	41 (11 %)	7 (6 %)	0,16*
Mitralklappeninsuffizienz	56 (15 %)	14 (12 %)	0,58*
Stanford Typ B Dissektion	3 (1 %)	0 (0 %)	0,99 [§]
Bogenaneurysma	47 (12 %)	11 (10 %)	0,48*
KHK	77 (20 %)	13 (12 %)	0,04*
NYHA			
Keine Herzinsuffizienz oder I	208 (57 %)	68 (65 %)	0,13*
II	87 (24 %)	27 (26 %)	
III	57 (16 %)	7 (6 %)	
IV	10 (3 %)	3 (3 %)	
Durchmesser Aorta ascendens (mm)	53,9 ± 10,2	51,9 ± 7,4	0,07 [§]

Material und Methodik

Anulus (mm)	27,5 ± 3,7	29,5 ± 5,4	0,10 [§]
Bulbus (mm)	53,9 ± 8,9	53,9 ± 7,6	0,99 [§]
Aortenwurzel (mm)	50,3 ± 6,7	49,4 ± 3,3	0,34 [§]
Δp max (mmHg)	11,4 ± 6,7	10,3 ± 5,9	0,71 [§]
Δp mean (mmHg)	6,08 ± 3,9	5,0 ± 3,3	0,59 [§]
EF	56,0 ± 9,8	57,1 ± 7,6	0,34 [§]
EF < 40 %	13 (5 %)	2 (2 %)	0,38 [§]
LVF			
Gute LVF	179 (70 %)	62 (75 %)	0,53*
Leichtgradig reduziert	63 (25 %)	19 (23 %)	
Mittel–hochgradig reduziert	13 (5 %)	2 (2 %)	

*Chi2, [§]T test independent samples, [§]Exact Fisher test
Alle Werte sind in n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung angegeben

2.2 Operatives Vorgehen

2.2.1 Auswahl der Patienten

Ausschlaggebende Diagnosen, die eine Indikation für die David-Operation darstellen, sind das Aneurysma der Aorta ascendens mit Aortenklappeninsuffizienz bei Anulodilatation, das Sinus-Valsalva-Aneurysma und die Aortendissektion. Als prädisponierende genetische Faktoren sind das Marfan-Syndrom und die bikuspidale Aortenklappe zu nennen.

Präoperativ kann die Indikation echokardiographisch und mittels CT festgestellt werden, die endgültige Entscheidung zur David-Operation wird jedoch immer erst intraoperativ nach Inspektion der Aortenwurzel und der einzelnen Taschen getroffen.

2.2.2 Operation

Zunächst erfolgt in Intubationsnarkose und Rückenlage eine transösophageale Echokardiographie. Diese dient zur präoperativen Beurteilung der Aortenklappe hinsichtlich der Taschenklappenmorphologie und der Taschenklappenfunktion, der Dimension des Anulus und Aortenbulbus, der linksventrikulären Funktion und der anderen Herzklappen.

Nach sterilem Abwaschen und Abdecken des Patienten wird die mediane Sternotomie durchgeführt. Das Thymusrestgewebe wird durchtrennt und das Perikard eröffnet. Nach kurzer Begutachtung der Aorta ascendens, der Aortenwurzel und der Herzfunktion wird systemisch heparinisiert. Zur Aufnahme der extrakorporalen Zirkulation an der Herz-Lungen-Maschine wird der rechte Vorhof mit einem two-stage-Katheter und die Aorta ascendens oder der Aortenbogen kanüliert. Im Falle eines Bogenersatzes werden die Arteria subclavia in Seldingertechnik oder die Leistengefäße kanüliert. Über die rechte obere Lungenvene wird ein Ventkatheter in den linken Ventrikel und eine retrograde Kardioplegiekanüle in den Coronarvenensinus eingeführt.

Nach kurzer Inspektion des Herzens und der Aorta wird genügend Volumen aus der Zirkulation genommen, die distale Aorta abgeklemmt und eine Blutkardioplegie nach Buckberg ante- und retrograd gegeben. Es kommt zum kardioplegischen Herzstillstand. Durch das Eröffnen der Aorta im Querschnitt kann sowohl die Aortenwand auf Qualität, im Falle einer Dissektion auf Entry und Reentry, als auch die Klappe, begutachtet werden. Im Falle eines Taschenprolapses erfolgt eine Taschenrekonstruktion (siehe Punkt 2.2.3). Meist zeigt sich eine Anulodilatation mit ausgedünnter Aortenwand bei bi- oder trikuspidaler Klappe. Bei zusätzlich einhergehender Insuffizienz der Aortenklappe wird nun endgültig zur David-Operation entschieden.

Die beiden Koronarostien werden trompetenförmig ausgeschnitten und mit einer Haltenaht versehen. Die Aortenwurzel wird zur Bestimmung des Durchmessers der späteren Prothese ausgemessen, eine Dacron®-Prothese wird zurechtgelegt. Nach komplettem Ausschneiden der Sinus Valsalvae (Abb. 8) werden teflonarmierte einzelne U-Nähte vom Ausflusstrakt des linken Ventrikels durch alle Wandschichten und durch die Prothese gestochen (Abb. 9). Danach wird die Prothese über der Aortenklappe zur Basis heruntergeführt und dort eingeknüpft (Abb. 10). Die Klappenkommissuren

Material und Methodik

werden in der Prothese fixiert und die Aortenklappe wird komplett reimplantiert (Abb. 11). Mit der „Sealing-Probe“ wird nun die Funktion der rekonstruierten Klappe getestet. Die Koronararterien werden anschließend über eine End-zu-Seit-Anastomose mit der Prothese fixiert, die Prothese mit der distalen Aorta ascendens über eine End-zu-End-Anastomose.

Im Falle eines Teil- oder Komplettbogenersatzes wird der Patient nun auf eine Tympanotemperatur von 20 Grad Celsius abgekühlt. Der Blutfluss an der Herz-Lungen-Maschine wird reduziert und der Truncus brachiocephalicus abgeklemmt. Danach wird die bilaterale, selektive antegrade Kopfperfusion durch Lösen der Aortenklemme und Einlegen einer separaten Perfusionskanüle in die linke Arteria carotis etabliert. In die linke Arteria subclavia wird ein Blasenkatheter eingeführt und okkludiert oder das Gefäß mit einer Gefäßklemme verschlossen, um ein spinales Steal-Phänomen zu verhindern. Der Aortenbogen wird reseziert und die Kopfgefäße als Manschette präpariert. Je nach Pathologie im Aortenbogen und der proximalen Aorta descendens wird im Herzkreislaufstillstand unter bilateraler, selektiver Hirnperfusion eine Frozen-Elefant-Trunk-Operation, ein Teilbogenersatz oder ein kompletter Bogenersatz durchgeführt.

Nachdem der Patient wieder erwärmt und das Herz entlüftet wurde, wird die Aortenklemme gelöst. Es kommt zur Reperfusion und Ausbildung eines stabilen Eigenrhythmus. Falls dies nicht der Fall ist, wird das Herz defibriert. Nun kann von der Herz-Lungen-Maschine abgegangen werden. Nach erfolgter transösophagealer Echokardiographie, wird das Herz dekanüliert, die Kanülierungsstellen werden übernäht und es wird Protamin gegeben. Danach wird ein passagerer Schrittmacherdraht aufgenäht und retrokardiale sowie substernale Drainagen angebracht.

Nach Blutstillung wird das Perikard vollständig verschlossen. Das Sternum wird mit Drahtcerclagen verdrahtet. Die Haut wird über eine Fasciennaht, Subkutannaht und Intrakutannaht verschlossen und mit einem sterilen Verband abgedeckt.

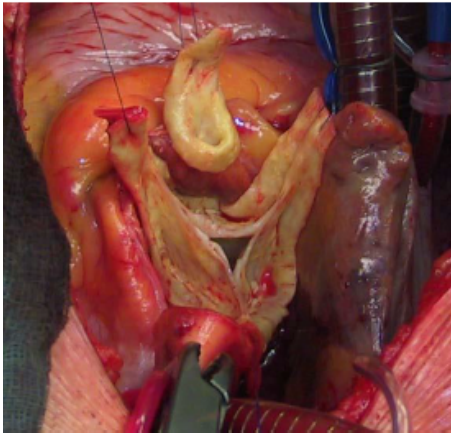


Abb. 8: Blick auf trikuspide Aortenklappe nach erfolgter Präparation der Aortenwurzel

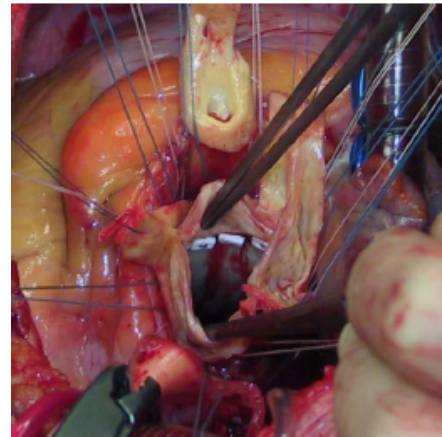


Abb. 9: Vorlegen der subannulären, filzarmierten Nähte

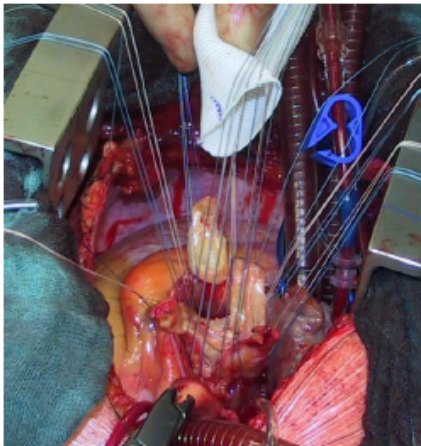


Abb. 10: Stechen der subannulären, filzarmierten Nähte durch die Dacron®-Prothese

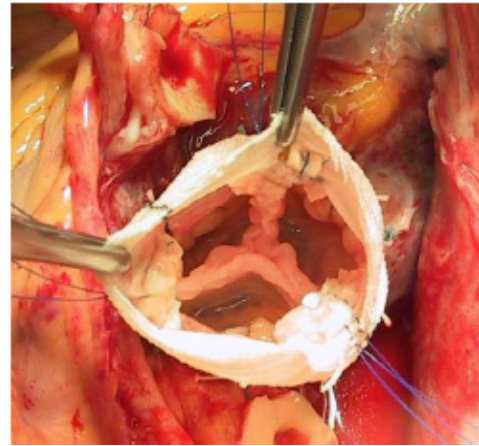


Abb. 11: Reimplantierte Aortenklappe

Da der natürliche Anulus einer bikuspiden Klappe im Durchschnitt etwas größer ist als der einer trikuspiden, sind die Durchmesser der implantierten Prothesen bei den bikuspiden Aortenklappen mit $31,0 \pm 1,44$ mm etwas größer, als die bei trikuspiden Aortenklappen ($28,8 \pm 1,5$ mm).

Bei 225 Patienten wurden neben der Aortenklappenrekonstruktion noch weitere Eingriffe durchgeführt. Dies waren 73 Bypass-Operationen, 26 Mitralklappenrekonstruktionen, 82 Teilbogenersätze, 43 komplette Bogenersätze, 28

Material und Methodik

Vorhofseptumdefektverschlüsse, vier Ventrikelseptumdefektverschlüsse und sechs Trikuspidalklappenrekonstruktionen.

Diese und weitere intraoperative Daten sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Intraoperative Daten

ACB: Aortokoronarer Bypass, MKR: Mitralklappenrekonstruktion, TBE: Teilbogenersatz, KBE: Komplettbogenersatz, ASD: Atriumseptumdefekt, VSD: Ventrikelseptumdefekt, TKR: Trikuspidalklappenrekonstruktion

	trikuspide	bikuspide	p-Wert
Prothesengröße (mm)	28,8 ± 1,5	31,0 ± 1,44	< 0,01 [§]
Kombieingriffe	185 (48 %)	40 (35 %)	0,02*
ACB	62 (16 %)	11 (10 %)	0,10*
MKR	18 (5 %)	8 (7 %)	0,31*
TBE	68 (18 %)	14 (12 %)	0,19*
KBE	39 (10 %)	4 (4 %)	0,03 [§]
ASD Verschluss	21 (5 %)	7 (6 %)	0,79*
VSD Verschluss	3 (1 %)	1 (1 %)	0,99 [§]
TKR	6 (2 %)	0 (0 %)	0,35 [§]
OP-Dauer (min)	257 ± 128,3	223,9 ± 131,9	0,02 [§]
Bypasszeit (min)	191 ± 67,8	173,2 ± 72,2	< 0,03 [§]
Abklemmzeit (min)	149,2 ± 49,3	139,6 ± 36,3	0,08 [§]
Kreislaufstillstand	105 (28 %)	14 (12 %)	< 0,01*
Dauer Kreislaufstillstand (min)	20,9 ± 20,2	20,8 ± 12,9	0,99 [§]
Tiefste Rektaltemperatur bei Kreislaufstillstand (°C)	20,4 ± 3,6	19,9 ± 3,4	0,69 [§]
Temperatur (°C) ohne Kreislaufstillstand	32,9 ± 2,7	32,9 ± 3,1	0,98 [§]

*Chi2, [§]T test independent samples, [§]Exact Fisher test
Alle Werte sind in n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung angegeben

2.2.3 Taschenrekonstruktionen

Falls eine Tasche prolapiert, muss diese in den meisten Fällen rekonstruiert werden. Die Entscheidung wird entweder schon präoperativ mittels Echokardiographie oder intraoperativ beim Einsehen der einzelnen Taschen getroffen.

