

Aus der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. A. Lichtenberg

Ross-Operation *versus* mechanischer Klappenersatz als Strategie zur
operativen Behandlung der erkrankten Aortenklappe

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Konstantinos Smiris

2016

„Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“

Gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Detlef Kindgen-Milles

Zusammenfassung

Den primären Therapieansatz bei der operativen Versorgung von Aortenklappenventilen stellt die Aortenklappenrekonstruktion dar. Sofern diese nicht möglich ist, gilt der Aortenklappenersatz als Standardverfahren. Hierbei treten jedoch klappenspezifische Komplikationen auf. Diese sind besonders bei mechanischen Aortenklappenprothesen, welche bei jüngeren Patienten indiziert sind, gravierend. Die Ross-Operation bietet für diese Patienten eine geeignete Alternative. Allerdings gibt es mehrere Abwandlungen der Operationstechnik, die dementsprechend auch das Langzeitergebnis beeinflussen. In unserer Klinik wurde die Ross-Operation ab 2009 als „full root mit reinforcement“, also als kompletter Wurzelersatz mit Verstärkung, durchgeführt.

Es wurden insgesamt 100 Patienten nachuntersucht, die im Zeitraum 08/2008 bis 02/2014 eine isolierte Ross-Operation (Ross-Gruppe) oder einen mechanischen Klappenersatz erhalten haben (mAKE-Gruppe). Unter Berücksichtigung der Strukturgleichheit ergab sich aus einer „matched pair“-Analyse eine endgültige Stichprobe von 80 Patienten. Diese unterteilt sich in jeweils 40 Patienten für jede Gruppe. Die Nachuntersuchung erfolgte Ende 2014, wobei der Schwerpunkt, auf der echokardiografischen 2-Jahres-Nachkontrolle, dem postoperativen Verlauf sowie dem aktuellen Gesundheitszustand liegt. Die zu erhebenden Parameter umfassen echokardiografische Ergebnisse, unter Berücksichtigung der Druckgradienten an der Aortenklappe, das peri- und postoperative Ergebnis, insbesondere hinsichtlich postoperativer Komplikationen, sowie die jetzige Lebensqualität der Patienten nach dem EQ-5D-3L Fragebogen.

Trotz längerer Operationszeit und intraoperativer Ischämiezeit des Herzens, zeigte die Ross-Gruppe, eine geringere postoperative Beatmungszeit und Gesamtaufenthaltsdauer. Hinsichtlich der perioperativen und frühpostoperativen Komplikationen, der Lebensqualität und des Einflusses der unterschiedlichen Hämodynamik auf die Herzfunktion, fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die gemessenen Druckgradienten waren in der Ross-Gruppe signifikant niedriger und mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen vergleichbar. Die Gesundheitsempfindung der Patienten nach Ross-Operation war signifikant höher. Die Risikofaktorenanalyse ergab ein Risiko für Verzierungen des Autografts bei vorangegangener Operation an der Aortenklappe sowie bei akuter Aortenklappenendokarditis. Die Inzidenz schwerer thromboembolischer Komplikationen sowie die Mortalität waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung in der Patientengruppe nach mechanischen Klappenersatz signifikant höher.

Die vorliegende Studie konnte nachweisen, dass die Ross-Operation als eine vom Gesamtrisiko her vergleichbare Alternative zum mechanischen Klappenersatz zu werten ist, die bei symptomatischen Patienten, die nicht voroperiert sind und keine Endokarditis haben, in Erwägung gezogen werden sollte.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AA	Aortenklappenaneurysmus
AK	Aortenklappe
AKE	Aortenklappenersatz
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKS	Aortenklappenstenose
AKV	Aortenklappenvitium
aHTN	arterielle Hypertonie
Bio	biologisch
BMI	Body Mass Index
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
DM	Diabetes mellitus
DMSO	Dimethylsulfoxid
EF	Ejektionsfraktion
EHB	European Homograft Bank
EQVAS	Euro-Quality vertical visual analogue scale
ES	Euroscore II
EKZ	extrakorporale Zirkulation
FDA	Food and drug administration
GARY	German Aortic Valve Registry
HLM	Herz-Lungen-Maschine
ICU	Intensive care unit
IMC	Intermediate care unit
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LV	Linker Ventrikel
lvedd	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
lvesd	Linksventrikulärer endsystolischer Diameter
MACCE	Major adverse cardiac and cerebrovascular events
mAKE	Mechanischer Aortenklappenersatz
mech	mechanisch
MI	Mitralklappeninsuffizienz
NYHA	New York Heart Association
n.s.	nicht signifikant
PPM	Patient prosthesis mismatch
PTCA	percutaneous transluminal coronary angioplasty
pHTN	pulmonale Hypertonie
PKE	Pulmonalklappenersatz
PM	Pulmonalklappe
SJM	Saint Jude Medical
ST	Sinutubulärer Übergang
SR	Sinusrhythmus
STS	Society of Thoracic Surgeons
SG	Synegraft
SM	Schrittmacher

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Klappenvitien und Herzchirurgie	1
1.2 Anatomie der Aortenklappe und der Aortenwurzel	1
1.3 Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie	2
1.3.1 Die Aortenklappenstenose	3
1.3.2 Die Aortenklappeninsuffizienz	6
1.3.2.1 Die akute Aortenklappeninsuffizienz.....	6
1.3.2.2 Die chronische Aortenklappeninsuffizienz	7
1.4 Operationsindikationen	9
1.4.1 Operationsindikationen bei Aortenklappenstenose	9
1.4.2 Operationsindikationen bei Aortenklappeninsuffizienz.....	9
1.5 Therapieoptionen.....	10
1.5.1 Die Aortenklappenrekonstruktion.....	10
1.5.2 Der biologische Aortenklappenersatz (Xenograft)	11
1.5.3 Der mechanische Aortenklappenersatz	12
1.5.4 Die Ross-Operation (Autograft)	18
1.5.6. Zusammenfassung der Therapieoptionen	25
1.6 Fragestellung	26
2. Materialien und Methodik	28
2.1. Das Patientenkollektiv.....	28
2.2 Datenerfassung	32
2.2.1 Kardiale Funktionsdiagnostik.....	32
2.2.2 Erfassung der Lebensqualität EQ-5D-3L	34
2.2.3 Erfassung von Komplikationen	35
2.3 Datenverarbeitung und statistische Verfahren.....	36
3. Ergebnisse	37
3.1 Das Patientenkollektiv.....	37
3.2 Postoperative Daten	42
3.2.1 Linksventrikuläre Herzfunktion.....	42
3.2.2 Hämodynamik und Klappenfunktion	44
3.3 Einflüsse der Parameter auf den Erhalt der Klappenfunktion	50
3.4 Postoperative Komplikationen.....	51

3.5 Erfassung der Lebensqualität EQ-5D-3L.....	54
3.5.1 Beweglichkeit/Mobilität	54
3.5.2 Für sich selbst sorgen	55
3.5.3 Alltägliche Tätigkeiten	55
3.5.4 Schmerzen / Körperliche Beschwerden.....	56
3.5.5 Angst / Niedergeschlagenheit.....	57
3.5.6 TTO Score	58
3.5.7 Heutiger Gesundheitszustand	59
4. Diskussion.....	61
5. Schlussfolgerungen.....	66
6. Literatur- und Quellenverzeichnis	67
7. Anhang.....	74
8. Lebenslauf.....	77
9. Danksagung	78
10. Eidesstattliche Versicherung	79

1. Einleitung

1.1 Klappenvitien und Herzchirurgie

Operative Eingriffe an der Aortenklappe gehören heutzutage zu den Routineeingriffen der Herzchirurgie (Brown et al., 2009). Ist eine Rekonstruktion der nativen Aortenklappe aufgrund von Verkalkungen oder der Klappenanatomie nicht möglich, stehen mehrere Klappenprothesen zur Auswahl. Jedoch beschränkt sich die Auswahl bei jüngeren Patienten, die für eine biologische Klappenprothese nicht geeignet sind, auf zwei Möglichkeiten: die Verwendung der eigenen Pulmonalklappe als Autograft oder der Einsatz von mechanischen Doppelflügelprothesen (Vahanian and Iung, 2012). Erstere ist chirurgisch anspruchsvoller und mit einer längeren intraoperativen Ischämiezeit verbunden. Sie ermöglicht jedoch ein Leben ohne Antikoagulation und den damit verbundenen Komplikationen (Ruel et al., 2005). Der Erhalt der Funktionalität des Homo- und Autografts wird hingegen kritisch diskutiert (Wilson et al., 2014). Der optimale Klappenersatz für die menschliche Aortenklappe ist noch nicht gefunden (van Geldorp et al., 2009, Andreas et al., 2014, David, 2013, Mokhles et al., 2011).

Ziel dieser Arbeit ist es, diese zwei Operationsverfahren aus dem bisherigen Patientenkollektiv unserer Klinik und wie sie in der Literatur diskutiert werden, hinsichtlich der peri- und postoperativen Komplikationen, der Hämodynamik, der Funktionalität sowie der postoperativen Lebensqualität der Patienten vergleichend zu untersuchen und die Ergebnisse in die aktuelle wissenschaftliche Diskussion einzuordnen.

1.2 Anatomie der Aortenklappe und der Aortenwurzel

Die Aortenklappe zählt, wie auch die Pulmonalklappe, zu den Taschenklappen. Sie liegt am Übergang des linken Ventrikels in die Aorta beziehungsweise am Sinus aortae (Valsalva). Die Klappe ist aus drei halbmondförmigen Taschen aufgebaut, der Valvula semilunaris dextra, sinistra und posterior. Diese sitzen der Aorta jeweils in einem

bogenförmigen Ansatz auf. Histologisch entsprechen die Taschenklappen Endokardduplikaturen mit straffem Bindegewebskern. Sie sind frei von Blutgefäßen, werden aber von feinen Nervenfasern durchzogen. In der Mitte des freien Randes jeder Tasche befindet sich der Nodus Arantii, der eine Gewebeverdickung darstellt. Zusammen mit der Lunula, einem feinen, halbmondartigen Saum, der vom Nodus bis zur Aortenwand zieht, wird die Abdichtung der Taschen gegeneinander verbessert. Nahe ihrem Ursprung an der Aortenwand sind die Lunulae fein perforiert. Das Gewebe der Aortenklappe besitzt, im Gegensatz zu dem der Pulmonalklappe, neben starren Bindegewebsanteilen auch elastische Fasern. Diese ermöglichen durch ihre Ausrichtung eine radiale Ausdehnung des Taschengewebes, ohne dass es zu einem Durchschlagen der Taschen kommt. Diese unidirektionale Elastizität gewährleistet einen dichten Taschenschluss, ohne die Stabilität einzuschränken. Die normale Klappenöffnungsfläche (KÖF) liegt zwischen 2,6 und 4,0 cm².

1.3 Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie

Für jüngere Patienten bis zum 60. Lebensjahr wird, wenn möglich, eine Rekonstruktion der nativen Klappe bevorzugt, da dieses Verfahren keine Antikoagulation erfordert und die eigene, native Aortenklappe nur eine verzögerte Degeneration zeigt. Diese Therapieoption ist jedoch bei den meisten Patienten mit einer Aortenklappenstenose ausgeschlossen und bei Patienten mit einer Aortenklappeninsuffizienz ebenfalls nicht immer durchführbar. Somit bleibt diesen Patienten die Wahl zwischen einer mechanischen Aortenklappenprothese und der Ross-Operation.