Die Taschenrekonstruktion erfolgt nach dem Vernähen der Prothese. Es gibt dabei unterschiedliche Techniken. Ein Prolaps kann mit Hilfe einer Plikatur, über die Verstärkung des freien Randes, durch das Engerstellen oder Anheben der Kommissuren oder mit Hilfe eines Perikardpatches behoben werden. Nach der Reimplantation der Prothese wird erst eine „Sealing-Probe“ mit Wasser und im Anschluss an das komplette Vernähen der Prothese mit dem Aortenbogen eine intraoperative transösophageale Echokardiographie durchgeführt, um die Kompetenz der Klappe zu testen.

103 der trikuspiden Klappen wiesen einen Prolaps auf, 46 eine Fenestration und elf hatten einen prominenten freien Klappenrand im Sinne einer fibromulösen Degeneration. Von den Bikuspiden hatten 86 einen Prolaps, zehn eine Fenestration und an 33 Klappen konnte man Kalknester finden.

Insgesamt wurden 131 trikuspide und 97 bikuspiden Aortenklappen rekonstruiert. Prozentual wurde bei signifikant mehr bikuspiden Klappen eine Tasche rekonstruiert ($p < 0,01$).

Relevante Kalknester wurden jedes Mal entfernt. 107 trikuspide Klappen wurden mit einer zentralen Plikatur rekonstruiert, bei den bikuspiden Klappen wurde 68 Mal die verschmolzene Tasche und 27 Mal die nicht verschmolzene Tasche mit einer Plikatur versehen. Der freie Rand wurde elf Mal verstärkt, die Kommissuren insgesamt sechs Mal enger gestellt und zehn Mal angehoben. Die trikuspiden Klappen wurden acht Mal, die bikuspiden 27 Mal mit einem Patch augmentiert.

In fünf Fällen wurde aus einer unikuspiden eine bikuspiden Klappe gemacht.

In Tabelle 5 sind alle prä- und intraoperativen Daten zu den durchgeführten Taschenrekonstruktionen aufgeführt.

Tabelle 5: Taschenrekonstruktionen

	trikuspide	bikuspide	p-Wert
Anzahl	131 (34 %)	97 (86 %)	< 0,01
Prolaps	103 (76 %)	86 (89 %)	0,03
Fenestration	46 (34 %)	10 (10 %)	< 0,01
Verkalkung	11 (8 %)	33 (34 %)	< 0,01
Rekonstruktion			
eine Tasche	104 (79 %)	61 (63 %)	< 0,01
zwei Taschen	24 (18 %)	36 (37 %)	
drei Taschen	3 (2 %)	0 (0 %)	
Zentrale Plikatur	107 (79 %)	0 (0 %)	< 0,01
Plikatur der verschmolzenen Tasche	0 (0 %)	68 (70 %)	
Plikatur der nicht verschmolzenen Tasche	0 (0 %)	27 (28 %)	
Verstärkung des freien Randes	11 (8 %)	0 (0 %)	0,07
Engerstellen der Kommissuren	1 (1 %)	5 (5 %)	< 0,01
Lifting der Kommissuren	4 (3 %)	6 (6 %)	< 0,01
Perikardpatch	8 (6 %)	27 (28 %)	< 0,01
Nähen Fenestration	10 (8 %)	0 (0 %)	0,08

Alle Werte sind in n (%) angegeben

2.3 Erhebung der Follow-up Daten

Vor der Entlassung wurden die Patienten in der Klinik einer echokardiographischen Kontrolle unterzogen. Die jährlichen Kontrolluntersuchungen führten entweder Herr Dr. Roser in der Sana Herzchirurgie Stuttgart oder die niedergelassenen Kardiologen der Patienten durch. Diese ließen uns die anamnestischen Unterlagen und die echokardiographischen Befunde zukommen.

Um die transthorakale Echokardiographie durchführen zu können, sollten die Patienten auf der linken Seite liegen. Das Herz wird bei dieser Untersuchung zunächst von apikal

im Zwei-, Vier- und Fünfkammerblick betrachtet, bevor die Diameter der langen und kurzen Achsen von parasternal bestimmt werden. Die diastolischen und systolischen Ventrikeldurchmesser werden im M-Mode ermittelt. Die Ejektionsfraktion wird entweder nach Simpson oder nach Teichholz errechnet. Den Insuffizienzgrad über den Klappen kann man mit Hilfe des Farbdopplers, den Druckgradient über der Aortenklappe unter Zuhilfenahme des CW/PW-Dopplers bestimmen. Die Klappenöffnungsfläche kann mittels 2-D-Echo und einer Kontinuitätsgleichung berechnet werden, indem die Querschnittsfläche des linksventrikulären Ausflusstraktes und die Flussgeschwindigkeit sowohl über der Aortenklappe, als auch im linksventrikulären Ausflusstrakt, gemessen werden.

Das Aktenzeichen des Ethikvotums für das Durchführen der Studie lautet: 469/2017BO2.

2.4 Statistische Analyse

Alle Werte wurden mit Excel 16.15 erfasst und mit Hilfe von IBM SPSS Statistics Version 25 wurden alle Analysen und Berechnungen durchgeführt. Die Differenzen zwischen nominal skalierten Werten wurden mit dem Chi² (X^2) oder dem Exact Fisher-Test errechnet, zwischen metrischen Werten mit dem 2-Stichpunkte-t-Test. Die numerischen Werte wurden zusätzlich in Prozent angegeben, wobei sich hierbei die Gesamtzahl auf die jeweilige Patientengruppe (bi- oder trikuspidale) bezieht. Die stetigen Werte sind im Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Vergleiche wurden mit Hilfe eines Boxplot Diagramms und mit Balkendiagrammen gemacht. Des Weiteren wurden mit dem Kaplan-Meier-Verfahren die definierten Primärziele erörtert. Die Ergebnisse wurden mit dem log-rank Test verglichen. Als statistisch signifikant werden die Werte $p < 0,05$ gesehen. In einem Fall war die Analyse signifikant, weshalb wir eine multivariate Analyse durchgeführt haben. Für das Kaplan-Meier-Verfahren wurden alle Patienten, bei denen bis zum Ende der Beobachtungszeit die erörterten Ereignisse nicht eingetreten sind, rechtszensiert.

Der Vergleich mit der Normalbevölkerung wurde mittels einer alters- und geschlechtsspezifischen Analyse durchgeführt. Der log-rank Test bezog sich hierbei nur

Material und Methodik

auf eine Stichprobe. Die Daten für die Standardpopulation wurden mithilfe der National Vital Statistics Reports erlangt (Finkelstein et al. 2003).

3. Ergebnisse

3.1 Frühe postoperative Ergebnisse

Die Patienten mit trikuspiden Aortenklappen blieben $11,5 \pm 5,97$ Tage stationär, die Patienten mit bikuspiden Klappen $10,6 \pm 4,2$ Tage. Die Überlebensrate nach 30 Tagen beträgt 96,0 %. Hierbei werden auch die Patienten mit einer Stanford Typ A Dissektion mit einbezogen, bei denen es eine Notfalloperation war. Geht man nur von den elektiven Operationen aus, dann ist die 30 Tage Überlebensrate 97,6 %.

Während des Aufenthaltes sind 13 Patienten mit trikuspiden und zwei mit bikuspiden Klappen verstorben. Drei der Patienten sind an globalem Herzversagen, elf Patienten sind an Multiorganversagen und einer ist an Leberversagen verstorben. Fünf der Verstorbenen hatten präoperativ eine Stanford Typ A Dissektion. Drei Patienten sind in Tabula verstorben, zwei dieser Patienten hatten eine Stanford Typ A Dissektion.

Weitere postoperative Komplikationen sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Postoperative Komplikationen

TIA: Transitorische ischämische Attacke

	trikuspide	bikuspide	p-Wert
Thromboembolie	2 (1 %)	1 (1 %)	0,54 ^S
Blutung	31 (8 %)	6 (5 %)	0,31*
Endokarditis	1 (0,3 %)	0 (0 %)	0,99 ^S
Neurologisch	8 (2 %)	1 (0,9 %)	0,41*
TIA	3	-	
Apoplex	5	1	
Rhythmusstörungen	9 (2 %)	8 (7 %)	0,02*

*Chi², ^SExact Fisher test
Alle Werte sind in n (%) angegeben

Ergebnisse

74 Patienten wurden im Laufe ihres Aufenthaltes in der Sana Herzchirurgie reoperiert. 14 bekamen aufgrund von Rhythmusstörungen einen Schrittmacher eingesetzt, 29 mussten auf Grund starker Blutung rethorakotomiert werden und acht bekamen eine Bypassoperation. Vier Patienten mit trikuspider und zwei mit bikuspiden Klappen erhielten während ihres stationären Aufenthaltes einen Aortenklappenersatz. Die Gründe waren eine Endokarditis und Aortenklappeninsuffizienzen, welche nicht mehr zu rekonstruieren waren. Weitere Reoperationen sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: Reoperationen

SM: Schrittmacher, ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung

	trikuspide	bikuspide
SM	6 (2 %)	8 (7 %)
Rethorakotomie bei Nachblutung	23 (6 %)	6 (5 %)
Perikardiozentese bei Tamponade	4 (1 %)	-
Tracheotomie	1 (0,3 %)	3 (3 %)
ECMO	5 (1 %)	1 (1 %)
Entfernen des Osteosynthesematerials	-	1 (1 %)
Bypass	6 (2 %)	2 (2 %)
Explorative Laparotomie	1 (0,3 %)	-
Briden Ileus	1 (0,3 %)	-

Alle Werte sind in n (%) angegeben

Vor der Entlassung wurde bei allen Patienten eine postoperative echokardiographische Kontrolle durchgeführt. Bei lediglich einem Patienten konnte noch eine Aortenklappeninsuffizienz Grad II nachgewiesen werden, alle anderen wurden mit einem Insuffizienzgrad 0 oder I entlassen.

Die frühen postoperativen Ergebnisse sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Ergebnisse

Tabelle 8: Frühe postoperative Ergebnisse

AKE: Aortenklappenersatz, AKI: Aortenklappeninsuffizienz, Δp max: maximaler Druckgradient über Aortenklappe, Δp mean: mittlerer Druckgradient über Aortenklappe, LVF: linksventrikuläre Funktion

	trikuspid	bikuspid	p-Wert
Stationäre Tage	11,5 ± 5,97	10,6 ± 4,20	0,97 [§]
Exitus	13 (3 %)	2 (2 %)	0,54 [§]
AKE	4 (1 %)	2 (2 %)	0,07*
AKI Grad			
Keine oder minimale Insuffizienz	341 (92 %)	106 (96 %)	0,29*
I	28 (8 %)	4 (4 %)	
II	1 (0,3 %)	0 (0 %)	
III	0 (0 %)	0 (0 %)	
IV	0 (0 %)	0 (0 %)	
Δp max (mmHg)	16,8 ± 6,95	19,3 ± 8,56	0,01 [§]
Δp mean (mmHg)	9,37 ± 4,26	11,20 ± 5,45	< 0,01 [§]
LVF			
Gute LVF	290 (84 %)	89 (82 %)	0,98*
Leichtgradig reduziert	50 (14 %)	16 (15 %)	
Mittel–hochgradig reduziert	7 (2 %)	3 (3 %)	

*Chi², [§]T test independent samples, [§]Exact Fisher test
Alle Werte sind in n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung angegeben

3.2 Langzeitergebnisse

Die Studie wurde zu 100 % vervollständigt. Das Follow-up reichte von 0,1 bis 20,3 Jahren und betrug im Median 5,03 ± 4,54 Jahre. Somit konnte eine Beobachtungszeit von 2516,8 Patientenjahren erfasst werden.

Im Follow-up sind insgesamt 37 Patienten verstorben, davon neun aufgrund kardialer Ursache. Dies waren Herzversagen, dekompensierte Herzinsuffizienzen, postoperative

Ergebnisse

Komplikationen und ein Aortenklappenersatz mit postoperativen Komplikationen. 22 Patienten haben während der Beobachtungszeit einen Aortenklappenersatz erhalten. Gründe für die Entscheidung zum Aortenklappenersatz waren eine schwere Aortenklappenstenose (n = 6), eine schwere Klappeninsuffizienz (n = 9), eine Endokarditis im Bereich der Klappe (n = 5) und ein ausgerissener Patch einer bikuspiden Klappe (n = 2). Bei 13 Patienten wurde ein Schrittmacher implantiert.

Bei 98 % der Patienten mit trikuspider Klappe kann im Follow-up eine Aortenklappeninsuffizienz \leq II° festgestellt werden, bei den bikuspiden Klappen sind es 100 %. Der Aortenwurzeldurchmesser beträgt bei Patienten mit einer trikuspiden Klappe im Durchschnitt $30,5 \pm 3,5$ mm, bei Patienten mit einer bikuspiden Klappe $31,97 \pm 3,8$ mm und ist somit im physiologischen Bereich. Auch der Durchmesser der Aorta ascendens ist mit $30,2 \pm 3,8$ mm und $31,4 \pm 2,9$ mm im Normbereich.

Zur Zeit des Follow-ups hatten fünf Patienten einen Insuffizienzgrad von II-III.

Weder der Insuffizienzgrad der Aortenklappe, noch die linksventrikuläre Funktion weisen signifikante Unterschiede zwischen den tri- und bikuspiden Klappen auf ($p = 0,57$, $p = 0,36$).

Die Langzeitergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Follow-up Ergebnisse

AKI: Aortenklappeninsuffizienz, AKE: Aortenklappenersatz, SM: Schrittmacher, Δp max: maximaler Druckgradient über Aortenklappe, Δp mean: mittlerer Druckgradient über Aortenklappe, NYHA: New York Heart Association, EF: Ejektionsfraktion, LVF: linksventrikuläre Funktion, LVPWd: linksventrikuläre posteriore Wanddicke

	trikuspide	bikuspide	p-Wert
Zeit	5,30 \pm 4,7	4,15 \pm 3,7	0,02 [§]
AKI Grad			
Keine oder minimale AKI	221 (71 %)	73 (76 %)	0,57*
I	72 (23 %)	20 (21 %)	
II	11 (4 %)	3 (3 %)	
III	5 (2 %)	0 (0 %)	

Ergebnisse

IV	0 (0 %)	0 (0 %)	
Durchschnitt	0,49 ± 0,58	0,42 ± 0,54	0,31 [§]
AKE	15 (4 %)	7 (6 %)	0,30*
SM	11 (3 %)	5 (4 %)	0,40*
Δp max (mmHg)	16,04 ± 10,3	22,3 ± 11,18	0,03 [§]
Δp mean (mmHg)	9,06 ± 5,33	13,78 ± 5,80	0,01 [§]
NYHA			
1	290 (90 %)	99 (93 %)	0,23 [§]
2	28 (9 %)	7 (7 %)	
3	4 (1 %)	0 (0 %)	
EF	59,9 ± 7,1	59,9 ± 5,8	0,94 [§]
EF < 40 %	3 (1 %)	0 (0 %)	0,58 [§]
LVF			
Gute	269 (88 %)	89 (93 %)	0,36 [§]
Leichtgradig reduziert	33 (11 %)	7 (7 %)	
Mittel–hochgradig reduziert	3 (1 %)	0 (0 %)	
Aortenwurzel (mm)	30,5 ± 3,5	31,97 ± 3,8	0,15 [§]
Aorta ascendens (mm)	30,2 ± 3,8	31,4 ± 2,9	0,06 [§]
LVPWd (mm)	10,6 ± 1,73	10,1 ± 1,57	0,20 [§]

*Chi2, [§]T test independent samples, [§]Exact Fisher test
 Alle Werte sind in n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung angegeben

Im untenstehenden Balkendiagramm wird die Klassifikation der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA) präoperativ und während des Beobachtungszeitraumes aufgezeigt.

Ergebnisse

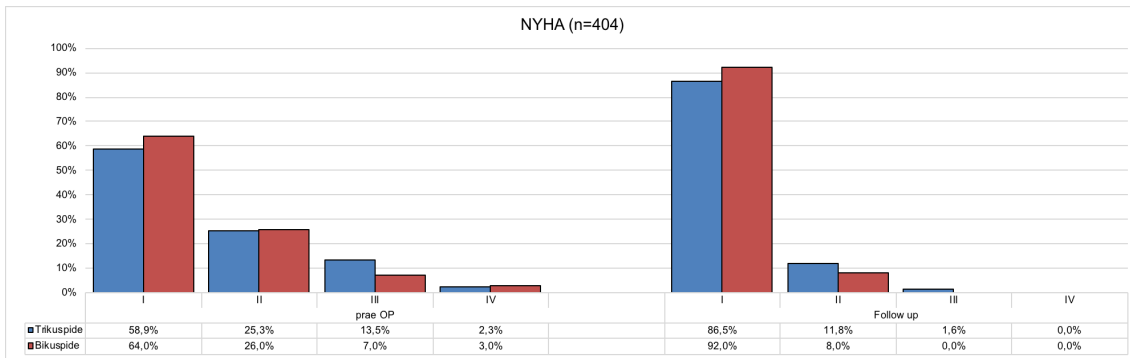


Abb. 12: Einteilung nach NYHA präoperativ und während des Follow-ups

Anhand des Balkendiagrammes lässt sich erkennen, dass sich die Belastung der Patienten auf lange Sicht durch die Operation deutlich gebessert hat, da präoperativ insgesamt 5,3 % der Patienten eine Klasse IV und 20,5 % der Patienten die NYHA Klasse III aufwiesen. Im Follow-up klagten nur 1,6 % der Patienten mit trikuspider Aortenklappe über Belastungsprobleme bereits bei geringer körperlicher Tätigkeit.

Das folgende Boxplot-Diagramm zeigt die Durchmesser der Aorta ascendens vor der Operation (blau), die Prothesengröße (rot) und den Durchmesser der Aorta ascendens im Follow-up (grün) – aufgeteilt in bikuspiden und trikuspiden Klappen.

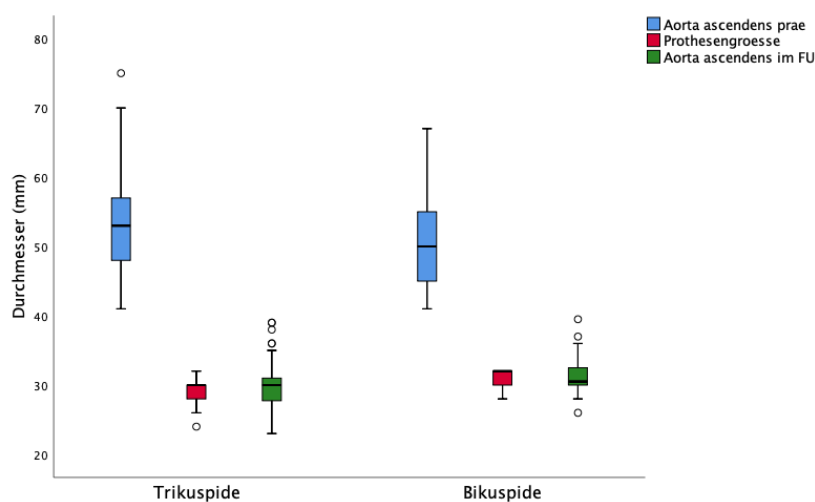


Abb. 13: Durchmesser der Aorta ascendens präoperativ, der Prothese und der Aorta ascendens im Follow-up

Ergebnisse

Die Aorta ascendens ist präoperativ bei den Patienten mit trikuspidaler Klappe im Median 53 mm breit, der Interquartilbereich reicht von 48–58 mm. Die Whisker erstrecken sich bis 41 mm und 70 mm. Die Prothese ist im Median 30 mm breit, bei 50 % der Patienten wird eine Prothese zwischen 28 mm und 30 mm verwendet. Die Whisker reichen bis 24 mm und 32 mm. Im Follow-up liegt der Median der Aorta ascendens weiterhin bei 30 mm, der Interquartilbereich erstreckt sich von 28–31 mm und die Whisker von 22–36 mm. Ein paar Ausreißer reichen bis 39 mm.

Bei den bikuspiden Klappen lassen sich leichte Abweichungen zu den trikuspiden Klappen erkennen. Die Aorta ascendens ist präoperativ im Median 50 mm breit, der Interquartilbereich reicht von 46–55 mm, die Whisker bis 41 mm und 67 mm. Der Median der Prothese ist 32 mm, 75 % der Patienten haben eine Prothese zwischen 30 mm und 32 mm. Weiteren 25 % wurde eine Prothese, die zwischen 28 mm und 30 mm breit ist, eingesetzt.

Im Follow-up liegt der Median der Aorta ascendens bei 31 mm, der Interquartilbereich reicht von 30–33 mm. Die Whisker erstrecken sich bis 28 mm und 36 mm.

Die Durchmesser der Aorta ascendens während der Beobachtungszeit liegen im Normbereich. Geringfügige Abweichungen kommen durch Ungenauigkeiten beim Messen mittels Echokardiographie.

3.3 Freiheit eines Aortenklappenersatzes

Die Reoperationsfreiheit bezogen auf den Aortenklappenersatz, die postoperative Aortenklappeninsuffizienz und die Überlebensrate der Patienten wird im Folgenden mit Hilfe von Überlebenskurven nach Kaplan Meier genauer untersucht.

Ergebnisse

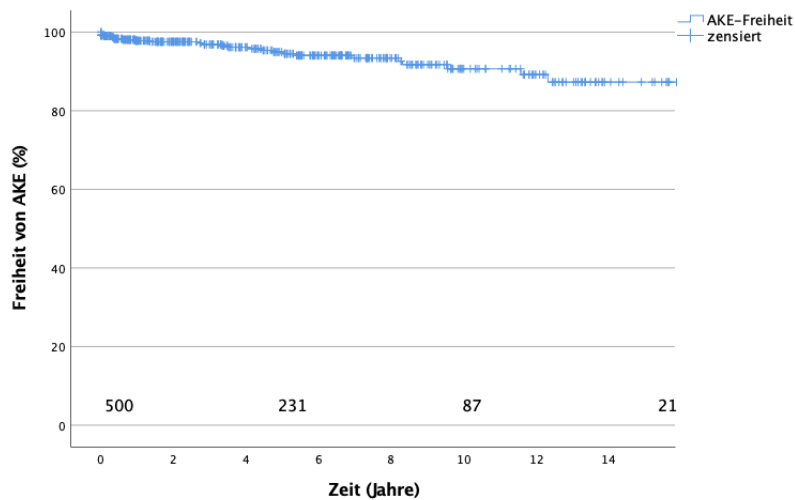


Abb. 14: Freiheit eines Aortenklappenersatzes aller Patienten

Wie in Abbildung 14 ersichtlich, beträgt die Freiheit eines Aortenklappenersatzes bei allen Patienten nach fünf Jahren 94,9 %, nach zehn Jahren 90,7 % und nach 15 Jahren 87,3 %.

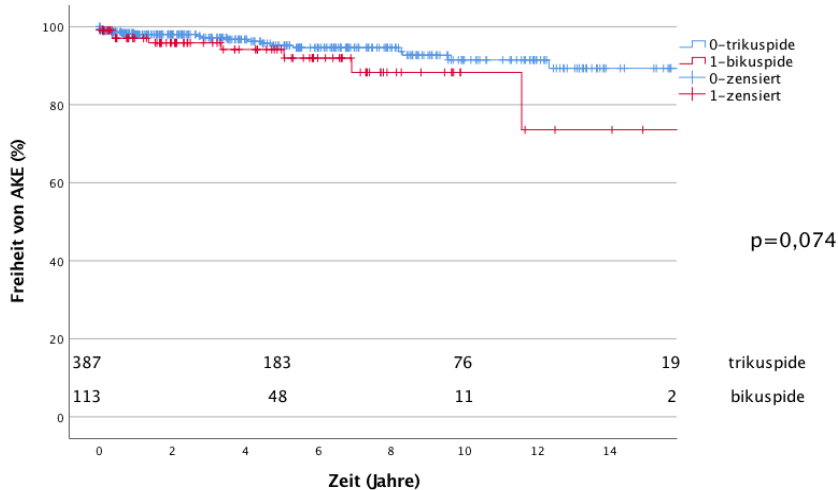


Abb. 15: Freiheit eines Aortenklappenersatzes bei bikuspiden und trikuspiden Klappen

Beim Vergleich der bi- und trikuspiden Aortenklappe fällt, bezogen auf die Freiheit eines Ersatzes der Aortenklappe, kein signifikanter Unterschied ($p = 0,074$) auf. In der Studie haben Patienten mit einer bikuspiden Klappe nach fünf Jahren eine Reoperationsfreiheit von 94,2 % und nach zehn Jahren von 88,3 %. Die Zahlen nach fünf und zehn Jahren sind unwesentlich geringer, als die der trikuspiden Klappen

Ergebnisse

(95,2 % nach fünf und 91,5 % nach zehn Jahren). Die Patienten mit einer trikuspiden Aortenklappe haben auch nach 15 Jahren noch eine Aortenklappenersatzfreiheit von 89,3 %. Für die Subgruppe mit bikuspider Aortenklappe gibt es noch keine aussagekräftigen Ergebnisse nach 15 Jahren, da die erste David-Operation bei dieser Patientenkohorte erst 2002 durchgeführt wurde.