Nach der letzten veröffentlichten Angabe der Gesellschaft für Thorax Herz und Gefäßchirurgie (DGTHG) von 2014, wurden in diesem Jahr bei 1899 Patienten unter 60 Jahren ein isolierter Aortenklappenersatz mit einer mechanischen Klappenprothese durchgeführt. Die perioperative Mortalität lag dabei bei 2,58%. Nach Angaben des *German Ross Registry* haben in Deutschland von 1990 bis 2013 in acht Zentren 1779 erwachsene Patienten eine Ross-Operation erhalten, 956 davon als kompletten Aortenwurzelersatz (Sievers et al., 2015).

Eine Operation kann sowohl durch kongenitale Fehlbildungen als auch erworbene Degenerationen der Aortenklappe indiziert sein. Diese können sich in Form einer

Aortenklappenstenose (AKS) mit oder ohne Insuffizienzkomponente oder einer Klappeninsuffizienz manifestieren.

1.3.1 Die Aortenklappenstenose

Unter einer Aortenklappenstenose versteht man eine valvuläre Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn, die im hämodynamisch fortgeschrittenen Stadium nicht selten von einer muskulären, subvalvulären Obstruktion begleitet ist.

Die Aortenklappenstenose kann als häufigste primäre Klappenläsion bei Erwachsenen in Mitteleuropa, je nach anatomischer Lokalisation, in eine supralvalvuläre, valvuläre und subvalvuläre Stenose unterschieden werden. Die erste und dritte Form sind angeborene Anomalien und bilden Engstellen in der Blutstrombahn. Bei der subvalvulären Stenose handelt es sich um eine Verengung des Ausflusstraktes durch membranöses oder fibromuskuläres Gewebe. Diese macht 1-2% aller angeborenen Herzfehler und 8-20% aller Einengungen des linksventrikulären Ausflusstraktes bei Kindern aus (Uysal et al., 2013). Die supralvalvuläre Aortenklappenstenose (SAS) bezeichnet eine Elastin-assoziierte Arteriopathie, die beispielsweise im Rahmen des Williams-Beuren-Syndroms oder einer familiären Hypercholesterinämie auftreten kann. Bei der valvulären Aortenstenose liegt eine Einengung der Klappe selbst vor.

Diese wird in vier Formen unterteilt:

1. Die kongenitale Aortenklappenstenose:

Diese bezeichnet eine angeborene Enge der Aortenklappe. Typischerweise sind die Kommissuren fusioniert, die Klappe hat eine zentrale Öffnungsstelle und eine Domstellung, oder es liegt nur eine Kommissur mit exzentrischem Restlumen vor.

2. Die rheumatische Aortenklappenstenose:

Durch inflammatorische Schädigung des Klappenapparates kommt es zur Verschmelzung der Kommissuren sowie zur Öffnungsbehinderung und

sekundären Verkalkung. Die Klappen können dann in der Echokardiografie bikuspid erscheinen und werden daher pseudo-bikuspid genannt. Die Prävalenz in industrialisierten Ländern liegt bei 0,03%, südlich der Sahara hingegen bei 0,6% (Sliwa et al., 2010).

3. Die degenerative Aortenklappenstenose:

Diese beschreibt eine im höheren Lebensalter auftretende Sklerose trikuspid angelegter Aortenklappen mit Kalkablagerungen, welche sich überwiegend an den Klappentaschen befinden, und meist noch intakten Kommissuren (Otto et al., 1994).

4. Die bikuspid angelegte Form:

Diese betrifft 1-2% der Bevölkerung und prädisponiert zu einer progredienten Gewebeschädigung, sodass es vorzeitig zu einer degenerativen Stenosierung, verglichen mit trikuspid angelegten Klappen, kommt (Thaden et al., 2014).

Die Risikofaktoren für die Entwicklung einer Aortenklappenstenose sind weitestgehend deckungsgleich mit denen der Arteriosklerose. Dazu zählen ein erhöhtes Lebensalter, eine arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Nikotinkonsum sowie Diabetes (Stewart et al., 1997).

Die Aortenklappenstenose beginnt mit einer Verdickung und Sklerose der Klappentaschenflügel und führt zu einer zunehmenden Verringerung der Klappenöffnungsfläche. Ab einer KÖF unter 2 cm² spricht man von einer Aortenklappenstenose (AKS) (Tab. 1). Diese führt zu einer Zunahme der ventrikulären Nachlast, was eine Linksherzhypertrophie, myokardiale Fibrose, systolische sowie diastolische Dysfunktion und zuletzt eine Herzinsuffizienz zur Folge hat. Daraufhin kommt es zur Einflussbehinderung von sauerstoffreichem Blut aus dem linken Vorhof in den linken Ventrikel mit daraus resultierender pulmonalvenöser Stauung und konsekutiver pulmonaler Hypertonie (Faggiano et al., 2000).

Die wichtigsten diagnostischen Maßnahmen sind die Auskultation, wobei ein spindelförmiges, systolisches Crescendo-Decrescendo-Geräusch, welches vom 1. und 2. Herzton abgesetzt ist, in die Karotiden fortgeleitet wird, und die Echokardiografie,

mithilfe der die Klappenöffnungsfläche, die maximale Blutgeschwindigkeit und der mittlere sowie maximale Druckgradient an der Klappe bestimmt werden können.

Tabelle 1: Die Kriterien für die Einstufung des Stenosegrades (Vahanian and lung, 2012, Nishimura et al., 2014).

Schweregrad der Aortenklappenstenose	Öffnungsfläche (cm ²)	Δp_{mean} (mmHg)	Peak Jet Velocity (m/s)
leichtgradig	1.5-2	<20	2.5-3.0
mittelgradig	1.0-1.5	20-40	3.0-4.0
hochgradig	<1.0	>40	>4.0

Klinisch manifestiert sich die Aortenklappenstenose durch Angina pectoris, Belastungsdyspnoe und Synkopen. Da die Linksherzinsuffizienz jedoch bei unbehandelter Erkrankung zunimmt, sinkt die Belastungsschwelle, ab welcher eine Dyspnoe einsetzt. Daher erweitern sich die Symptome um Orthopnoe, Hämoptysen und paroxysmale nächtliche Dyspnoe. Synkopen lassen sich bei jedem vierten Patienten mit symptomatischer Aortenstenose beobachten. Diese treten jedoch, im Unterschied zu Synkopen anderer Genese, vorwiegend bei körperlicher Belastung auf (Richards et al., 1984).

Die Progression der Aortenklappenstenose geht jährlich mit einer Verringerung der KÖF um ca. 0,1 cm² und einer Erhöhung des mittleren Druckgradienten um 5 bis 8 mmHg einher (Roger and Tajik, 1993).

Bei Erwachsenen mit asymptomatischer Aortenklappenstenose korreliert der Grad der hämodynamischen Veränderung und der klinische Verlauf mit der maximalen, an der Klappe gemessenen Geschwindigkeit sowie deren Veränderung (Otto et al., 1997).

Otto et al. zeigten, dass bei einer symptomatischen, hochgradigen Aortenklappenstenose die 2-Jahres-Überlebensrate ohne Operation nur 21% beträgt (Otto et al., 1997). Pellika et al. beobachteten eine 5-Jahres-Überlebenschance ohne Klappenersatz von 25% (Pellikka et al., 2005).

1.3.2 Die Aortenklappeninsuffizienz

Die Aortenklappeninsuffizienz wird, je nach Ursache, in eine akute und eine chronische Form unterteilt, welche sich bezüglich der Auswirkung auf den linken Ventrikel wesentlich unterscheiden:

1.3.2.1 Die akute Aortenklappeninsuffizienz

Unter einer akuten Aortenklappeninsuffizienz versteht man die akut auftretende Schlussunfähigkeit der Aortenklappe, mit konsekutiver Volumenbelastung der linken Herzkammer, die an den abrupten Anstieg der linksventrikulären Wandspannung nicht adaptiert ist.

Ursächlich hierfür kann ein Ausreißen der Klappentaschen infolge einer infektiösen Endokarditis, mit einer Inzidenz von 5 pro 100000 Einwohner pro Jahr, sein oder eine Dilatation des Anulus bei der akuten Aortendissektion mit Beteiligung des Klappenapparates, mit einer Inzidenz von 4 pro 100000 Einwohner pro Jahr, sowie Aortitiden, nicht-infektiöse Endokarditiden, Verletzungen der Klappe, auch iatrogene, oder durch äußere Gewalteinwirkung und Prothesendysfunktionen bei schon behandelten Patienten.

Patienten mit Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom, kongenital falsch angelegten Klappen, die meist bikuspid, aber auch monokuspid und quadrikuspid sein können, sowie mit erworbenen Aortenklappendegenerationen, sind auch ohne ein ausschlaggebendes Ereignis für eine Aortenklappenruptur prädisponiert.

Bei der akuten Aortenklappeninsuffizienz führt das plötzliche Versagen der Klappenschließfunktion zu einer Verringerung des Herzzeitvolumens und einem reflektorischen Anstieg der Herzfrequenz, unter Abnahme der Diastolendauer. Der linke Ventrikel dilatiert und das Blut staut sich in den linken Vorhof und die Lungen zurück. Es treten Dyspnoe und Orthopnoe auf. Die Diagnose wird mittels Auskultation und Echokardiografie gesichert.

Die Akuttherapie besteht in der Behandlung der Lungenstauung mittels PEEP-Ventilation, β 1-Sympathomimetikagabe, wie Dobutamin, und Diuretikagabe bis zur Operation.

1.3.2.2 Die chronische Aortenklappeninsuffizienz

Unter der chronischen Aortenklappeninsuffizienz versteht man die Unfähigkeit der Klappe, sich zu schließen – mit diastolischer Regurgitation von Blut in den dadurch volumenbelasteten linken Ventrikel.

Ursächlich sind abgeheilte Endokarditiden (10%), kongenitale Anlagestörungen der Aortenwurzel (11%), bikuspidale Klappen (10%), degenerative Kalzifikationen (29%) sowie rheumatische Klappenveränderungen zu nennen (Varadarajan et al., 2013, Nishimura et al., 2014).

Bei der chronischen Aortenklappeninsuffizienz kommt es zu einer Volumenbelastung des linken Ventrikels. Diese führt zu einer Zunahme der Wandspannung, auf die das Myokard mit einer exzentrischen Hypertrophie reagiert. Zudem geht bei vermindertem diastolischem Perfusionsdruck der physiologische transmurale Durchblutungsgradient zugunsten der inneren Myokardschichten verloren. Dies führt durch den erhöhten Sauerstoffverbrauch des hypertrophierten Herzmuskels, der ab einem bestimmten Grad nicht mehr gedeckt ist, zu einer Verschlechterung der systolischen Funktion. Patienten mit hämodynamisch leichter Aortenklappeninsuffizienz sind meist beschwerdefrei. Bei mittelgradiger Aortenklappeninsuffizienz steht Dyspnoe im Vordergrund. Pektanginöse Beschwerden werden von 12 bis 25% der Patienten angegeben.

Die Diagnose wird auch hier mittels Auskultation und Echokardiografie gesichert. Typisch ist bei der Blutdruckmessung der Wasserhammerpuls „Pulsus celer et altus“, welcher sich durch einen hohen systolischen und niedrigen diastolischen Blutdruck auszeichnet und mit dem De-Musset-Zeichen, einem pulssynchronen Kopfnicken, auftreten kann (Tab. 2).