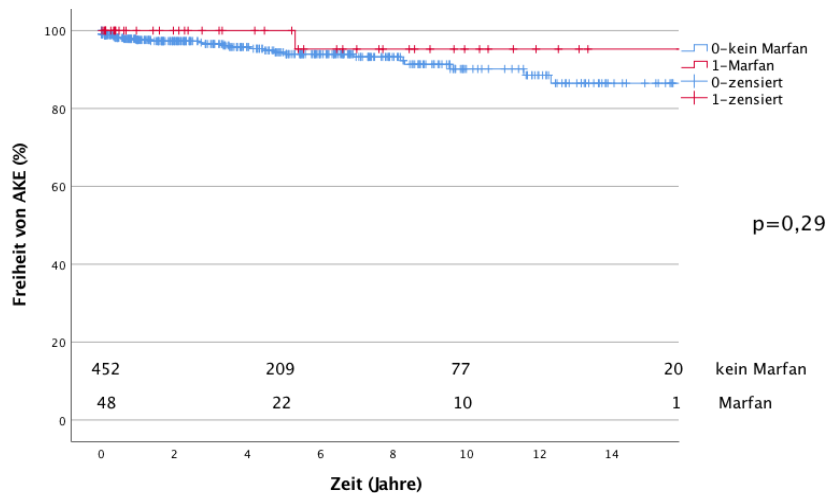


Abb. 16: Freiheit eines Aortenklappenersatzes bei Marfan-Syndrom und Patienten ohne Bindegewebserkrankung

Die Patienten, welche aufgrund einer genetischen Bindegewebserkrankung eine Aortenklappenrekonstruktion erhalten haben, zeigen bezogen auf die Freiheit eines Aortenklappenersatzes keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,29$) gegenüber den Patienten ohne Marfan-Syndrom. Ihr Outcome ist sogar besser, da die Freiheit eines Klappenersatzes nach fünf Jahren 100 % und nach zehn und 15 Jahren 95,2 % beträgt. In der Studie bekam nur ein Patient mit Marfan-Syndrom nach 5,3 Jahren aufgrund eines Plikaturausrisses einen Aortenklappenersatz. Im Gegensatz dazu haben die Patienten ohne Marfan-Syndrom nach fünf Jahren eine Aortenklappenersatzfreiheit von 94,4 %, nach zehn Jahren von 90,2 % und nach 15 Jahren von 86,5 %.

Ergebnisse

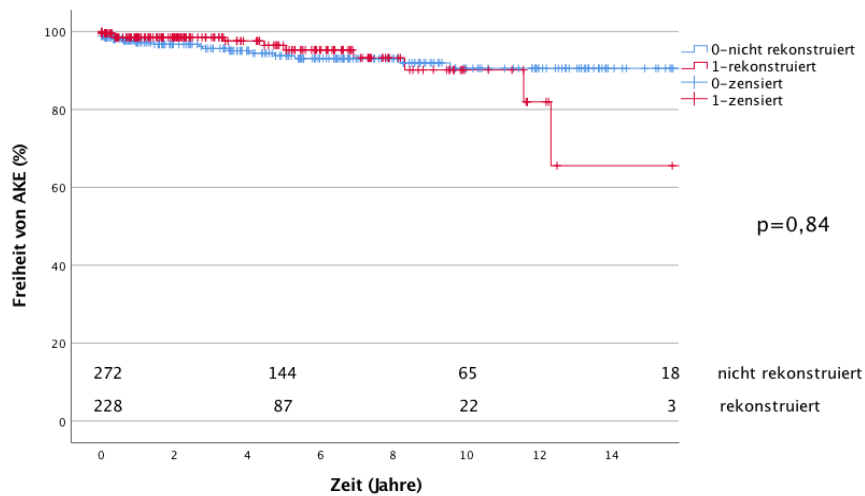


Abb. 17: Freiheit eines Aortenklappenersatzes bei rekonstruierten und nicht rekonstruierten Taschen

Wie in Abbildung 17 ersichtlich, gibt es auch keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,84$), ob Patienten intraoperativ zusätzlich eine Rekonstruktion einzelner Taschen erhalten haben oder nicht. Nach fünf Jahren haben die Patienten mit Taschenrekonstruktion eine Aortenklappenersatzfreiheit von 96,5 % und nach zehn Jahren von 90,1 %. Die Patienten ohne Taschenpathologien haben nach fünf Jahren eine Freiheit von 93,8 % und nach zehn Jahren von 90,5 %.

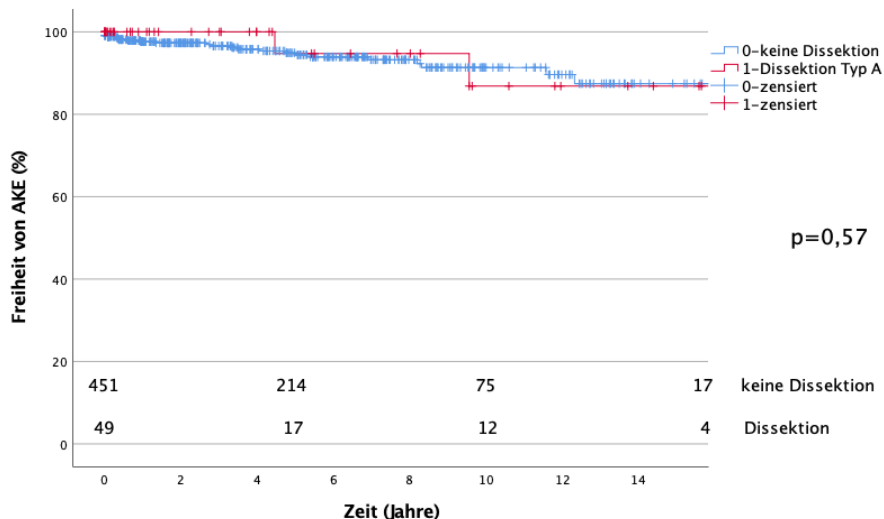


Abb. 18: Freiheit eines Aortenklappenersatzes bei Patienten mit und ohne präoperativer Aortendissektion Typ A

Ergebnisse

Beim Betrachten der Patienten mit präoperativer Aortendissektion Typ A, verglichen mit den Patienten ohne Aortendissektion, lässt sich bezogen auf die Freiheit eines Aortenklappenersatzes kein signifikanter Unterschied feststellen ($p = 0,57$) (Abb. 18).

Die Patienten mit präoperativer Aortendissektion Typ A haben nach fünf Jahren eine Aortenklappenersatzfreiheit von 94,7 % und nach zehn und 15 Jahren eine von 86,8 %. Die Patienten ohne Dissektion weisen nach fünf Jahren eine Freiheit von 94,9 %, nach zehn Jahren eine von 91,3 % und nach 15 Jahren eine Freiheit von 87,4 % auf.

3.4 Aortenklappeninsuffizienz im Follow-up

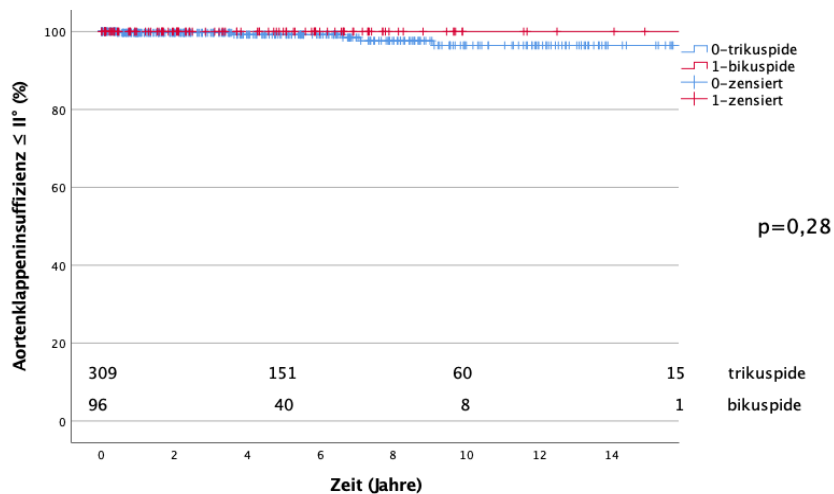


Abb. 19: Aortenklappeninsuffizienz $\leq II^\circ$ bei bikuspiden und trikuspiden Klappen

Ergebnisse

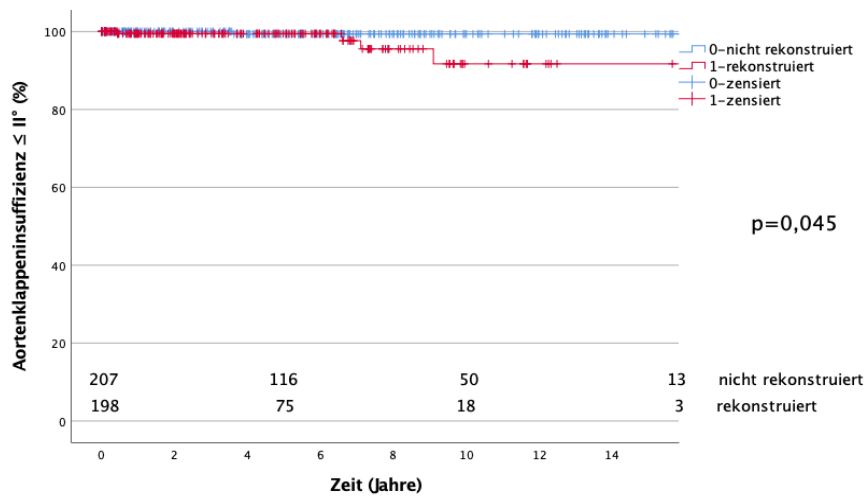


Abb. 20: Aortenklappeninsuffizienz \leq II° bei rekonstruierten und nicht rekonstruierten Taschen

Des Weiteren wurde in der Studie der Grad der postoperativen Aortenklappeninsuffizienz betrachtet, wobei alle Insuffizienzen \leq II° als klinisch unproblematisch eingestuft werden. Besonders interessant hierbei sind die bikuspiden Klappen und die rekonstruierten Taschen. Bei den bikuspiden Klappen gibt es keinen signifikanten Unterschied zur Vergleichsgruppe ($p = 0,28$). Die Patienten mit bikuspider Aortenklappe haben nach 15 Jahren noch zu 100 % eine höchstens leichte bis mittelmäßige Aortenklappeninsuffizienz, welche keine Indikation zur Reintervention darstellt. Die Patienten mit trikuspider Klappe weisen nach fünf Jahren zu 99,2 % und nach 15 Jahren zu 96,4 % eine Aortenklappeninsuffizienz \leq II° auf.

Die Patienten mit Taschenrekonstruktion zeigen ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,045$). Dennoch haben sie nach fünf Jahren zu 99,5 %, nach zehn und 15 Jahren zu 91,7 % eine Aortenklappeninsuffizienz \leq II°, die Patienten ohne Taschenpathologien hingegen haben nach 15 Jahren noch zu 99,4 % einen Insuffizienzgrad \leq II.

Von 391 Patienten gab es präoperativ, postoperativ und im Follow-up eine echokardiographische Untersuchung, welche Auskunft über die Aortenklappeninsuffizienz gibt. Im folgenden Balkendiagramm ist dies – unterteilt in bikuspiden und trikuspiden Klappen – veranschaulicht.

Wie schon beschrieben, hat keiner der Patienten mit bikuspiden Klappe zum Zeitpunkt des Follow-ups eine Aortenklappeninsuffizienz, welche größer als Grad II ist, fünf Patienten (1,7 %) mit trikuspiden Klappe haben jedoch einen Insuffizienzgrad III.