Tabelle 2: Kriterien für die Einstufung des Insuffizienzgrades:

Schweregrad	Blutdruckamplitude	Echokardiografie	Farbdoppler
I°	< 60 mmHg	keine Veränderungen am linken Ventrikel	kleiner Insuffizienzjet bis zur Mitte des linken Ventrikels
II°	erhöht, im Mittel 75 mmHg	linker Ventrikel gering dilatiert, normale Wanddicke	mäßiger Insuffizienzjet bis zur Mitte des linken Ventrikels
III°	im Mittel 110 mmHg, in der Diastole < 60mmHg	LV dilatiert, erhöhte Kontraktionsamplitude, normale Wanddicke, erhöhte Muskelmasse	50-75% Blutrückstrom bis in die Herzspitze
IV°	wie III°	sehr großer LV, Septumdicke > 0,7 cm, bei akuter AI vorzeitiger Mitralklappenschluss, normale Wanddicke, sehr große Muskelmasse	75% Blutrückstrom bis in die Herzspitze

Auskultatorisch ist bei einer geringgradigen Aortenklappeninsuffizienz nach dem 2. Herzton ein diastolisches Decrescendogeräusch zu hören, bei der hochgradigen hört man zusätzlich noch ein spindelförmiges systolisches Geräusch.

1.3.3 Das kombinierte Aortenklappenvitium

Die Aortenklappenstenose und -insuffizienz kommen nicht nur separat vor, sondern häufig als kombiniertes Vitium, wobei die Insuffizienz meist als Folge der starken Verkalkung der Segel bei Stenosen auftritt. Hierbei zeigt sich hinsichtlich der Symptomatik ein Mischbild aus den oben aufgeführten Symptomen. Dabei ist die Klinik der Aortenklappenstenose führend und indiziert auch die dahingehende Therapie.

1.4 Operationsindikationen

1.4.1 Operationsindikationen bei Aortenklappenstenose

Ein Ersatz der Klappe wird bei symptomatischer Aortenklappenstenose allgemein nach den Leitlinien des *american college of cardiology* und der *american heart association* (AHA) empfohlen. Gleiches gilt bei schwerer Stenose und gleichzeitiger Notwendigkeit eines anderen herzchirurgischen Eingriffs. Zudem erfordern Patienten mit schwerer Stenose und systolischer Dysfunktion oder pathologischer Reaktion im Belastungstest eine Operationsindikation (ACC/AHA Klasse I).

Bei bestehender Indikation für eine andere Herzoperation überwiegen nach Einschätzung der AHA bei Patienten mit mittelschwerer Stenose (ACC/AHA Klasse IIa) ebenfalls die Vorteile gegenüber den Risiken eines Klappenersatzes.

Bei asymptomatischer, jedoch schwerer Aortenklappenstenose mit einer Klappenöffnungsfläche von $< 1,0 \text{ cm}^2$, einer Spitzengeschwindigkeit $v_{\text{max}} > 5 \text{ m/s}$ und einem mittleren Druckgradienten von $> 60 \text{ mmHg}$ wird ein Klappenersatz nur bei einer niedrig zu erwartenden perioperativen Mortalität empfohlen (ACC/AHA Klasse IIb).

Bei asymptomatischen Patienten, die nicht die oben genannten Kriterien erfüllen, wird der Verzicht auf einen Klappenersatz empfohlen (ACC/AHA Klasse III) (Nishimura et al., 2014).

1.4.2 Operationsindikationen bei Aortenklappeninsuffizienz

Bei geringem Rückfluss oder bei Patienten mit höhergradiger Insuffizienz ohne Symptome, einer linksventrikulären Ejektionsfraktion über 50% und ohne Ventrikeldilatation, mit einem enddiastolischen Durchmesser $< 70 \text{ mm}$ und einem endsystolischen Durchmesser von $< 50 \text{ mm}$ ist keine Therapie erforderlich. Für eine konservative medikamentöse Therapie mit nachlastsenkenden Medikamenten gibt es keinen Nachweis der Wirksamkeit, wenn nicht gleichzeitig eine arterielle Hypertonie besteht.

Bei symptomatischen Patienten erfolgt die Empfehlung zum Klappenersatz (ACC/AHA Klasse I). Seit 2006 erweiterte sich die Indikation für Patienten mit einer Ejektionsfraktion (EF) von $< 50\%$ auch für asymptomatische Patienten mit Zeichen einer Überlastung des linken Herzens. Zu dieser Indikationsklasse gehören auch Patienten mit schwerer Insuffizienz, bei denen eine weitere Indikation zur Operation am Herzen besteht.

Ist die linksventrikuläre Funktion noch gut erhalten (LVEF $> 50\%$), jedoch der linke Ventrikel enddiastolisch > 75 mm oder endsystolisch über 55 mm dilatiert, ist ebenfalls eine Operation indiziert (ACC/AHA Klasse IIa).

Sind diese gemessenen Durchmesser grenzwertig, enddiastolisch zwischen 70 mm und 75 mm sowie endsystolisch zwischen 50 mm und 55 mm, gilt eine eingeschränkte Empfehlung zum Klappenersatz (ACC/AHA Klasse IIb), wenn eine Progredienz besteht. Zu dieser Indikationsklasse gehören auch Patienten mit mittelschwerer Insuffizienz, bei denen eine weitere Indikation zur Operation am Herzen besteht (Nishimura et al., 2014).

1.5 Therapieoptionen

1.5.1 Die Aortenklappenrekonstruktion

Aufgrund der trikuspiden Geometrie der Aortenklappe und der Durchführung der Operation unter Kardioplegie-induziertem Kreislaufstillstand mit kollabierter Aortenwurzel, ist die Aortenklappenrekonstruktion ein komplexer Eingriff. Es gibt zwei Rekonstruktionstechniken: durch Remodellieren des sinutubulären Übergangs (Frater, 1986) und durch subvalvuläre Anuloplastie (Cabrol et al., 1966). In den letzten Jahren ist die Aortenklappenrekonstruktion, durch die vermehrte Durchführung und Modifizierung der ursprünglichen Operationstechniken, ein reproduzierbares Operationsverfahren mit zunehmend besserem Operationsergebnis geworden (Yacoub and Cohn, 2004a, Yacoub and Cohn, 2004b).

Vorteile der Aortenklappenrekonstruktion:

1. Erhalt der nativen Aortenklappe (David et al., 2014)
2. Keine Notwendigkeit einer Antikoagulation und damit keine Blutungskomplikationen

Nachteile der Aortenklappenrekonstruktion:

1. Bei Aortenklappenvitien mit Stenose und Sklerosekomponente nicht durchführbar
2. Hohe Komplexität der Operationstechnik
3. Haltbarkeit und erfolgreiche Wiederherstellung der Geometrie variiert je nach Operationstechnik (Sievers, 2002)

1.5.2 Der biologische Aortenklappenersatz (Xenograft)

Biologische Xenograft-Prothesen bestehen entweder aus Rinderperikard oder aus nativen Schweineaortenklappen. Man unterscheidet sie in: gestentete biologische Prothesen mit einem Grundgerüst aus Kunststoff oder Metall, das der Prothese Halt gibt und vor Verziehungen schützt, und Stentless-Bio-Prothesen, die gerade bei kleineren anulären Diametern und beim Wurzelersatz von Vorteil sind.

Ähnlich wie bei der Ross-Operation ist eine Antikoagulation nicht länger als drei Monate post operationem nötig, da in dieser Zeit die biologische Klappenprothese von eigenen Endothelzellen ummantelt wird.

Vorteile der biologischen Xenograft-Prothesen:

1. Hohe Bioverträglichkeit, die eine Antikoagulation nur in den ersten drei Monaten nach der Operation erfordert und so ein geringeres Blutungsrisiko für die Patienten ergibt (van Geldorp et al., 2009, Jung and Rodes-Cabau, 2014)

Nachteile der biologischen Xenograft-Prothesen:

1. Altersabhängige Kalzifizierung und Degeneration der Klappentaschen, welche zur Einschränkung der Klappenbewegung oder zu Einrissen der Klappenstrukturen führt
Somit ist die Haltbarkeit auf 10-12 Jahre begrenzt, verlängert sich jedoch mit zunehmendem Patientenalter bei Implantation (Smedira et al., 2006, Hammermeister et al., 2000). Dies hat eine mit erhöhten Risiken behaftete Re-Operation zum Austausch der Klappenprothese zur Folge.
2. Relativ kleine effektive Klappenöffnungsfläche der gestenteten Klappen, die bei enger Aortenwurzel zu hohen Gradienten führt (Walther et al., 1999).

Die Indikation zum biologischen Klappenersatz mit Xenografts wird demnach eher bei Patienten mit einem Lebensalter von über 60 Jahren gestellt. Durch die natürliche Abschwächung des Immunsystems und der geringeren körperlichen Belastung, wird bei älteren Patienten das Risiko einer Re-Operation aufgrund der geringeren Klappendegeneration als geringer eingeschätzt.

1.5.3 Der mechanische Aortenklappenersatz

Seit der ersten Implantation einer mechanischen Klappenprothese 1960 entwickelten sich die mechanischen Prothesen ständig weiter. Seit 1977 hat sich die mechanische Doppelflügelprothese als hämodynamisch günstigste Form der mechanischen Prothese durchgesetzt. Mechanische Klappen gelten aufgrund ihrer uneingeschränkten Haltbarkeit als Prothesen der ersten Wahl bei jüngeren Patienten, die eine erneute Operation vermeiden wollen. Diese erfordern jedoch eine Dauerantikoagulation mit Cumarinderivaten und erhöhen damit das Blutungs- und Thromboserisiko. Langzeituntersuchungen zeigen ein Risiko für thromboembolische Ereignisse zwischen 0,5% und 4,4% pro Patientenjahr und ein Risiko für schwere Blutungskomplikationen von 0,4% bis 2,3% pro Patientenjahr (Lund et al., 2000, Santini et al., 2002, Prasongsukarn et al., 2005).

Beim isolierten Aortenklappenersatz wird die mechanische Prothese mit filzarmierten U-Nähten, entweder in intraanulärer oder epianulärer Position, implantiert. Ist die Aorta über 50mm erweitert, wird diese durch eine Dacronprothese supracoronar ersetzt. Aktuell hat sich beim isolierten Aortenklappenersatz der minimalinvasive Zugang über eine J-Sternotomie mit Partialsternotomie bis zum 4. Interkostalraum durchgesetzt (Raja et al., 2013).

Ist ein Wurzelersatz notwendig, ist die Verwendung eines klappentragenden Konduits (Compositprothese) mit Re-Implantation der Koronarostien über die mediane Sternotomie der Goldstandard (Bentall and De Bono, 1968).

Im Rahmen der Studie wurden Patienten mit vier unterschiedlichen mechanischen Klappen untersucht:

- 1.) St. Jude Medical, Regent[®] AGN-751
- 2.) St. Jude Medical, Aortic Valved Graft[®] CAVGJ-514
- 3.) ATS Open Pivot[®] 505DA
- 4.) ATS Open Pivot Aortic Valved Graft[®] 502AG

St. Jude Medical Regent[®] AGN-751

Die SJM Regent ist eine mechanische Doppelflügelklappe. Gehäuse und Klappenflügel bestehen aus Graphit, der mit pyrolytischem Kohlenstoff überzogen ist. Die Kerne der Klappenflügel sind zu 10% mit Wolfram angereichert, um sie radiologisch darstellen zu können. Die Klappe hat außerdem noch einen Rotationsmechanismus aus medizinischem Stahl, einer Chrom-Nickel-Verbindung, der eine Ausrichtung der Flügel nach Implantation zulässt. Der Nahttring aus gewebtem Polyester ist supraanulär befestigt (Abb.1).



Abb. 1: St. Jude Medical Regent® AGN-751

Im Vergleich zu den Vorgängermodellen SJM Master HP und SJM Master hat man das Verhältnis der Öffnungsfläche von Klappe und Ring auf 84% vergrößert. Des Weiteren hat man bei den Flügeln einen maximalen Öffnungswinkel von 85° erreicht.

Die Klappe wird in Durchmessern von 17mm bis 31mm hergestellt. Entsprechend verändert sich je nach Prothesengröße auch die Öffnungsfläche und der zu erwartende Gradient Δp_{max} an der Klappe (Tab. 3). die Es wird eine Haltbarkeit von 100 bis 150 Jahren vermutet.

Tabelle 3: Beschriebene Abmessungen der St. Jude Medical Regent® AGN-751 nach Herstellerangabe und effektive Öffnungsfläche sowie Peak Gradient (Bach et al., 2002)

Prothesen größe	Öffnungsfläche (cm ²)	Innendurchmesser (mm)	Effektive Öffnungsfläche (cm ²)	Δp_{max} (mmHg)
19mm	2.39	17.8	1.6 ± 0.4	20.6 ± 12.0
21mm	2.9	19.6	2.0 ± 0.7	15.7 ± 9.8
23mm	3.45	21.4	2.2 ± 0.9	13.2 ± 6.9
25mm	4.02	23	2.5 ± 0.9	12.0 ± 6.9
27mm	4.69	24.9	3.6 ± 1.3	8.6 ± 6.1
29mm	5.44	26.8	4.4 ± 0.6	9.2 ± 3.9

St. Jude Medical, Aortic Valved Graft CAVGJ®-514

Die SJM CAVGJ®-514 ist wie die SJM Regent® aufgebaut und zusätzlich mit einem Kollagen-impregnierten Dacron®-Konduit verbunden, wodurch sie einen dickeren Nahtring und im Vergleich zur SJM Regent bei gleichem Außendurchmesser eine kleinere Öffnungsfläche hat. Sie ist in den Größen 21mm bis 33mm lieferbar (Abb. 2).



Abb. 2: St. Jude Medical, Aortic Valved Graft® CAVGJ-514

Bei gleicher Klappengröße ist der Innendurchmesser im Vergleich zur isolierten Klappe St. Jude Medical Regent® AGN-751 jedoch kleiner (Tab. 4).

Tabelle 4: Beschriebene Abmessungen nach Herstellerangabe:

Prothesengröße (mm)	19	21	23	25	27	29	31	33
Öffnungsfläche (cm ²)		1.63	2.06	2.55	3.09	3.67	4.41	5.18
Innendurchmesser (mm)		14.7	16.7	18.5	20.4	22.3	24.1	26

ATS Open Pivot® 505DA

Die ATS Open Pivot®-505DA ist eine mechanische Klappe, deren Flügel ebenfalls aus Graphit bestehen und mit Karbon überzogen sind (Abb. 3). Der Graphit wurde mit 20% Wolfram imprägniert, um die Klappe radiologisch sichtbar zu machen. Der supraanuläre Nahttring besteht aus einem doppelt gewebten Polyestergewebe und befindet sich auf einem Titanring, der eine Rotation nach Implantation erlaubt. Die Flügel haben in offenem Zustand einen Winkel von 85° zum Klappenring und in geschlossenem Zustand 25°.



Abb. 3: ATS Open Pivot®-505DA

Die Klappe ist in den Größen von 18mm bis 26mm erhältlich (Tab. 5).

Tabelle 5: Beschriebene Abmessungen der ATS Open Pivot® nach Herstellerangabe sowie Peak Gradient (Jazayeri et al., 2003)

Prothesengröße (mm)	18	20	22	24	26
Innendurchmesser (mm)	16.8	18.8	20.8	22.8	24.8
Öffnungsfläche (cm ²)	2.02	2.56	3.17	3.84	4.59
Außendurchmesser (mm)	18.2	20.2	22.2	24.2	26.2
Δp_{max} (mmHg)	23.50 ± 5.30	21.43 ± 4.18	18.67 ± 8.31	15.14 ± 5.59	

ATS Open Pivot Aortic Valved Graft® 502AG

Die klappentragende Prothese von ATS hat einen identischen Materialaufbau wie die isolierte Aortenklappenprothese (Abb. 4). Durch das angebrachte 12cm lange Dacron® Konduit ist auch hier die Klappenöffnungsfläche bei gleichem Außendurchmesser kleiner als bei der isolierten Klappenprothese (Tab. 6).



Abb. 4: ATS Open Pivot Aortic Valved Graft® 502AG

Die Klappe ist in den Größen 21mm bis 33mm erhältlich.

Tabelle 6: Beschriebene Abmessungen nach Herstellerangabe:

Prothesengröße (mm)	21	23	25	27	29	31	33
Innendurchmesser (mm)	16.8	18.8	20.8	22.8	24.8	26.8	26.8
Öffnungsfläche (cm ²)	2.02	2.56	3.17	3.84	4.59	5.35	5.35
Außendurchmesser (mm)	21.5	23.5	25.5	27.5	29.5	31.5	33.5
Konduitdurchmesser (mm)	24	26	28	30	32	34	34

Vorteile von mechanischen Prothesen:

1. Lebenslange Haltbarkeit

Eine Indikation zur Re-Operation besteht nur bei Infektion, Bildung einer paravalvulären Leckage oder einer Funktionsbehinderung durch einen Thrombus oder Narbengewebe (Hammermeister et al., 2000).

2. Kein Risiko für eine strukturelle Degeneration (Lund et al., 2000)

Nachteile von mechanischen Prothesen:

1. Hohe Thrombogenität mit folgender notwendiger konsequenter, lebenslanger oraler Antikoagulation (Iung and Rodes-Cabau, 2014)

2. Risiko von Blutungskomplikationen durch die Antikoagulationstherapie (Swinkels et al., 2015)

3. Hörbares Klappengeräusch (Golczyk et al., 2010)

4. Gefahr einer akuten Klappeninsuffizienz durch Thromben, die den Schlussmechanismus der Kippscheiben behindern

1.5.4 Die Ross-Operation (Autograft)

Die Autotransplantation der Pulmonalklappe in die Aortenposition mit anschließendem Ersatz der Pulmonalklappe durch eine Homograft-Prothese wurde erstmalig 1962 von ihrem Namensgeber Donald Ross durchgeführt (Ross, 1962). Die parallele Entwicklung der mechanischen Aortenklappenprothesen verdrängte die wesentlich aufwändigere Ross-Operation zunächst wieder. Erst als Anfang der 1990er Jahre retrospektiv ein umfassender Überblick auch über die Langzeitkomplikationen der mechanischen Aortenklappenprothesen möglich war, erlangte die Ross-Operation eine Renaissance. So stieg die Zahl der weltweit durchgeführten Ross-Operationen von 1987 bis 1996 auf über 600 Fälle. Bis 1997 wurden an 122 Zentren weltweit über 3000 Ross-Operationen durchgeführt (Oury et al., 1999). Nach Angaben des *German Ross Registry* haben in Deutschland von 1990 bis 2013 in acht Zentren 1779 erwachsene Patienten eine Ross-Operation erhalten, davon 956 als kompletten Aortenwurzelersatz (Sievers et al., 2015). Nach den Leitlinien des American College of Cardiology und der American Heart Association von 2014 hält die Ross-Operation somit ihren Stellenwert als Alternative zum mechanischen Klappenersatz, sofern diese von einem erfahrenen Chirurgen mit einer ausreichenden Routine und Sicherheit durchgeführt wird (Nishimura et al., 2014).

Prinzipiell lassen sich drei verschiedene Arten der Re-Implantation des pulmonalen Autograftes in Aortenposition unterscheiden (Abb. 5) (Chikwe et al., 2011, Conklin and Reardon, 2001):

1. Die Implantation des pulmonalen Autograftes als kompletten Wurzelersatz - die sogenannte „full root“-Implantation
2. Die subcoronare Implantation des Autograftes
3. Die zylindrische Inklusion des pulmonalen Autograftes in den proximalen Anteil der Aorta ascendens

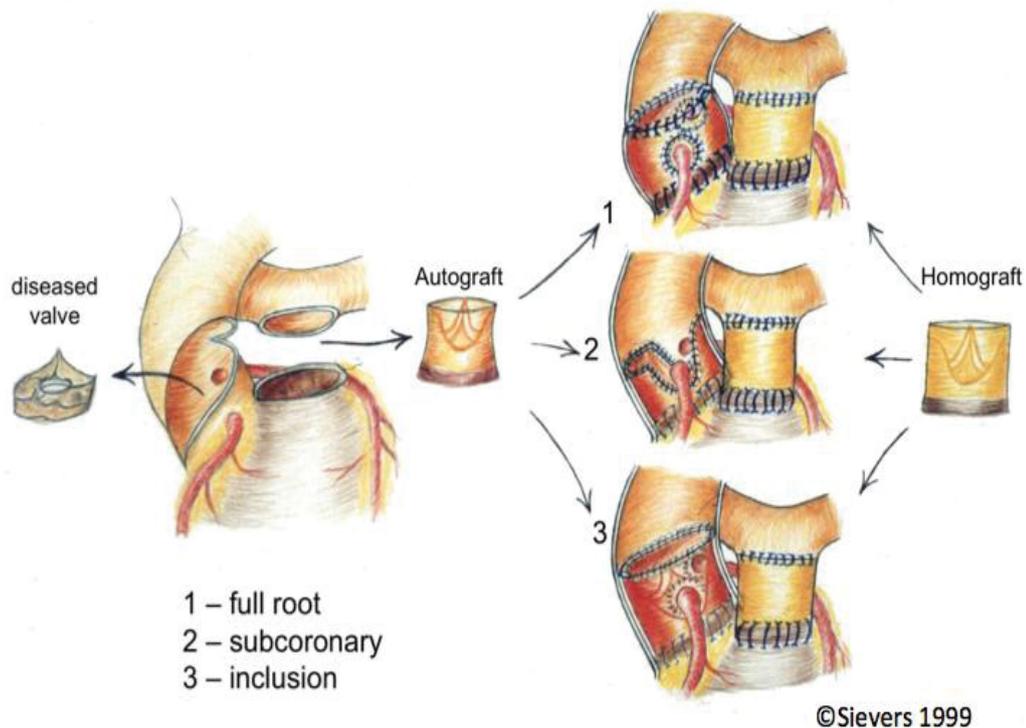


Abb. 5: Möglichkeiten für die Durchführung des Klappenersatzes der Ross-Operation

Die subcoronäre Implantation des Autograftes entspricht der initialen Operationsmethode, wie sie von Ross etabliert wurde. Diese ist nicht nur die technisch anspruchsvollste Methode, mit ihr ist auch das erhöhte Risiko einer „Verziehung“ in der Klappenebene verbunden. Um dem zu begegnen, entwickelte man die zylindrische Inklusion des pulmonalen Autograftes in den proximalen Anteil der Aorta ascendens. Eine weitergehende Entwicklung dieser Idee ist schließlich die Implantation des pulmonalen Autograftes als kompletten Wurzelsatz - die sogenannte „full root“-Implantation. Diese sichert ein möglichst ideales Verhältnis der Klappentaschen innerhalb der originären Wurzel. Zudem ist die chirurgische Implantationstechnik deutlich vereinfacht (Stelzer et al., 1989, Stelzer et al., 1998). Diese sogenannte „full root“-Implantationstechnik hat sich aufgrund der beschriebenen Vorzüge am weitesten verbreitet und wurde 2005 bei 81% aller im internationalen Ross-Register geführten Fälle angewendet (Botha, 2005).