Ergebnisse

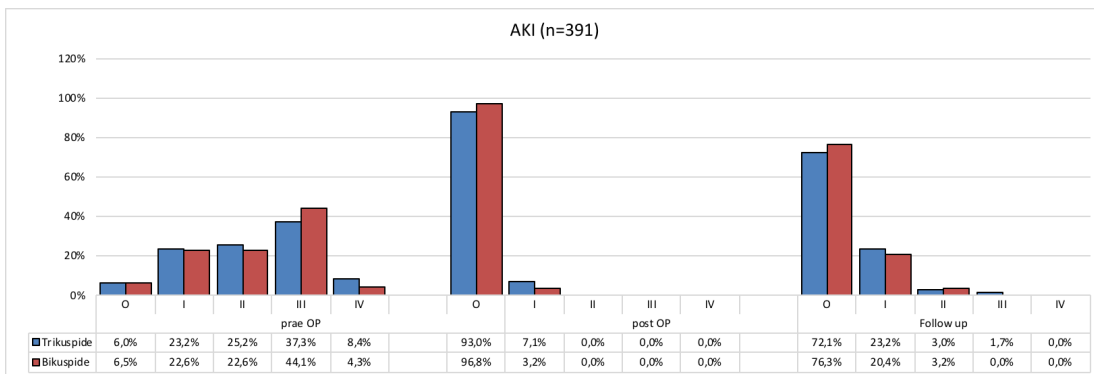


Abb. 21: Vergleich der Aortenklappeninsuffizienz präoperativ, postoperativ und im Follow-up

Von 117 Patienten gibt es ein zusätzliches Follow-up. Das folgende Balkendiagramm zeigt die Dynamik des Insuffizienzgrades der rekonstruierten Aortenklappe. Es lässt sich erkennen, dass die Aortenklappe postoperativ zu 92,4 % bei den trikuspiden und zu 96,0 % bei den bikuspiden Klappen keine oder höchstens eine minimale Insuffizienz aufweist, welche aber zu vernachlässigen ist. Zum Zeitpunkt der Follow-ups haben immer noch 98 - 100 % aller Patienten einen Insuffizienzgrad \leq II.

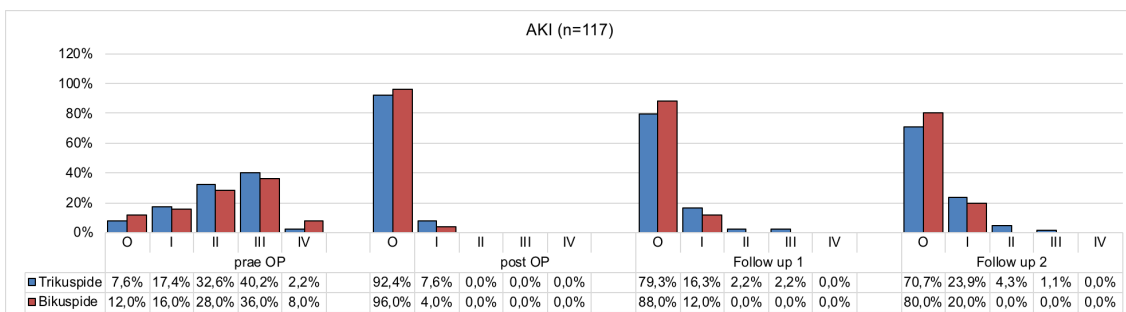


Abb. 22: Vergleich der Aortenklappeninsuffizienz präoperativ, postoperativ, im Follow-up 1 und 2

3.5 Überlebensrate

Ein weiteres Ziel der Studie war es, die Lebenserwartung der Patienten einzuschätzen. Im Folgenden wird diese anhand der Subgruppen und im Vergleich mit einer alters- und geschlechtsadjustierten Normalbevölkerung aufgeführt. Die Patienten, bei denen das Ereignis eingetreten ist, sind an kardialer Ursache verstorben.

Ergebnisse

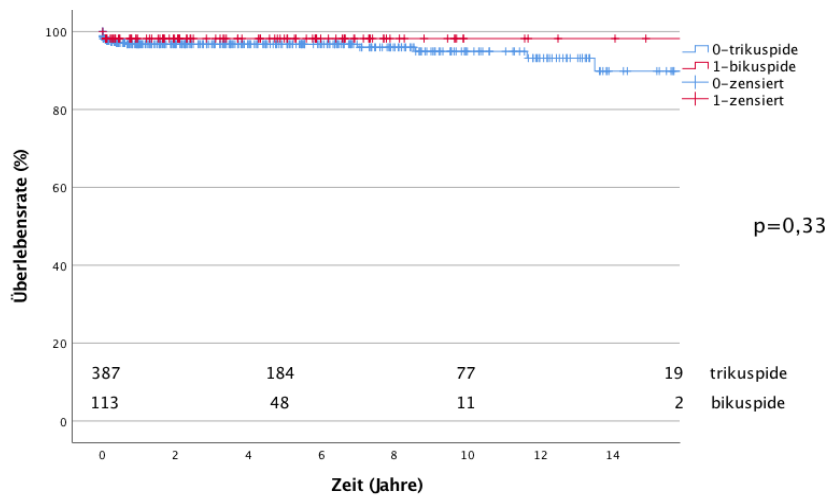


Abb. 23: Lebenserwartung der Patienten mit bikuspiden und trikuspiden Klappen

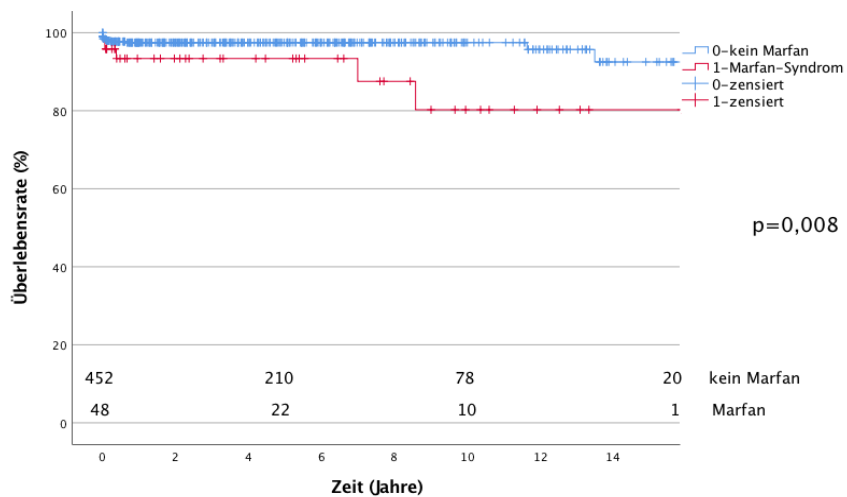


Abb. 24: Lebenserwartung der Patienten mit Marfan-Syndrom und der Patienten ohne Bindegewebserkrankung

Ergebnisse

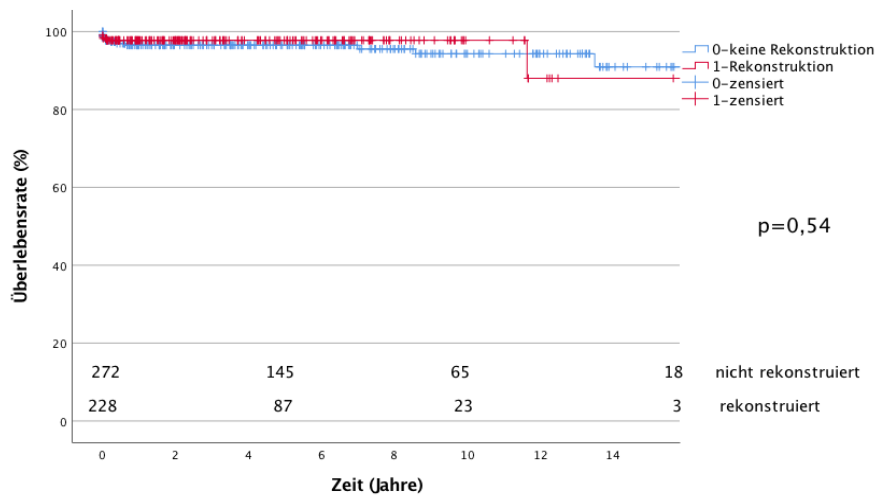


Abb. 25: Lebenserwartung der Patienten mit und ohne rekonstruierten Taschen

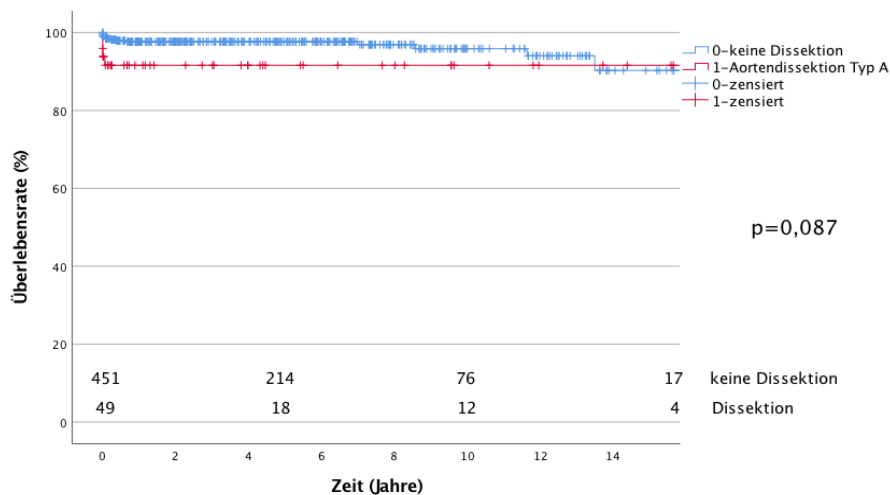


Abb. 26: Lebenserwartung der Patienten mit und ohne präoperativer Aortendissektion Typ A

Betrachtet man die Überlebensrate der Subgruppen, so kann folgendes festgestellt werden: Patienten mit bikuspider Aortenklappe haben in der Studie nach zehn Jahren noch eine Überlebensrate von 98,2 %. Zwei Patienten sind ad locum aufgrund präoperativer Aortendissektion und Multiorganversagen mit Vorderwandinfarkt und Lungenödem verstorben.

Die Überlebensrate der Patienten mit trikuspider Klappe liegt nach fünf bei 96,8 % und nach zehn Jahren bei 94,9 %. Da die Ergebnisse beide sehr gut und relativ ähnlich sind, gibt es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,33$).

Ergebnisse

Die Patienten mit Marfan-Syndrom haben in der Studie eine Überlebensrate von 93,4 % nach fünf und von 80,2 % nach zehn Jahren. Diese Werte sind signifikant ($p = 0,008$) gegenüber den Ergebnissen der Patienten ohne Bindegewebserkrankung. Hier ist die Überlebensrate nach zehn Jahren 97,5 %. Bei diesem Vergleich ergab auch die multivariate Analyse einen signifikanten Unterschied.

Nicht signifikant ($p = 0,54$) ist der Vergleich bei rekonstruierten und nicht rekonstruierten Taschen. Die Patienten mit Taschenrekonstruktion haben eine Überlebensrate von 97,8 % nach fünf und zehn Jahren. Bei den Patienten ohne Taschenpathologien ist die Überlebensrate nach fünf Jahren 96,5 % und nach zehn Jahren 94,3 %.

Bei der Analyse der Patienten mit Aortendissektion ist auffällig, dass 8,4 % während der ersten 30 Tage sterben. Danach bleibt die Überlebensrate aber stabil bei 91,6 %. Diese ist nach 15 Jahren in unserer Studie sogar etwas besser, als die der Patienten ohne Dissektion. Die Überlebensrate beträgt nach fünf Jahren 97,7 %, nach zehn Jahren 95,9 % und nach 15 Jahren 90,3 %. Der Unterschied ist dennoch nicht signifikant ($p = 0,087$).

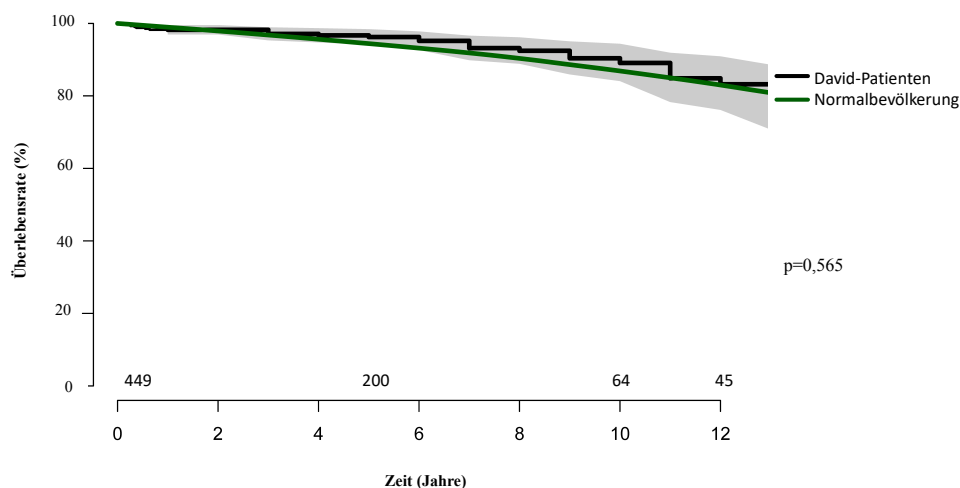


Abb. 27: Überlebensrate der David-Patienten verglichen mit einer alters- und geschlechts-adjustierten Normalbevölkerung

Bei dem Vergleich der David-Kohorte mit der Normalbevölkerung wird darauf geachtet, dass sie im Geschlecht und Alter übereinstimmen.