Reinforcement

Die Pulmonalklappe wird aus dem rechten Ausflusstrakt explantiert. In der Regel herrscht dort ein systolischer Blutdruck von etwa 20 mmHg. Durch die Implantation in den linksventrikulären Ausflusstrakt wird die Klappe massiven Drücken von bis zu 200 mmHg ausgesetzt. Ihr fehlen, im Gegensatz zur Aortenklappe, die elastischen Fasern, welche diesem Druck standhalten. Dieser Stress durch den hohen Blutdruck belastet den Klappenannulus, die Klappentaschen und die Wand des sinutubulären Übergangs, in dem auch die Taschenkommissuren liegen. Dies kann zu einer progredienten Dilatation und einem damit einhergehenden Verlust der Klappenkompetenz führen (Luciani and Mazzucco, 2006, Aljassim et al., 2011, Sievers et al., 2015). Takkenberg et al unterstützen diese These mit den Ergebnissen einer großen Metaanalyse (Takkenberg et al., 2009). Diese zeigte, dass die Inzidenz an Klappendysfunktion im Bereich des linksseitig implantierten pulmonalen Autograftes bei 0,78% pro Jahr liegt (95% CI 0,43-1,40), wohingegen die Inzidenz an Klappendysfunktion im Bereich des rechtsseitig implantierten pulmonalen Homograftes nur bei 0,55% (95% CI 0,26-1,17) liegt.

Um diesbezüglich eine Stabilisierung zu erreichen, wurden verschiedene Maßnahmen entwickelt, die unter dem Begriff des „Reinforcements“ subsummiert werden (Ungerleider et al., 2010, Brown et al., 2011, Juthier et al., 2010, Charitos et al., 2009). Hierzu zählt z.B., die proximale und distale Anastomose des Autograftes jeweils mit einem Filzstreifen zu ummanteln und so die radiären Zugkräfte aufzufangen. Die statistisch signifikante Wirksamkeit dieser Maßnahmen konnte von Charitos et al ebenfalls in einer Metaanalyse des German Ross Registry nachgewiesen werden (Charitos et al., 2012).

Zur Belastungsminderung der Aortenwurzel sowie des Sinus valsavae beschreiben einige Arbeitsgruppen darüber hinaus eine Blutdrucksenkung auf 100 bis 110 mmHg mittels Betablockern und ACE-Hemmern direkt postoperativ (Weimar et al., 2014, Brown et al., 2011, Carr-White et al., 2000).

Geometrische Verhältnisse der Aortenwurzel

Der Diameter des Aortenklappenannulus sollte 10 bis 15% größer sein als der des sinutubulären Übergangs. (Abb. 6) (David et al., 1996). Ein Mismatch zu Lasten eines größeren sinutubulären Übergangs im Verhältnis zum Anulus kann eine geometrische „Verziehung“ des Autograftes mit konsekutiver Graftinsuffizienz bewirken. Um dem zu begegnen, kann die Indikation zum Ersatz der Aorta ascendens über ein mögliches Aneurysma hinaus auf ein oben beschriebenes Mismatch erweitert werden. Eine hierfür verwendete Dacron-Prothese korrigiert dabei nicht nur das Größenverhältnis, sondern kann durch die erheblich höhere Elastizität gegenüber der nativen Aorta auch als Erweiterung der oben beschriebenen Maßnahmen des Reinforcements verstanden werden. (Carrel et al., 2008, Charitos et al., 2009, Brown et al., 2010b, Ungerleider et al., 2010).

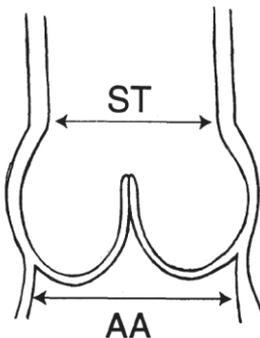


Abb. 6: Der Diameter des Aortenklappenannulus (AA) sollte 10 bis 15% größer sein als der des sinutubulären Übergangs (David et al., 1996).

Die in dieser *single center* Studie angewendete Variante der Ross-Operation wurde durchweg von dem gleichen Operateur und stets nach dem gleichen Schema durchgeführt:

In allen Fällen erfolgte eine Implantation des Autograftes in „full root“-Technik. Bei allen Patienten wurden als Maßnahme des Reinforcements Filzstreifen, sowohl in der proximalen als auch in der distalen Anastomose des Autograftes, eingelegt.

Der Ersatz einer dilatierten Aorta ascendens im Sinne eines Größenmismatches zwischen sinutubulärem Übergang und Anulus wurde bei 20 von 41 Patienten aus der Ross-Gruppe durchgeführt.

Im Rahmen dieser Studie wurden zwei unterschiedliche Homografts (Abb. 7) für die Pulmonalklappe verwendet:

- 1.) Pulmonalklappen-Homograft aus der European Homograft Bank
- 2.) Pulmonalklappen-Homograft von Cryolife[®]



Abb. 7: Pulmonaler Homograft

EHB Pulmonaler Homograft

Dieser Pulmonalklappen-Homograft wird seit 1989 unter strengen europäischen Direktiven für kardiovaskuläres Gewebe-Banking nach der belgischen Gesetzgebung und den Standards für den Umgang mit humanen Zellen und Gewebe aufbereitet. (Jashari et al., 2010) Die Spender müssen zwischen 6 Monaten und 65 Jahren alt sein, dürfen keine ungeklärte Todesursache aufweisen, keine Infektionen, maligne Grunderkrankungen, Risiken für eine Übertragung der Prionenerkrankung und für einen Infekt in der Anamnese haben. Des Weiteren wird das Gewebe nach Entnahme makroskopisch untersucht und das Blut des Spenders ausgiebig analysiert.

Die Präparation der Pulmonalklappe erfolgt durch medizinisches Personal in einem vertikalen Laminar-Flow-Reinraum (grade EEC C /class US 10.000) mit zwei

Werkstationen (grade EEC A /class US 100) – Reinraum BASAN[®], gelegen in einem regulären Operationssaal (grade EEC D/class US 100.000).

Nach makroskopischer und endoskopischer Untersuchung, Funktionalitätstestung und Ausmessen wird das Gewebe bei niedriger Temperatur und in einer Antibiotikamischung für mindestens 20 Stunden dekontaminiert.

Anschließend wird das Gewebe mit purem tissue culture medium (TCM) gespült und in einer cryoprotektiven Lösung aus 10% Dimethylsulfoxid (DMSO) und TCM aufbewahrt. So wird es steril doppelt verpackt und bei +4°C für 40 bis 60 Minuten gekühlt, sodass das DMSO in das komplette Gewebe einwirkt.

Die Tüten mit dem Gewebe werden in flüssigem Stickstoffdampf nach einem elektronisch überwachten Programm tiefgefroren. Dies erfolgt mit einer Rate von -1°C / Minute bis -40°C und dann mit einer Rate von -5°C bis zu -100°C.

Cryokonservierte kardiovaskuläre Homografts werden bei -150°C bis -190°C in Stickstoffdampf aufbewahrt. Es wurde ein Verfallsdatum von fünf Jahren ermittelt. Bei Nichtimplantation bis zu diesem Datum wird die Klappe aussortiert und zerstört. Eine kurzfristige Lagerung bei -80°C ist für maximal einen Monat akzeptabel.

Cryolife Cryo Valve Pulmonary Heart Valve

Der Cryolife Synegraft Homograft wird in den Vereinigten Staaten von Amerika aufbereitet und hat im Mai 2008 von der FDA seine Zulassung erhalten. Die Verarbeitung der Pulmonalklappen-Homografts von Cryolife „Cryo Valve[®] Human Heart Valve“ unterscheidet sich von der Klappe von EHB, indem die Herzklappe zunächst nach einem patentierten Vorgang dezellularisiert wird (Synegraft[®]). Sie wird erst mit einer hypotonen Lösung zur Auflösung der Zellmembranen und anschließend enzymatisch behandelt, um weiteres genetisches Material in Form von DNA und RNA zu entfernen. Anschließend wird die Klappe mehrfach gespült und dekontaminiert. Nach der Spülung wird das Gewebe in einer eiskalten cryoprotektiven Lösung aus 10% Dimethylsulfoxid (DMSO), 10% fetalem, bovinem Serum und Dulbecco's modified Eagle Medium (DMEM) aufbewahrt. Der Synegraft[®] (SG) Bearbeitungsprozess entfernt die allogenen Spenderzellen (Elkins et al., 2001), wobei es die strukturelle

Integrität der Gewebe-Matrix beibehält. Die Implantation dieser Klappe reduziert somit das Risiko für eine HLA Klasse I- und II-Antikörperreaktion im Vergleich zum einfach aufbereiteten Homograft (Brown et al., 2010a). Es gibt jedoch noch keine ausreichenden Daten, dass sich die reduzierte HLA-Antikörperreaktion klinisch relevant auf die Haltbarkeit der Klappe auswirkt. Die Klappe ist mit einem Durchmesser von 6mm bis 32mm lieferbar und wird zusammen mit einem Konduit für die Aorta ascendens geliefert.

Zusammenfassend kann die Ross-Operation an dieser Stelle wie folgt charakterisiert werden:

Die Vorteile der Ross-Operation mit Ersatz der Pulmonalklappe mittels Homograft sind:

1. Physiologische Flusseigenschaften des Homografts
2. Keine Notwendigkeit einer Antikoagulation
3. Volle Belastbarkeit und uneingeschränkter Lebensstil der Patienten

Die Nachteile der Ross-Operation mit Ersatz der Pulmonalklappe mittels Homograft sind:

1. Komplexität des Eingriffs und hoher organisatorischer Aufwand
2. Aus einer Ein-Klappen-Erkrankung wird eine Zwei-Klappen-Erkrankung. Die native Integrität der Pulmonalklappe wird beeinträchtigt. Der sie ersetzende Homograft kann im postoperativen Verlauf eine Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes bewirken. Dies kann wiederum einen operativen Klappenwechsel oder eine perkutane Katheter gestützte Pulmonalklappenimplantation (sog. „MELODY“-Verfahren) langfristig nicht ausschließen.

1.5.6. Zusammenfassung der Therapieoptionen

Aus dem oben Aufgeführten lassen sich die Profile aus Vor- und Nachteilen der jeweiligen Therapieoptionen wie folgt zusammenfassen:

Tabelle 7: Gegenüberstellung der unterschiedlichen Operationsmethoden

	Ross-Operation	Mechanischer Klappenersatz	Rekonstruktion	Biologischer Klappenersatz
Patientenalter	≤ 65	≤ 60		≥ 60
Komplexität des Eingriffs	hoch	niedrig	mittel bis hoch	niedrig
Haltbarkeit	~20 Jahre	unbegrenzt	~20 Jahre	~10-12 Jahre
Antikoagulation	keine	lebenslang	keine	für 3 Monate postoperativ
Häufigkeit der Arztbesuche	1 bis 2 Mal jährlich	sehr häufig	1 Mal jährlich	regelmäßig
Risiko für Blutungs- und Thrombose-Komplikationen	sehr niedrig	erhöht	sehr niedrig	niedrig
Klappengeräusche	nein	ja	nein	nein

1.6 Fragestellung

An einer Aortenklappenprothese, die der eigenen, nativen Aortenklappe gleichgestellt werden kann und sie zu 100% ersetzt, wird noch geforscht (Alavi and Kheradvar, 2015, Cheung et al., 2015). Sie ist derzeit noch nicht vorhanden. Somit stehen jungen Erwachsenen, die an einem operationspflichtigen Aortenklappenitium erkrankt sind und die native Aortenklappe nicht rekonstruierbar ist, zwei Operationsverfahren zur Auswahl: der mechanische Klappenersatz und die Ross-Operation.

Außer der Klappenfunktionalität, Haltbarkeit und Operationsmortalität, spielt heutzutage für die Auswahl des Operationsverfahrens bei jüngeren Patienten, ein möglichst uneingeschränkter Lebensstil und damit eine möglichst hohe Lebensqualität eine immer größere Rolle (Sievers et al., 2015, Yacoub et al., 2014, Andreas et al., 2014).

Da die Ross-Operation aus einer Ein-Klappen-Erkrankung eine Zwei-Klappen-Erkrankung macht, gibt es in der Literatur dementsprechend auch Studien, die der Ross-Operation kritisch gegenübergestellt sind (Reece et al., 2014).

Jedoch finden sich in der Literatur keinerlei Untersuchungen mit dem Vergleich zwischen der Ross-Operation, nur durchgeführt als „full root“ mit Reinforcement-Technik, und dem konventionellen mechanischen Aortenklappenersatz.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die postoperativen echokardiografischen Daten, Komplikationen und den Einfluss der Operationsmethode auf die Lebensqualität zu analysieren. Ferner wurde der Einfluss der Patientencharakteristika auf das postoperative Ergebnis untersucht.

Im Detail soll die Studie folgende Fragen beantworten:

1. Ist die Ross-Operation in der von uns durchgeführten Operationstechnik eine sichere Alternative zum mechanischen Klappenersatz für junge Patienten?
2. Wie verhalten sich Autograft, Homograft und mechanische Prothese hämodynamisch sowie funktionell und welche Auswirkung hat das auf die Herzfunktion und die Aorta?
3. Welche Voraussetzungen für die Durchführung der Ross-Operation gibt es und welche Kontraindikationen bestehen?
4. Welche Komplikationsrisiken und Re-Operationsrisiken führt jedes Verfahren mit sich und ist das Risiko vergleichbar?
5. Zeigen die zwei Patientengruppen Unterschiede bezüglich ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Aortenklappenoperation?

2. Materialien und Methodik

2.1. Das Patientenkollektiv

In dieser Arbeit wurden 100 Patienten miteinbezogen, die im Zeitraum 08/2008 bis 02/2014 eine isolierten Ross-Operation (n = 50) oder mechanischem Klappenersatz bekommen haben (n = 50) und anschließend bei Ihrem Kardiologen nachuntersucht worden sind (Tab. 8). Eingeschlossen wurden Patienten zwischen 18 und 61 Jahren, die einen elektiven, isoliert geplanten Aortenklappenersatz, gegeben Falls erweitert durch einen Aorta ascendens Ersatz erhielten. Ein bewilligter Ethikantrag der medizinischen Fakultät für diese Auswertung ist vorhanden (Studennummer 3518).

Die zwei Patientengruppen wurden hinsichtlich folgender Parameter verglichen:

Größe,	Herzinsuffizienz nach NYHA,
Gewicht,	Euroscore II,
Body mass index,	Körperoberfläche nach Mosteller (Mosteller, 1987)
pulmonale Hypertonie,	präoperativen Schlaganfalls
arteriellen Hypertonie	aktive Endokarditis,
neurologisches Ereignis	COPD
Diabetes Mellitus Typ I / II	Vorhofflimmern
Z.n. Schrittmacherimplantation	Voroperation am Herz
Synkope präoperativ	

Tabelle 8: Hauptmerkmale der zwei ungematchten Gruppen

	Ross	mAKE	p-Wert
Patienten (davon weiblich)	50 (13)	50 (11)	
Alter (J)	47.77 ± 7.18	49.62 ± 8.30	0.203
Größe (m)	1.78 ± 0.10	1.76 ± 0.08	0.319
Gewicht (Kg)	83.70 ± 16.90	83.88 ± 14.68	0.955
BMI (kg/m ²)	25.96 ± 3.8	27.06 ± 4.85	0.236
NYHA Klasse	2.24 ± 0.78	2.33 ± 0.85	0.655
Euroscore II	1.27 ± 0.65	1.39 ± 1.05	0.719
Körperoberfläche nach Mosteller	2.03 ± 0.26	2.02 ± 0.19	0.846
Voroperiert (n)	3 (6%)	6 (12%)	0.295
Präop. Synkope (%)	5 (10%)	10 (20%)	0.161
Pulmonale HTN (%)	2 (4%)	10 (20%)	0.014
Schlaganfall (% von Patienten)	1 (2%)	2 (4%)	0.557
Endokarditis (% von Patienten)	1 (2%)	6 (12%)	0.050
Arterielle Hypertonie (% von Patienten)	24 (48%)	32 (64%)	0.107
Diabetes (% von Patienten)	1 (2%)	5 (10%)	2.837
COPD (% von Patienten)	3 (6%)	6 (12%)	0.295
Vorhofflimmern (% von Patienten)	3 (6%)	4 (8%)	0.695
Schrittmacher(% von Patienten)	0 (0%)	2 (4%)	0.153

Tab. 8: Präoperative Patientendaten, für die Gruppen nach Ross-Operation und nach mAKE mechanischen Klappenersatz vor der matched pair Analyse. Die Werte sind als *mean ± SD* dargestellt. P-Werte wurden für BMI und Euroscore II mittels des Mann-Whitney Tests berechnet, alle qualitative Daten mittels des Chi-square Tests berechnet.

Nach Berücksichtigung der Strukturgleichheit, wurde eine *matched pair* Analyse nach der Methode des *nearest neighbour matching* (Austin, 2007) des Gesamtkollektivs mittels IBM SPSS Statistics 21 (SPSS Inc., Chicago, IL) Bezug auf Alter, Geschlecht und Euroscore II durchgeführt. Dies ergab uns 40 vergleichbare Patientenpaare, die unser Patientenkollektiv darstellten und weiter analysiert und verglichen wurden (Tab. 9).

Tabelle 9: Hauptmerkmale der zwei nach Alter, Geschlecht und Euroscore II gematchten Gruppen

	Ross	mAKE	p-Wert
Patienten (davon weiblich)	40 (10)	40 (10)	
Alter (J)	48.26 ± 6.88	50.30 ± 7.32	0.17
Größe (m)	1.78 ± 0.11	1.76 ± 0.07	0.293
Gewicht (Kg)	83.90 ± 16.68	83.8 ± 14.93	0.802
BMI (kg/m ²)	25.61 ± 3.57	27.17 ± 5.00	0.115
NYHA Klasse	2.25 ± 0.79	2.36 ± 0.88	0.556
Euroscore II	1.28 ± 0.64	1.15 ± 0.71	0.413
Körperoberfläche nach Mosteller	2.02 ± 0.26	2.02 ± 0.19	0.95
Voroperiert (n)	1 (2.5%)	1 (2.5%)	1
Präop. Synkope (%)	5 (12.5%)	8 (20%)	0.36
Pulmonale HTN (%)	2 (5%)	6 (15%)	0.13
Schlaganfall (% von Patienten)	1 (2.5%)	2 (5%)	0.55
Endokarditis (% von Patienten)	1 (2.5%)	1 (2.5%)	1
Arterielle Hypertonie (% von Patienten)	20 (50%)	27 (67.5%)	0.11
Diabetes (% von Patienten)	1 (2.5%)	4 (10%)	0.16
COPD (% von Patienten)	2 (5%)	5 (12.5%)	0.23
Vorhofflimmern (% von Patienten)	1 (2.5%)	2 (5%)	0.55
Schrittmacher(% von Patienten)	0 (0%)	1 (2.5%)	0.31

Tab. 9: Präoperative Patientendaten, für die Gruppen nach Ross-Operation und nach mAKE mechanischen Klappenersatz nach der matched pair Analyse. Die Werte sind als *mean ± SD* dargestellt. P-Werte wurden für BMI und Euroscore II mittels des Mann-Whitney Tests berechnet, alle qualitative Daten mittels des Chi-square Tests

Es zeigt sich, dass die beiden Patientengruppen hinsichtlich des präoperativen Gesundheitszustands und der Anamnese Vergleichbar sind (Tab. 9) und es keine statistisch signifikante Unterschiede gibt. Unter den Patienten, die eine Ross-Operation erhielten (Ross-Gruppe), waren 10 Frauen. Eine modifizierte Ross-Operation mit Ersatz

der Aorta ascendens durch eine Dacron[®] Rohrprothese haben 20 Patienten erhalten. In der Gruppe der Patienten die einen mechanischen Klappenersatz bekommen haben (mAKE-Gruppe), waren ebenfalls 10 Frauen. Ähnlich wie in der Ross-Gruppe haben davon 3 einen supracoronaren ascendens Ersatz mit einer Dacron[®] Prothese und 12 einen Ersatz mit einem mechanischen Konduit erhalten (Tab. 10). Das *follow up* war in beiden Gruppen zu 97,5% vollständig. Die durchschnittliche Zeitspanne von der Operation zur Nachuntersuchung beträgt $34,98 \pm 16,17$ Monate (Ross: $30,89 \pm 10,92$ Monate, mAKE $39,30 \pm 19,37$ Monate)

Tabelle 10: Gruppen- und Geschlechterverteilung

	Patientenzahl	Anzahl der Frauen	Ascendensersatz	follow up
Gruppe 1 Ross-Operation	n = 40	n = 10 (25%)	n = 20 (%)	n = 39 (97.5%)
Gruppe 2 mechanischer Klappenersatz	n = 40	n = 10 (25%)	n = 15 (37,5%)	n = 39 (97.5%)

Bei den verwendeten Homograft für die Ross-Operation handelt es sich um 29 (72,5%) Cryoimplantate der Firma Cryolife und 11 (27,5%) aus der European Homograft Bank (EHB). Bei den verwendeten mechanischen Prothesen handelt es sich um die Modelle „Open Pivot 505DA“ als mechanische Klappe bei 10 (25%) Patienten und „502 AG“ als klappentragendes Konduit der Firma ATS bei 3 (7,5%) Patienten, sowie um die Modelle „Regent AGN-751“ als mechanische Klappe bei 18 (45%) Patienten und „CAVGJ-514“ als klappentragendes Konduit bei der Firma St. Jude Medical (SJM) bei 9 (22,5%) Patienten (Tab. 11).