Ergebnisse

Wie in Abb. 27 ersichtlich, ist die Überlebensrate der Kohorte nach fünf Jahren bei einer Range von 94–98 % bei 96 % und nach zehn Jahren bei einer Range von 84–94 % bei 89 %. Es lässt sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Überlebensrate der Normalbevölkerung feststellen ($p=0,565$). Die David-Patienten haben somit die gleiche Lebenserwartung wie Patienten gleichen Alters und Geschlechts ohne David-Operation.

4. Diskussion

4.1 Bikuspidale Aortenklappen

In unserer Studie sind die 113 Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe im Durchschnitt mit $46,0 \pm 12,59$ Jahren jünger, als die Patienten mit trikuspidaler Klappe. Grund hierfür ist, dass die Aorta aufgrund der Anatomie der bikuspidalen Klappe in über 50 % der Fälle dilatiert und die Klappe sehr viel schneller verkalkt und degeneriert als diejenige mit trikuspidaler Anlage (Nistri et al. 1999). Zudem bildet sich bei den Patienten vor allem im dritten und vierten Lebensjahrzehnt eine Aortenklappeninsuffizienz aus (Ward 2000).

Besonders bei diesem Kollektiv muss sorgfältig abgewogen werden, wie die Aortenklappe operiert werden soll.

Die David-Operation ist bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappenanlage und führender Insuffizienzkomponente eine sehr gute Alternative zum biologischen Klappenersatz, da gezeigt wurde, dass die biologischen Klappen bei jungen Patienten schneller degenerieren (Hammermeister et al. 2000, Chan et al. 2011).

Der Erhalt der natürlichen Klappe hat den großen Vorteil, dass die hämodynamischen Parameter bestehen bleiben und der Patient kein erhöhtes Endokarditisrisiko hat; ebenso wenig steigt das Risiko einer Thromboembolischen- oder Blutungskomplikation durch die Einnahme von Antikoagulantien (de Kerchove et al. 2008). Franke und Kollegen haben zudem herausgefunden, dass neben den bekannten Komplikationen einer mechanischen Klappe die Lebensqualität der Patienten durch das ständige Klappen-geräusch eingeschränkt ist (Franke et al. 2010).

In unserer Studie haben 8 % der Patienten mit bikuspidaler Klappe postoperativ einen Klappenersatz erhalten. Nach zehn Jahren kann mit der David-Operation eine Reoperationsfreiheit von 88,3 % verzeichnet werden. Dies sind etwas bessere Ergebnisse, als bei anderen Studien, bei denen 13 % der Patienten einen Aortenklappenersatz benötigt haben (Richardt et al. 2015) und bei denen die Reoperationsrate nach zehn Jahren $83,9 \pm 7,4$ % beträgt (Karciauskas et al. 2019). Die Überlebensrate nach 15 Jahren ist in unserer Studie mit 98,2 % ähnlich der anderer

Studien, deren Beobachtungszeit jedoch kürzer war (Kari et al. 2013, Karciauskas et al. 2019).

Postoperativ lässt sich bei 96,8 % der Patienten keine oder höchstens eine minimale Aortenklappeninsuffizienz verzeichnen. Diese erhöht sich minimal bis zum Zeitpunkt des Follow-ups bei etwa 20 % der Patienten, bleibt bei einer Insuffizienz ersten Grades jedoch stabil. Nur drei Patienten haben eine Insuffizienz zweiten Grades. Ähnliche Daten lassen sich bei Kari und Kollegen feststellen (Kari et al. 2013).

Es lässt sich weder in Bezug auf die Überlebensrate, noch in Bezug auf die Reoperationsrate oder die postoperativ erhöhte Aortenklappeninsuffizienz ein signifikanter Unterschied zur Vergleichsgruppe erkennen. Demzufolge liegen exzellente Langzeitergebnisse für Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe vor.

4.2 Marfan-Syndrom

Die Reoperationsfreiheit der Patienten mit einer Bindegewebserkrankung zeigt in der Studie mit 100 % nach fünf und 95,2 % nach zehn und 15 Jahren hervorragende Ergebnisse. Nur ein Patient bekam nach 5,3 Jahren einen Aortenklappenersatz aufgrund eines Plikaturausschusses. Die Überlebensrate der Patienten ist jedoch signifikant geringer ($p = 0,008$), als die der Patienten ohne Bindegewebserkrankung, was in der Natur der Sache liegt, und beträgt 93,4 % nach fünf und 80,2 % nach zehn und 15 Jahren.

Anders sehen es David und Kollegen. Sie untersuchten 146 Patienten mit Marfan-Syndrom und hatten eine Sterberate von $6,8 \pm 2,9$ % nach 15 Jahren (David et al. 2015). Nicolo und Kollegen haben sogar eine Überlebensrate von 100 % nach 15 Jahren verzeichnet. Im Gegensatz dazu lässt sich in der Studie aber eine höhere Reoperationsrate von 75 ± 13 % feststellen (Nicolo et al. 2017).

Das Kollektiv der Patienten mit Marfan-Syndrom ist in unserer Studie mit $36 \pm 14,27$ Jahren sogar noch jünger als die Patienten mit bikuspidaler Klappe. Obgleich unsere Ergebnisse bezüglich der Überlebensrate schlechter ausgefallen sind, als die anderer Studien, ist die klappenerhaltende Reimplantation nach David die zu empfehlende Operationsart für dieses Patientenkollektiv, da sie in sehr jungen Jahren operiert werden. Es besteht auch die Möglichkeit eines Aortenklappenersatzes mit der Bentall-

Operation, diese wird aber mittlerweile immer mehr von der David-Operation abgelöst. Abgesehen von der Operationsart ist zu empfehlen, dass sich die Patienten mit einer Bindegewebserkrankung in regelmäßigen Kontrolluntersuchungen befinden, um potentielle Aneurysmen oder Dissektionen der Aorta descendens frühzeitig zu erkennen und zu behandeln (Cameron et al. 2009).

4.3 Taschenrekonstruktionen

Die David-Operation war ursprünglich nur für Patienten mit unversehrten Taschenklappen vorgesehen. Im Laufe der Zeit wurden jedoch immer häufiger auch Aortenklappen rekonstruiert, bei denen intraoperativ zudem eine Tasche repariert werden musste. In unserer Studie zeigt diese Subgruppe sehr gute Langzeitergebnisse. Es gibt weder bezogen auf die Überlebensrate, noch auf die Reoperationsrate im Follow-up einen signifikanten Unterschied zur Vergleichsgruppe der Patienten ohne Taschenrekonstruktion. Ähnlich gute Ergebnisse sind in anderen Studien zu finden (Settepani et al. 2015, Baumbach et al. 2016). Malvindi und Kollegen sehen eine Taschenrekonstruktion jedoch als signifikanten Grund ($p < 0,001$) zur früheren Reoperation, verglichen mit den Patienten ohne Taschenpathologien (Malvindi et al. 2015). Auch in einer weiteren Studie fallen die Ergebnisse schlechter aus: Die Freiheit einer Reoperation liegt bei 58 % für Patienten, bei denen eine Tasche rekonstruiert wurde. Dieses Ergebnis ist signifikant ($p < 0,001$) gegenüber den Patienten ohne Taschenrekonstruktion. Zudem fällt beim genaueren Betrachten der bikuspiden Klappen bei dieser Studie auf, dass diejenigen mit Taschenrekonstruktion ein signifikant höheres Risiko ($p = 0,04$) einer Reoperation besitzen (Settepani et al. 2016). In einer weiteren Studie wird auch die Rekonstruktion der bikuspiden Klappe mittels Perikardpatch als signifikanter Risikofaktor für einen späteren Aortenklappenersatz gesehen ($p = 0,002$) (Schneider et al. 2017). Hierbei wurde jedoch die Aortenwurzel mit der Remodeling-Technik behandelt, das heißt im Gegensatz zur David-Operation ist bei diesem Verfahren der native Aortenannulus nicht durch eine Dacron®-Prothese stabilisiert und eine weitere Anulodilatation möglich, was ein Grund für dieses signifikante Ergebnis sein kann.

Diese Thesen können mit unserer Studie jedoch nicht gestützt werden, da es keinen signifikanten Unterschied gibt, ob ein Patient mit bikuspider oder trikuspider Klappe eine Rekonstruktion erhalten hat ($p = 0,54$) oder ob die Rekonstruktion mittels Patch durchgeführt wurde ($p = 0,068$). Diese guten Ergebnisse sind besonders wichtig, da Patienten mit einer bikuspiden Klappe, verglichen mit den Patienten mit trikuspider Klappe, eine signifikant höhere Taschenrekonstruktionsrate haben ($p < 0,01$).

4.4 Stanford Typ A Dissektion

In der Studie hatten knapp 10 % der Patienten präoperativ eine Stanford Typ A Dissektion. Es wurden die Langzeitergebnisse dieser Patienten, bei denen es eine Notfallopération war, mit denen der Patienten, bei denen es eine elektive Operation war, verglichen. Sowohl die Freiheit eines Aortenklappenersatzes, als auch die Überlebensrate der Patienten zeigt keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Patienten ohne Dissektion ($p = 0,57$, $p = 0,087$). Im ersten Jahr postoperativ sind 8,4 % der Patienten gestorben, im weiteren Verlauf bleibt die Überlebensrate aber bei 91,6 %. Diese frühe Mortalitätsrate liegt an der Tatsache, dass bei den verstorbenen Patienten immer eine Notfallopération mit den damit verbundenen Risiken durchgeführt wurde. Die Freiheit eines Aortenklappenersatzes beträgt 86,8 % nach zehn Jahren. Dies ist ein ähnliches Ergebnis wie bei Beckmann und Kollegen, die eine Freiheit von 85 % verzeichnen (Beckmann et al. 2017).

4.5 Einschränkung

Bei dieser retrospektiven Studie wurden die Patienten anhand der Anatomie ihrer Aortenklappe in Gruppen eingeteilt und nicht randomisiert. Aus diesem Grund kann keine Strukturgleichheit garantiert werden und Confounding-Effekte können nicht ausgeschlossen werden. Da das Follow-up der Subgruppen etwas kürzer ist, wäre es

sinnvoll weitere Studien mit einer längeren Beobachtungszeit von bis zu 15 Jahren durchzuführen.

4.6 Schlussfolgerung

In der Studie beträgt die kumulative Freiheit eines Aortenklappenersatzes aller Patienten 87,3 % nach 15 Jahren. Nicht nur beim Betrachten aller Patienten, sondern auch der Subgruppen, lassen sich exzellente Ergebnisse feststellen. Das Ziel der Studie war es, zu untersuchen, ob es bezogen auf die Freiheit eines Aortenklappenersatzes, die postoperative Aortenklappeninsuffizienz und die allgemeine Überlebensrate einen Unterschied gibt, ob die Patienten eine genetische Vorbelastung, wie die bikuspidale Klappe oder das Marfan-Syndrom, haben. Hier wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Vergleichsgruppen gefunden. Lediglich die Überlebensrate der Patienten mit Marfan-Syndrom ist etwas schlechter, als die der Patienten ohne Bindegewebserkrankung. Des Weiteren wurde in der Studie festgestellt, dass Patienten mit präoperativer Stanford Typ A Dissektion keine signifikanten Unterschiede zeigen gegenüber Patienten ohne Dissektion. Auch die intraoperativ zusätzlich durchgeführte Taschenrekonstruktion zeigt sehr gute Ergebnisse.

Weder die bikuspidale Aortenklappe, noch die genetische Vorbelastung mit dem Marfan-Syndrom, noch die Aortendissektion Typ A oder eine zu rekonstruierende Taschenklappe stellen ein erhöhtes Risiko zur Reoperation dar.

Das gesamte Patientenkollektiv hat zudem – aufgeteilt nach Geschlecht und Alter – nach der David-Operation dieselbe Lebenserwartung wie die Normalbevölkerung.

Besonders den jungen Patienten ist diese Operationsart sehr zu empfehlen. Nicht nur das geringe Reoperationsrisiko ist für diese Kohorte ein Vorteil, sondern auch der Verzicht auf lebenslängliche Antikoagulation mit den damit verbundenen Risiken einer Thromboembolischen- oder Blutungskomplikation. Es wurde zudem festgestellt, dass Patienten mit natürlicher Klappe eine bessere Lebensqualität verzeichnen, als diejenigen mit einer künstlichen Aortenklappe. Diese klagen vermehrt über Klappengeräusche und die Notwendigkeit der regelmäßigen Medikamenteneinnahme mit den damit verbundenen häufigen Bluttests (Aicher et al. 2011).

5. Zusammenfassung

Die aortenklappenerhaltende Operation nach David wird seit den 90er Jahren erfolgreich durchgeführt. Das Ziel dieser Studie war es, Langzeitergebnisse der David-Operation zu analysieren. Besondere Bedeutung sollte hierbei den Patienten mit angeborener Vorerkrankung, wie der bikuspiden Aortenklappe und dem Marfan-Syndrom, zukommen. Zudem sollte untersucht werden, ob man Patienten mit zu rekonstruierenden Taschen oder einer präoperativen Aortendissektion Typ A genauso problemlos behandeln kann. In dieser retrospektiven Studie wurden die Langzeitergebnisse von 500 konsekutiven Patienten untersucht, die zwischen August 1997 und Juni 2018 in der Sana-Herzchirurgie in Stuttgart eine aortenklappenerhaltende Operation nach David bekommen haben.