Tabelle 11: Die verwendeten Klappen

mechanische Aortenklappenprothesen	SJM Prothese 18 (45%)	ATS Prothese 10 (25%)	SJM Konduit 9 (22.5%)	ATS Konduit 3 (7.5%)
Homograft für den Pulmonalklappenersatz	Cryolife 29 (72.5%)		EHB 11 (27.5%)	

Die Patienten haben jeweils vor der Operation und vor Entlassung eine transthorakale Echokardiographie sowie ein Elektrokardiogramm in der Universitätsklinik Düsseldorf erhalten. Die echokardiographische Untersuchung fand in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie sowie auch in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie durch einen Facharzt für Kardiologie statt.

Vom Patientenkollektiv nach matched pair Analyse waren 95% (n = 76) der Patienten zur *follow up* Nachuntersuchung beim zuweisenden Kardiologen, die dortige Standard – Nachuntersuchung erfasste alle für uns relevanten Parameter mit. Diese waren: Ejektionsfraktion (EF), maximale Druckgradienten und maximale Blutflussgeschwindigkeiten sowie Beurteilung der Funktionalität der betroffenen Klappen.

2.2 Datenerfassung

2.2.1 Kardiale Funktionsdiagnostik

Im Rahmen der präoperativen und postoperativen Untersuchung sowie der Nachuntersuchung wurde ein transthorakales Echo, ein Elektrokardiogramm, der Blutdruck gemessen und eine Anamnese erhoben. Anschließend wurde der EQ-5D-3L Fragebogen zu ihrer momentanen Lebensqualität ausgefüllt.

Elektrokardiographisch wurde der Herzrhythmus dokumentiert. Echokardiographisch wurden die Morphologie und Funktion des Herzens und insbesondere der Klappen sowie der Aorta ascendens dokumentiert. Alle Messdaten wurden nach den Leitlinien der *American Society for Echocardiography* von in der Echokardiographie erfahrenen Untersuchern erhoben. Folgende Parameter wurden bestimmt: Die Größenverhältnisse des linken Ventrikels in Systole und Diastole sowie des linkventrikulären Ausflustrakts. Die Bewegung und Funktion der Aortenklappe, der Pulmonalklappe sowie der Mitralklappe wurden im 2-D-Bild im M-Mode und im Farbdoppler auf eventuellen Stenose, Insuffizienzzeichen sowie paravalvulären Leckagen untersucht und die maximalen Flussgeschwindigkeiten bestimmt. Aus den gemessenen Parametern ließen sich die Klappenöffnungsfläche (Kontinuitätsgleichung), der maximale

Druckgradient über der Prothese (Bernoulli-Gleichung) sowie die biplane Ejektionsfraktion errechnen. In den Fällen wo nur die maximale Geschwindigkeit gegeben wurde (v_{max}), wurde der maximale Druckgradient (Δp_{max}) über der Prothese mittel Bernoulli-Gleichung errechnet (Chen et al., 1991).

Berechnungen:

BSA (Body surface area) nach Mosteller (Mosteller, 1987):

$$BSA = \sqrt{(\text{Körpergröße [cm]} \times \text{Körpergewicht [kg]} \times 1/3600)}$$

Kontinuitätsgleichung zur Bestimmung der Effektiven Öffnungsfläche der Aorten- bzw. Pulmonalklappe (EOA)

$$EOA [\text{cm}^2] = (A_1 \times v_1) / v_2$$

A_1 = Querschnittfläche des LVOT

v_1 = mittlere Flussgeschwindigkeit im LVOT

v_2 = mittlere Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe

Maximaler Druckgradient (Δp_{max}) über der Aorten- bzw. Pulmonalklappe nach Bernoulli

$$\Delta p_{max} [\text{mmHg}] = 4 \times v_{max}^2$$

v_{max} = maximale Flussgeschwindigkeit über der Aorten- bzw.

Pulmonalklappe

Mittlerer Druckgradient (Δp_{mean}) über der Aorten- bzw. Pulmonalklappe nach Bernoulli

$$\Delta p_{mean} [\text{mmHg}] = 4 \times v_{max}^2$$

v_{mean} = maximale Flussgeschwindigkeit über der Aorten- bzw. Pulmonalklappe

Ejektionsfraktion nach Teichholz

$$EF [\%] = (EDV-ESV)/EDV*100$$

EDV= Enddiastolisches Volumen des linken Ventrikels

ESV = Endsystolisches Volumen des Linken Ventrikels

2.2.2 Erfassung der Lebensqualität EQ-5D-3L

Anhand eines standardisierten Fragebogens wurde im Telefoninterview die derzeitige Lebensqualität erhoben. Dafür wurde der EQ-5D-3L Fragebogen benutzt (Anhang).

Der standardisierte EQ-5D 3 Stufen Fragebogen wurde 1990 eingeführt und besteht aus drei Seiten: dem Deckblatt, einem deskriptiven System auf Seite 2 und einer visuell analogen Scala (EQVAS) auf Seite 3. Das deskriptive System besteht aus den fünf folgenden Dimensionen:

- Beweglichkeit/Mobilität
- Selbstversorgung
- Nachgehen alltäglicher Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)
- Schmerzen/Körperliche Beschwerden
- Angst/ Niedergeschlagenheit

Jede Dimension wird in drei Stufen differenziert:

- Keine Beschwerden
- einige Beschwerden
- extreme Beschwerden

Aus der Kombination der Antworten ergibt sich daraus für jeden Patienten eine Landesspezifischer Gesundheitscore (TTO Score). Wobei „1“ der beste Gesundheitszustand und „0“ der schlechteste.

In einer visuell analogen Skala soll der Patient einschätzen, wie gut oder wie schlecht sein Gesundheitszustand ist. Der beste denkbare Gesundheitszustand ist mit einen „100“ Gekennzeichnet, der schlechteste mit „0“. Diese Information kann als semi-quantitative Messung des aktuell empfundenen Gesundheitszustands gewertet werden.

Zu Erteilung der Lizenz wurde die Arbeit bei der EuroQol Group Foundation registriert und der EQ-5D-3L Fragenbogen für die Verwendung ohne Kosten zu Verfügung gestellt.

2.2.3 Erfassung von Komplikationen

Definition der postoperativen Blutung:

Als postoperative massive Blutung wurde ein Blutverlust des gesamten zirkulierenden Blutvolumens in 24 Stunden, ein Verlust von 50% des zirkulierenden Blutvolumens in 3h, ein Anhaltender Blutverlust mit 150ml/min oder ein Blutverlust von 1,5ml /kg Körpergewicht / Minute für mehr als 20 Minuten definiert. Das Blutvolumen für Männer wurde mit 75ml pro kg Körpergewicht, für Frauen mit 65ml pro kg Körpergewicht definiert.

Definition eines postoperativen akuten Nierenversagens:

Das Auftreten eines postoperativen akuten Nierenversagens wurde als eine Verschlechterung der Nierenfunktion nach AKIN Stadium 2, also mindesten ein 2 bis 3facher Kreatininanstieg definiert.

Definition von (MACCE) kardiologischen und neurologischen Komplikationen:

Als MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events) werden kardiale und neurologische Komplikation bezeichnet. Zu den schweren Komplikationen zählen Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod. Das Risiko nimmt mit dem Alter, dem Krankheitsschweregrad, der Dringlichkeit und den Begleiterkrankungen zu.

Ein intra- oder postoperativer Myokardinfarkt in den ersten 30 Tagen, wurde als ein Anstieg des Troponin T Wertes über 20% im Verlauf, über neu aufgetretene ST-T-Veränderungen oder Entstehung pathologischer Q-Zacken, sowie des Auftretens klinischer Symptome definiert. Für das Kriterium des Troponin Anstiegs wurden Patienten mit gleichzeitigen akuten Nierenversagen ausgeschlossen.

2.3 Datenverarbeitung und statistische Verfahren

Für die statistischen Berechnungen wurde das Programm IBM SPSS Statistics 21 (SPSS Inc., Chicago, IL) verwendet. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert +/- Standardabweichung angegeben, qualitative Variablen wurden in ihrer absoluten und relative Häufigkeit erfasst. Unterschiede zwischen den Gruppen an kontinuierlichen Messwerten wurden mittels eines Mann-Whitney U-Tests für unabhängige Stichproben erfasst. Um Unterschiede zwischen kategorialen Merkmalen zu untersuchen wurde der χ^2 -Test benutzt. Den Einfluss mehrerer Faktoren auf spätere Komplikationen zu untersuchen haben wir mittels Univarianz- und Multivarianz Analyse erfasst. Um den Einfluss von Geschlecht, Alter und Operationsrisiko zu eliminieren haben wir ein Matching für Geschlecht, Alter und Euroscore II durchgeführt und die Unterschiede mittels des *pairwise* Wilcoxon Tests gerechnet. Als statistische Signifikanz wurde ein p-Wert < 0.05 festgelegt. Die Diagramme wurden ebenfalls mit dem Programm SPSS 21 erstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Das Patientenkollektiv

Mittels Wilcoxon Tests wird eine *matched pair* Analyse durchgeführt, die 40 vergleichbare Patientenpaare aus den zwei Hauptgruppen lieferte und die dann weiter analytisch verglichen wurden.

Das durchschnittliche Alter der Patienten bei der Operation, war in der Ross-Gruppe 48.26 ± 6.88 Jahre, wobei der jüngste 32 und der älteste 60 Jahre alt war. In der Gruppe der mAKE Gruppe war das durchschnittliche Alter 50.3 ± 7.32 Jahre ($p = 0.17$), wobei der jüngste 32 und der älteste 61 Jahre alt war. In beiden Gruppen gab es 10 weibliche Patienten (Tab 12).

Tabelle 12: Hauptmerkmale der zwei Gruppen

	Ross-Gruppe	mAKE-Gruppe
Alter (J)	48.26 ± 6.88	50.30 ± 7.32
Geschlecht : Männer	30	30
Frauen	10	10
Größe (m)	1.78 ± 0.11	1.76 ± 0.07
Gewicht (Kg)	82.90 ± 16.68	83.80 ± 14.93
BMI (kg/m ²)	25.61 ± 3.57	27.17 ± 5.00
NYHA Klasse	2.25 ± 0.79	2.36 ± 0.88
Euroscore II	1.28 ± 0.64	1.15 ± 0.71
Körperoberfläche (m ²)	2.02 ± 0.26	2.02 ± 0.19

Bei allen Patienten wurde präoperativ eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt, es wurden folgende Daten erhoben (Tab. 13):

In der Ross-Gruppe war bei 82,5% (n = 33) eine Stenosekomponente mit einer durchschnittlichen Klappenöffnungsfläche (KÖF) der Aortenklappe von 0.73 ± 0.26 cm² vorhanden. Der Aortenannulus wurde durchschnittlich mit 24.4 ± 3.0 mm und der Pulmonalklappenannulus mit 24.3 ± 2.0 mm gemessen, wobei der Durchschnitt der

absoluten Differenz zwischen zwei Klappen 1.92 mm betrug. (Einen Aortenklappenannulus mit einem Diameter von über 26mm hatten 9 Patienten). Der maximale Durchschnittliche Aortendurchmesser war 38.45 ± 7.32 mm.

In der Ross Gruppe hatten 17,5% (n = 7) der Patienten eine reine Aortenklappeninsuffizienz. Von diesen 7 Patienten hatten n = 4 eine bicuspid angelegte Klappe, n = 2 eine pseudobicuspid angelegte Klappe und einer eine trikuspid angelegte Klappe. Eine Rekonstruktion war bei diesen Patienten nicht möglich.