Die Patienten (81,8 % männlich, mittleres Alter 54 ± 15 Jahre, von 12 bis 84 Jahren) wurden echokardiographisch und klinisch nachuntersucht. Das Follow-up wurde zu 100 % vervollständigt. Die gesamte Follow-up Zeit beträgt 2516,8 Patientenjahre, im Mittel sind es $5,03 \pm 4,54$ Jahre. Die 30 Tage Mortalität beträgt 4,0 % (ohne Einbeziehen der Stanford Typ A Dissektionen sind es nur 2,4 %). Während des Follow-ups sind insgesamt 37 Patienten verstorben, davon neun aufgrund kardialer Ursache. Dies waren Herzversagen, dekompensierte Herzinsuffizienzen, postoperative Komplikationen und ein Aortenklappenersatz mit postoperativen Komplikationen. 25 Patienten haben postoperativ einen Aortenklappenersatz erhalten, drei davon noch während ihres Aufenthaltes in der Sana-Herzchirurgie. Gründe waren eine schwere Aortenklappenstenose ($n = 6$), eine schwere Klappeninsuffizienz ($n = 11$), eine Endokarditis im Bereich der Klappe ($n = 6$) und ein ausgerissener Patch einer bikuspiden Klappe ($n = 2$). Die Freiheit eines Aortenklappenersatzes beträgt für alle Patienten 90,7 % nach zehn und 87,3 % nach 15 Jahren.

Die Patienten mit bikuspiden Aortenklappe ($n = 113$) waren im Durchschnitt jünger ($p < 0,01$) als die Patienten mit trikuspiden Aortenklappe. Die Reoperationsfreiheit beträgt 94,2 % nach fünf und 88,3 % nach zehn Jahren. Es besteht kein signifikanter Unterschied zu den Patienten mit trikuspiden Klappe ($p = 0,074$), die eine Freiheit von 95,2 % nach fünf und 91,5 % nach zehn Jahren aufweisen. Auch bei der postoperativen

Zusammenfassung

Aortenklappeninsuffizienz \leq II° und der Überlebensrate ist der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,28$ und $p = 0,33$). Die Patienten mit Bindegewebserkrankung haben eine Aortenklappenersatzfreiheit von 100 % nach fünf und von 95,2 % nach zehn und 15 Jahren. Diese Ergebnisse sind auch nicht signifikant gegenüber der Vergleichsgruppe ($p = 0,29$). Die Überlebensrate der Patienten ohne Marfan-Syndrom ist signifikant besser ($p = 0,008$) als die der Patienten mit Bindegewebserkrankung.

Patienten, bei denen präoperativ die Aorta disseziert war, können mit der David-Operation eine Überlebensrate von 91,6 % nach 15 Jahren aufzeigen. Die Freiheit eines Aortenklappenersatzes liegt bei dieser Subgruppe nach 15 Jahren bei 86,8 %.

Bei Patienten, die eine Taschenrekonstruktion erhalten haben, konnten ebenfalls sehr gute Langzeitergebnisse erzielt werden. Ihre Reoperationsfreiheit beträgt 96,5 % nach fünf und 90,1 % nach zehn Jahren und ist nicht signifikant gegenüber den Patienten ohne Taschenrekonstruktion ($p = 0,84$). Die postoperative Aortenklappeninsuffizienz \leq II° zeigt eine Signifikanz ($p = 0,045$) gegenüber den Patienten ohne Taschenrekonstruktion, jedoch liegt diese immer noch bei 91,7 % nach zehn und 15 Jahren.

Die Lebenserwartung sowohl der Patienten mit Aortendissektion als auch der mit Taschenrekonstruktion ist nach 15 Jahren ähnlich der Überlebensrate der Vergleichsgruppe ($p = 0,54$ und $p = 0,087$).

Der alters- und geschlechtsspezifische Vergleich mit der Normalbevölkerung zeigt deutlich, dass die Patienten nach der David-Operation die gleiche Lebenserwartung aufweisen wie die Normalbevölkerung ($p = 0,565$).

Limitationen dieser Studie können eventuelle Confounding-Effekte sein, da die Gruppen nicht randomisiert wurden.

Trotz dieser exzellenten Langzeitergebnisse, die mit der David-Operation erzielt werden, ist es wichtig, dass auch in Zukunft noch weitere Studien, vor allem bezogen auf längere Follow-up Zeiten der Subgruppen, durchgeführt werden.

6. Literaturverzeichnis

Aicher D, Holz A, Feldner S, Kollner V and Schafers HJ (2011). Quality of life after aortic valve surgery: Replacement versus reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 142: e19-24.

Aicher D (2017). Ersatz der Aorta ascendens: Wann und warum? *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 31: 20-22.

Anderson RH (2007). The surgical anatomy of the aortic root. *Multimed Man Cardiothorac Surg* 2007.

Barnett JV and Desgroesellier JS (2003). Early events in valvulogenesis: A signaling perspective. *Birth Defects Res C Embryo Today* 69: 58-72.

Baumbach H, Wachter K, Nagib R, Ahad S, Yadav R, Ursulescu A, Hansen M and Franke U (2016). Complex Cusp Repair in Patients Undergoing the David Procedure: Is It Worth It? *Ann Thorac Surg* 102: 483-488.

Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL and Group ESCSD (2017a). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 38: 2739-2791.

Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, Lefevre M, Miller F, Jr. and Otto CM (2017b). Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 30: 372-392.

Beckmann E, Martens A, Pertz J, Kaufeld T, Umminger J, Hanke JS, Schmitto JD, Cebotari S, Haverich A and Shrestha ML (2017). Valve-sparing David I procedure in acute aortic type A dissection: a 20-year experience with more than 100 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 52: 319-324.

Bentall H and De Bono A (1968). A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax* 23: 338-339.

Bierbach BO, Aicher D, Issa OA, Bomberg H, Graber S, Glombitza P and Schafers HJ (2010). Aortic root and cusp configuration determine aortic valve function. *Eur J Cardiothorac Surg* 38: 400-406.

Bonderman D, Gharehbaghi-Schnell E, Wollenek G, Maurer G, Baumgartner H and Lang IM (1999). Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation. *Circulation* 99: 2138-2143.

Bossone E, Rampoldi V, Nienaber CA, Trimarchi S, Ballotta A, Cooper JV, Smith DE, Eagle KA, Mehta RH and International Registry of Acute Aortic Dissection I (2002). Usefulness of pulse deficit to predict in-hospital complications and mortality in patients with acute type A aortic dissection. *Am J Cardiol* 89: 851-855.

Cameron DE, Alejo DE, Patel ND, Nwakanma LU, Weiss ES, Vricella LA, Dietz HC, Spevak PJ, Williams JA, Bethea BT, Fitton TP and Gott VL (2009). Aortic root replacement in 372 Marfan patients: Evolution of operative repair over 30 years. *Ann Thorac Surg* 87: 1344-1349.

Carpentier A (1971). The concept of bioprosthesis. *Thoraxchir Vask Chir* 19: 379-383.

Chan V, Malas T, Lapierre H, Boodhwani M, Lam BK, Rubens FD, Hendry PJ, Masters RG, Goldstein W, Mesana TG and Ruel M (2011). Reoperation of left heart valve bioprostheses according to age at implantation. *Circulation* 124: S75-80.

Literaturverzeichnis

Chaux A, Czer LS, Matloff JM, Derobertis MA, Stewart ME, Bateman TM, Kass RM, Lee ME and Gray RJ (1984). The St. Jude Medical bileaflet valve prosthesis. A 5 year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 88: 706-717.

Conradi L, Treede H and Reichenspurner H (2009). Innovative Techniken in der modernen Aortenklappenchirurgie. *Clin Res Cardiol Suppl* 4: 108-117.

Crawford ES, Svensson LG, Coselli JS, Safi HJ and Hess KR (1989). Surgical treatment of aneurysm and/or dissection of the ascending aorta, transverse aortic arch, and ascending aorta and transverse aortic arch. Factors influencing survival in 717 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 98: 659-673.

David TE and Feindel CM (1992). An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103: 617-621.

David TE, Feindel CM, Webb GD, Colman JM, Armstrong S and Maganti M (2006). Long-term results of aortic valve-sparing operations for aortic root aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 132: 347-354.

David TE (2011). The aortic valve-sparing operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 141: 613-615.

David TE, David CM, Manlhiot C, Colman J, Crean AM and Bradley T (2015). Outcomes of Aortic Valve-Sparing Operations in Marfan Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 66: 1445-1453.

Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, Tittle SL, Rizzo JA, Kopf GS and Elefteriades JA (2002). Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg* 73: 17-27.

Davies RR, Gallo A, Coady MA, Tellides G, Botta DM, Burke B, Coe MP, Kopf GS and Elefteriades JA (2006). Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg* 81: 169-177.

De Kerchove L, Glineur D, Poncelet A, Boodhwani M, Rubay J, Dhoore W, Noirhomme P and El Khoury G (2008). Repair of aortic leaflet prolapse: a ten-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 34: 785-791.

De Kerchove L, Boodhwani M, Glineur D, Poncelet A, Rubay J, Watremez C, Vanoverschelde JL, Noirhomme P and El Khoury G (2009). Cusp prolapse repair in trileaflet aortic valves: Free margin plication and free margin resuspension techniques. *Ann Thorac Surg* 88: 455-461.

DeBakey ME, McCollum CH, Crawford ES, Morris GC, Jr., Howell J, Noon GP and Lawrie G (1982). Dissection and dissecting aneurysms of the aorta: Twenty-year follow-up of five hundred twenty-seven patients treated surgically. *Surgery* 92: 1118-1134.

Desanctis RW, Doroghazi RM, Austen WG and Buckley MJ (1987). Aortic dissection. *N Engl J Med* 317: 1060-1067.

Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, Puffenberger EG, Hamosh A, Nanthakumar EJ, Curren SM, Stetten G, Meyers DA and Francomano CA (1991). Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 352: 337-339.

Eckle VS and Witte J (2010). Acute aortic dissection: be aware of signs and symptoms. *MMW Fortschr Med* 152: 28-31.

El-Essawi A, Breitenbach I and Harringer W (2015). Aortenwurzelersatz. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 5: 290-298.

Enriquez-Sarano M, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ, Krohn MJ and Mays JM (1993). Quantitative Doppler assessment of valvular regurgitation. *Circulation* 87: 841-848.

Literaturverzeichnis

- Erbel R, Alfonso F, Boileau C, Dirsch O, Eber B, Haverich A, Rakowski H, Struyven J, Radegran K, Sechtem U, Taylor J, Zollikofer C, Klein WW, Mulder B, Providencia LA and Task Force on Aortic Dissection ESC (2001). Diagnosis and management of aortic dissection. *Eur Heart J* 22: 1642-1681.
- Fazel SS, Mallidi HR, Lee RS, Sheehan MP, Liang D, Fleischman D, Herfkens R, Mitchell RS and Miller DC (2008). The aortopathy of bicuspid aortic valve disease has distinctive patterns and usually involves the transverse aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135: 901-907.
- Fedak PW, Verma S, David TE, Leask RL, Weisel RD and Butany J (2002). Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation* 106: 900-904.
- Fedak PW, De Sa MP, Verma S, Nili N, Kazemian P, Butany J, Strauss BH, Weisel RD and David TE (2003). Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: Implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126: 797-806.
- Feindel CM and David TE (2004). Aortic valve sparing operations: basic concepts. *Int J Cardiol* 97 Suppl 1: 61-66.
- Fernandez B, Duran AC, Fernandez-Gallego T, Fernandez MC, Such M, Arque JM and Sans-Coma V (2009). Bicuspid aortic valves with different spatial orientations of the leaflets are distinct etiological entities. *J Am Coll Cardiol* 54: 2312-2318.
- Finkelstein DM, Muzikansky A and Schoenfeld DA (2003). Comparing survival of a sample to that of a standard population. *J Natl Cancer Inst* 95: 1434-1439.
- Franke UF, Isecke A, Nagib R, Breuer M, Wippermann J, Tigges-Limmer K and Wahlers T (2010). Quality of life after aortic root surgery: Reimplantation technique versus composite replacement. *Ann Thorac Surg* 90: 1869-1875.
- Frater RW (1986). Aortic valve insufficiency due to aortic dilatation: correction by sinus rim adjustment. *Circulation* 74: 136-142.
- Furukawa K, Ohteki H, Cao ZL, Doi K, Narita Y, Minato N and Itoh T (1999). Does dilatation of the sinotubular junction cause aortic regurgitation? *Ann Thorac Surg* 68: 949-953.
- Girdauskas E, Von Kodolitsch Y, Detter C and Reichenspurner H (2017). Therapie der erweiterten Aorta ascendens: Bikuspide vs. trikuspide Aortopathie. *Z Herz- Throax- Gefäßchir* 31: 7-15.
- Gryaznov AA, Saeyeldin A, Abdelbaky M, Zafar MA, Tanweer M, Imran M, Papanikolaou D, Erben Y, Zefirova J, Ziganshin BA and Elefteriades JA (2018). Antithrombotic Therapy after Bioprosthetic Aortic Valve Replacement: A Therapeutic Morass. *Cardiology* 140: 213-221.
- Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C and Rahimtoola SH (2000). Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: Final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 36: 1152-1158.
- Hannuksela M, Lundqvist S and Carlberg B (2006). Thoracic aorta--dilated or not? *Scand Cardiovasc J* 40: 175-178.
- Harken DE, Taylor WJ, Lefemine AA, Lunzer S, Low HB, Cohen ML and Jacobey JA (1962). Aortic valve replacement with a caged ball valve. *Am J Cardiol* 9: 292-299.
- Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, Jr., Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, Kazerooni EA, Kouchoukos NT, Lytle BW, Milewicz DM, Reich DL, Sen S, Shinn JA, Svensson LG, Williams DM, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice G, American Association for Thoracic S, American College Of R, American Stroke A, Society of Cardiovascular A, Society for Cardiovascular A, Interventions, Society of

Literaturverzeichnis

Interventional R, Society of Thoracic S and Society for Vascular M (2010). 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation* 121: e266-369.

Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, Perkins J, Silver LE, Rothwell PM and Oxford Vascular S (2013). Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study. *Circulation* 127: 2031-2037.

Ionescu MI, Pakrashi BC, Holden MP, Mary DA and Wooler GH (1972). Results of aortic valve replacement with frame-supported fascia lata and pericardial grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 64: 340-353.

Jeanmart H, De Kerchove L, Glineur D, Goffinet JM, Rougui I, Van Dyck M, Noirhomme P and El Khoury G (2007). Aortic valve repair: The functional approach to leaflet prolapse and valve-sparing surgery. *Ann Thorac Surg* 83: S746-751.

Judge DP and Dietz HC (2005). Marfan's syndrome. *Lancet* 366: 1965-1976.

Kallenbach K, Leyh RG, Salcher R, Karck M, Hagl C and Haverich A (2004). Acute aortic dissection versus aortic root aneurysm: comparison of indications for valve sparing aortic root reconstruction. *Eur J Cardiothorac Surg* 25: 663-670.

Karciauskas D, Mizariene V, Jakuska P, Ereminiene E, Orda P, Ordienne R, Vaskelyte JJ, Nedzelskiene I, Kinduris S and Benetis R (2019). Early and long-term results of aortic valve sparing aortic root reimplantation surgery for bicuspid and tricuspid aortic valves. *Perfusion* 34: 482-489.

Kari FA, Liang DH, Kvitting JP, Stephens EH, Mitchell RS, Fischbein MP and Miller DC (2013). Tirone David valve-sparing aortic root replacement and cusp repair for bicuspid aortic valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 145: S35-40.

Kouchoukos NT, Wareing TH, Murphy SF and Perrillo JB (1991). Sixteen-year experience with aortic root replacement. Results of 172 operations. *Ann Surg* 214: 308-318.

Koullias G, Modak R, Tranquilli M, Korkolis DP, Barash P and Elefteriades JA (2005). Mechanical deterioration underlies malignant behavior of aneurysmal human ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130: 677-683.

Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL and Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular I (2013). Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 14: 611-644.

Lansac E, Lim HS, Shomura Y, Lim KH, Rice NT, Goetz W, Acar C and Duran CM (2002). A four-dimensional study of the aortic root dynamics. *Eur J Cardiothorac Surg* 22: 497-503.

Lansac E, Di Centa I, Raoux F, Al Attar N, Acar C, Joudinaud T and Raffoul R (2008). A lesional classification to standardize surgical management of aortic insufficiency towards valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 33: 872-878.

Lavall D, Schäfers HJ, Böhm M and Laufs U (2012). Aneurysmen der Aorta ascendens. *Deutsches Ärzteblatt* 109: 227-233.

Literaturverzeichnis

- Liebrich M, Voth V, Doll N and Hemmer W (2018). Reconstruction of regurgitant bicuspid aortic valve (Sievers type 1, L/R, I) with raphe resection and concomitant pericardial patch-augmentation: A standardized approach. *Multimed Man Cardiothorac Surg* 2018.
- Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, Meyers J, Leitch CC, Katsanis N, Sharifi N, Xu FL, Myers LA, Spevak PJ, Cameron DE, De Backer J, Hellemans J, Chen Y, Davis EC, Webb CL, Kress W, Coucke P, Rifkin DB, De Paepe AM and Dietz HC (2005). A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 37: 275-281.
- Malvindi PG, Cappai A, Basciu A, Raffa GM, Barbone A, Citterio E, Ornaghi D, Tarelli G and Settepani F (2015). David operation: single center 10-year experience. *J Cardiovasc Surg* 56: 639-645.
- Maurer G (2006). Aortic regurgitation. *Heart* 92: 994-1000.
- Mehta RH, Suzuki T, Hagan PG, Bossone E, Gilon D, Llovet A, Maroto LC, Cooper JV, Smith DE, Armstrong WF, Nienaber CA, Eagle KA and International Registry of Acute Aortic Dissection I (2002). Predicting death in patients with acute type a aortic dissection. *Circulation* 105: 200-206.
- Meszaros I, Morocz J, Szlavi J, Schmidt J, Tornoci L, Nagy L and Szep L (2000). Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest* 117: 1271-1278.
- Morimoto N, Matsumori M, Tanaka A, Munakata H, Okada K and Okita Y (2009). Adjustment of sinotubular junction for aortic insufficiency secondary to ascending aortic aneurysm. *Ann Thorac Surg* 88: 1238-1243.
- Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW and Mckusick VA (1972). Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N Engl J Med* 286: 804-808.
- Musumeci L, Jacques N, Hego A, Nchimi A, Lancellotti P and Oury C (2018). Prosthetic Aortic Valves: Challenges and Solutions. *Front Cardiovasc Med* 5: 46.
- Nataatmadja M, West M, West J, Summers K, Walker P, Nagata M and Watanabe T (2003). Abnormal extracellular matrix protein transport associated with increased apoptosis of vascular smooth muscle cells in marfan syndrome and bicuspid aortic valve thoracic aortic aneurysm. *Circulation* 108 Suppl 1: II329-334.
- Nicolo F, Romeo F, Lio A, Bovio E, Scafuri A, Bassano C, Polisca P, Pellegrino A, Nardi P, Chiariello L and Ruvolo G (2017). Long-Term Results of Aortic Root Surgery in Marfan Syndrome Patients: A Single-Center Experience. *J Heart Valve Dis* 26: 397-404.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, Mcleod CJ, O'gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, 3rd and Thompson A (2017). 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 70: 252-289.
- Nistri S, Sorbo MD, Marin M, Palisi M, Scognamiglio R and Thiene G (1999). Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart* 82: 19-22.
- Rahnavardi M, Yan TD, Bannon PG and Wilson MK (2011). Aortic valve-sparing operations in aortic root aneurysms: remodeling or reimplantation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 13: 189-197.
- Richardt D, Stierle U and Sievers HH (2015). Long-Term Results after Aortic Valve-Sparing-Reimplantation Operation (David) in Bicuspid Aortic Valve. *J Heart Valve Dis* 24: 4-9.

Literaturverzeichnis

- Rodriguez-Gabella T, Voisine P, Puri R, Pibarot P and Rodes-Cabau J (2017). Aortic Bioprosthetic Valve Durability: Incidence, Mechanisms, Predictors, and Management of Surgical and Transcatheter Valve Degeneration. *J Am Coll Cardiol* 70: 1013-1028.
- Ross DN (1962). Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet* 2: 487.
- Ross DN (1967). Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet* 2: 956-958.
- Sarsam MA and Yacoub M (1993). Remodeling of the aortic valve anulus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105: 435-438.
- Schafers HJ, Bierbach B and Aicher D (2006). A new approach to the assessment of aortic cusp geometry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 132: 436-438.
- Schneider U, Feldner SK, Hofmann C, Schope J, Wagenpfeil S, Giebels C and Schafers HJ (2017). Two decades of experience with root remodeling and valve repair for bicuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 153: S65-S71.
- Seitelberger R, Steindl J and Dinges C (2019). Aortenklappeninsuffizienz: Neues Zeitalter der Rekonstruktion. *Z Herz- Throax- Gefäßschir* 33: 6-14.
- Settepani F, Cappai A, Raffa GM, Basciu A, Barbone A, Berwick D, Citterio E, Ornaghi D, Tarelli G and Malvindi PG (2015). Cusp repair during aortic valve-sparing operation: technical aspects and impact on results. *J Cardiovasc Med* 16: 310-317.
- Settepani F, Cappai A, Basciu A, Barbone A, Moz M, Citterio E, Ornaghi D and Tarelli G (2016). Impact of Cusp Repair on Reoperation Risk After the David Procedure. *Ann Thorac Surg* 102: 1503-1511.
- Shapiro LM, Thwaites B, Westgate C and Donaldson R (1985). Prevalence and clinical significance of aortic valve prolapse. *Br Heart J* 54: 179-183.
- Sievers HH and Schmidtke C (2007). A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133: 1226-1233.
- Sievers HH and Misfeld M (2010). Erworbene Vitien der Aortenklappe. 601-634. Ziemer G and Haverich A. *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen*. Springer. Berlin.
- Sievers HH and Sievers HL (2011). Aortopathy in bicuspid aortic valve disease - genes or hemodynamics? or Scylla and Charybdis? *Eur J Cardiothorac Surg* 39: 803-804.
- Siu SC and Silversides CK (2010). Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 55: 2789-2800.
- Suzuki T, Mehta RH, Ince H, Nagai R, Sakomura Y, Weber F, Sumiyoshi T, Bossone E, Trimarchi S, Cooper JV, Smith DE, Isselbacher EM, Eagle KA, Nienaber CA and International Registry of Aortic D (2003). Clinical profiles and outcomes of acute type B aortic dissection in the current era: Lessons from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *Circulation* 108 Suppl 1: II312-317.
- Thubrikar MJ, Labrosse MR, Zehr KJ, Robicsek F, Gong GG and Fowler BL (2005). Aortic root dilatation may alter the dimensions of the valve leaflets. *Eur J Cardiothorac Surg* 28: 850-855.
- Timmerman LA, Grego-Bessa J, Raya A, Bertran E, Perez-Pomares JM, Diez J, Aranda S, Palomo S, McCormick F, Izpisua-Belmonte JC and De La Pompa JL (2004). Notch promotes epithelial-mesenchymal transition during cardiac development and oncogenic transformation. *Genes Dev* 18: 99-115.
- Ward C (2000). Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 83: 81-85.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Sana Herzchirurgie Stuttgart, Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen, in der Abteilung Herzchirurgie unter der Betreuung von Herrn Professor Dr. Kai-Nicolas Doll durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Professor Kai-Nicolas Doll, Ärztlicher Direktor der Sana Herzchirurgie Stuttgart und Herrn Dr. Markus Liebrich, Facharzt für Herzchirurgie und Funktionsoberarzt der Sana Herzchirurgie Stuttgart.

Die Daten-Recherche wurde von mir, Charlotte Stadler, persönlich durchgeführt.

Die statistische Auswertung wurde nach erfolgter Beratung durch das Institut für Biometrie durch Lina Maria Serna Higuera eigenständig von mir durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Herrn Dr. Markus Liebrich verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 20.04.2020

Charlotte Stadler

8. Danksagung

Im Folgenden möchte ich mich bei den Personen bedanken, ohne die es nicht möglich gewesen wäre, diese Dissertation zu schreiben.

An erster Stelle danke ich Herrn Professor Dr. Kai-Nicolas Doll für die Möglichkeit, dass ich diese Dissertation verfassen durfte. Danke für das Vertrauen und die Unterstützung bei der Durchführung. Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. Wolfgang Hemmer.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Dr. Markus Liebrich für sein Engagement, seine Geduld, die ständige Motivation und die tolle wissenschaftliche und methodische Unterstützung. Danke für die wunderbare Betreuung!

Bei Frau Antonia Hocke und Frau Ingrid Hartmann möchte ich mich für die tolle Unterstützung bei der Datengewinnung bedanken.

Den in die Nachbetreuung eingebundenen ärztlichen Kollegen – Kardiologen und Hausärzten – danke ich für die reibungslose Zusammenarbeit.

Für die gute Beratung im biometrischen Institut in Tübingen möchte ich Frau Lina Maria Serna Higueta danken.

Zuletzt danke ich meiner Familie, die mich fortwährend, auch während des gesamten Studiums, unterstützt und motiviert hat.