Eine isolierte Klappenstenose hatten 32,5% (n = 13) der Patienten, ein kombiniertes Vitium hatten 50% (n = 20) der Patienten, eine Aortenklappenstenose als prädominantes Vitium hatten 80% und damit 32 von 40 Patienten.

In der Ross-Gruppe hatten 50% (n = 20) eine bikuspid angelegte Klappe, und 2,5% (n = 1) eine unicuspid angelegte Klappe. Die Mitralklappe hatte bei 2,5% (n = 1) der Patienten eine mittelgradige Insuffizienz, der durchschnittliche Insuffizienzgrad war $0.38 \pm 0.50^\circ$. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) war im Durchschnitt $64.2 \pm 8.89\%$. Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) betrug 52.9 ± 10.7 mm, wobei 2 Patienten einen LVEDD zwischen 70 und 75 mm und 2 Patienten einen LVEDD größer als 75mm zeigten. Der linksventrikuläre endsystolische Diameter (LVESD) war durchschnittlich 31.06 ± 10.21 mm, davon bei n = 2 größer als 55mm.

In der mAKE-Gruppe zeigte 77,5% (n = 31) an der Aortenklappe eine Stenosekomponente. Die durchschnittliche Klappenöffnungsfläche (KÖF) der Aortenklappe betrug 0.74 ± 0.20 cm². Der Aortenannulus wurde durchschnittlich mit 24.7 ± 2.8 mm gemessen. (Davon hatten 10 Patienten einen Annulus mit einem Diameter von über 26mm). Der maximale durchschnittliche Aortendurchmesser war 43.2 ± 10.44 mm. Eine reine Aortenklappeninsuffizienz hatten 22,5% (n = 9) der Patienten, eine isolierte Klappenstenose ebenfalls 22,5% (n = 9) der Patienten, ein kombiniertes Vitium hatten 55% (n = 22) der Patienten, eine Aortenklappenstenose als prädominantes Vitium hatten 55% und damit 22 von 40 Patienten.

Die EF war im Durchschnitt $64.1 \pm 12.43\%$. Der LVEDD war 53.1 ± 10.71 mm, wobei kein Patient ein Patient LVEDD zwischen 70 und 75 mm und 1 Patient einen LVEDD >75mm hatte. Der LVESD war durchschnittlich 33.6 ± 10.28 mm davon bei n = 2 \geq 55mm.

Tabelle 13: Präoperative echokardiographische Daten

	Ross-Gruppe	mAKE-Gruppe	p-Wert
AÖF bei AKS in cm ²	0.73 ± 0.26	0.74 ± 0.20	0.84
Aortenannulus in mm	24.4 ± 3.0	24.9 ± 2.7	0.730
Aortenannulus > 26mm	n = 9	n = 10	0.79
Pulmonalklappenannulus in mm	24.3 ± 2.0		
Max. Aortendurchmesser	38.4 ± 7.3	42.1 ± 8.5	0.027
Grad der AS:			
0	17.5% (7)	22.5% (9)	
1	2.5% (1)	20.0% (8)	
2	10.0% (4)	7.5% (3)	
3	70.0% (28)	50.0% (20)	
Grad der AI:			
0	32.5% (13)	22.5% (9)	
1	30.0% (12)	15.0% (6)	
2	20.0% (8)	22.5% (9)	
3	17.5% (7)	35.0% (14)	
4	0%	4.8% (2)	
Patienten mit isolierter Aortenklappenstenose	30.0% (13)	22.5% (9)	0.31
Patienten mit isolierter Aortenklappeninsuffizienz	17.5% (7)	22.5% (9)	0.57
Patienten mit kombiniertem Aortenklappenvitium	51.2% (21)	60.9% (25)	
Prädominante AKS	80.0% (32)	55.0% (22)	0.01
Prädominante AI	20.0% (8)	45.0% (18)	
Klappenmorphologie			
trikuspid	50.0% (20)	65.0% (26)	0.17
bikuspid	47.5% (19)	35.0% (14)	0.25
unicuspid	2.5% (1)	0% (0)	0.31
Mitralklappeninsuffizienz			
0 - 1°	100% (40)	100% (40)	1
1 - 2°	0% (0)	0% (0)	1
EF in %	64.2 ± 8.89	64.1 ± 12.43	0.951
LVEDD in mm	52.9 ± 10.7	53.1 ± 10.7	0.914
LVESD in mm	31.06 ± 10.21	33.6 ± 10.28	0.740

Tabelle 13: Die Werte sind als *mean ± SD* dargestellt. P-Werte wurden für Aortenklappenöffnungsfläche AÖF bei Patienten mit Aortenklappenstenose (AKS), Aortenannulus, den maximalen Aortendurchmesser, Grad der Aortenklappenstenose, Grad der Aortenklappeninsuffizienz, der Häufigkeit der bikuspiden Klappe, des Grads der Mitralklappeninsuffizienz und der Endsystolischen und Enddiastolische linksventrikulären Diameter mittels des Mann-Whitney Tests berechnet, alle qualitative Daten mittels des Chi-square Tests berechnet.

3.2 Intraoperative und Perioperative Daten

Aus der Gruppe der Ross Patienten haben 72,5% (n = 29) einen Homograft von Cryolife und 27,5% (n = 11) einen Homograft aus der EHB bekommen (Tab. 10). Der Homograft Durchmesser war 25.25 ± 1.49 mm, bei 50,0% (n = 20) wurde die Aorta ascendens mitersetzt, der durchschnittliche Durchmesser der dafür verwendeten Dacron Prothesen war 24.5 ± 1.5 mm. Die Zeit an der extrakorporalen Zirkulation war 215.0 ± 25.7 Minuten, die Aortenklemmzeit 162.9 ± 16.8 Minuten und die Reperfusionzeit 46.1 ± 13.0 Minuten, die niedrigste intraoperative Körpertemperatur 33.18 ± 1.17 C°

Die durchschnittliche postoperative Beatmungszeit bis zur Extubation war in der Ross Gruppe 9.4 ± 6.4 Stunden, die Verweildauer auf der Intensivstation 1.95 ± 1.64 Tage. Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt war 11.65 ± 3.75 Tage.

Aus der Gruppe der Patienten die eine mechanischen Klappenersatz bekommen haben, haben 22,5% (n = 9) ein SJM Konduit und 7,5% (n = 3) ein ATS Konduit bekommen. Eine mechanische Klappe von SJM haben 45,0% (n = 18) und eine ATS Prothese 25,0% (n = 10) der Patienten bekommen. Der durchschnittliche Klappenprothesendurchmesser war 23.5 ± 1.9 mm, bei 37,5% (n = 15) wurde die Aorta ascendens durch eine Dacron Prothese ersetzt, der durchschnittliche Durchmesser der dafür verwendeten Dacron Prothesen was 25.3 ± 3.9 mm. Die Zeit an der extrakorporalen Zirkulation war 112.5 ± 38.26 Minuten, die Aortenklemmzeit 76.2 ± 25.6 Minuten und die Reperfusionzeit 27.0 ± 15.11 Minuten, die niedrigste intraoperative Körpertemperatur 31.9 ± 3.07 C°.

Die durchschnittliche postoperative Beatmungszeit bis zur Extubation war in der mAKE Gruppe 12.35 ± 14.72 Stunden, hingegen in der Ross-Gruppe 9.40 ± 6.41 Stunden (p = 0.254), die Verweildauer auf der Intensivstation 1.85 ± 1.35 Tage, hingegen in der Ross-Gruppe 1.95 ± 1.64 Tage (p = 0.769). Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt war in der mAKE Gruppe mit 14.6 ± 4.3 Tagen, signifikant höher als in der Ross-Gruppe mit 11.65 ± 3.75 Tagen (p = 0.002).

Die Ross-Gruppe zeigte gegenüber der mAKE-Gruppe eine signifikant längere Dauer sowohl der Extrakorporalen Zirkulation, als auch der Aortenklammung und der Reperfusion zeigt (p < 0,001). Sie zeigt jedoch auch wenn nicht signifikant p = 0.254,

eine kürzere postoperative Beatmuszeit sowie eine signifikant kürzere Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus (Tab. 14) ($p = 0.002$).

Tabelle 14: Intraoperativ erhobene Daten

Intraoperative und perioperative Daten	Ross-Gruppe	mAKE-Gruppe	p-Wert
Klappengröße : Kunststoffprothese		23.5 ± 1.9	
Autograft	24.3 ± 2.0		
Homograft	25.2 ± 1.4		
Homograft: Cryolife	72.5% (29)		
EHB	27.5% (11)		
Klappenprothesen			
SJM Konduit		22.5% (9)	
ATS Konduit		7.5% (3)	
SJM Prothese		45.0% (18)	
ATS Prothese		25.0% (10)	
Ascendensersatz	50.0% (20)	37.5% (15)	0.25
Dacron®-Durchmesser (mm)	24.5 ± 1.5	25.3 ± 3.3	
EKZ Zeit (Minuten)	215.6 ± 25.7	112.5 ± 38.2	0.001
Aortenklemmzeit (Minuten)	162.9 ± 16.8	76.2 ± 25.6	0.001
Reperfusionzeit (Minuten)	46.1 ± 13.1	27.0 ± 15.1	0.001
Niedrigste-Körpertemperatur (°C)	33.18 ± 1.17	31.85 ± 3.07	0.114
ICU Beatmungszeit (in Stunden)	9.40 ± 6.41	12.35 ± 14.72	0.254
ICU Aufenthalt (in Tagen)	1.95 ± 1.64	1.85 ± 1.35	0.769
Gesamtaufenthalt (in Tagen)	11.65 ± 3.75	14.55 ± 4.35	0.002

Tabelle 14: Intraoperative Daten für die Gruppen nach Ross-Operation und nach mAKE mechanischen Klappenersatz. Die Werte sind als *mean ± SD* dargestellt. P-Werte wurden für die Zeit an der extrakorporalen Zirkulation, der Aortenklemmzeit, der Reperfusionzeit, der niedrigsten gemessenen Körpertemperatur sowie der Beatmungszeit und der Verweildauer auf der Intensivstation mittels des Mann-Whitney Tests berechnet.

3.2 Postoperative Daten

3.2.1 Linksventrikuläre Herzfunktion

Bei 97,5% der untersuchten Patienten wurde eine Nachuntersuchung (*follow up*) durchgeführt, wobei aus jeder Gruppe ein Patient nicht erreichbar war und aus der Gruppe der Patienten mit mechanischem Klappenersatz zwei verstorben sind.

Es wurde die Klappenfunktion beurteilt sowie echokardiographisch die durchschnittliche Ejektionsfraktion (EF) in %, die durchschnittlichen enddiastolischen und endsystolischen Diameter des linken Ventrikels bestimmt.

In der Ross-Gruppe, war die EF postoperativ 63.50 ± 7.75 % (Tab. 15), der linksventrikuläre enddiastolische Diameter 49.87 ± 9.07 mm die endsystolische linksventrikuläre Diameter 30.41 ± 11.89 mm. Die postoperative Mitralklappeninsuffizienz war bei 97,5% (n = 40) der Patienten 0 bis 1° und bei einem Patient 1 bis 2°.

In der mAKE-Gruppe, war die EF postoperativ 63.06 ± 8.14 %, der linksventrikuläre enddiastolische Diameter 50.14 ± 9.34 mm die endsystolische linksventrikuläre Diameter 29.22 ± 8.47 mm. Die postoperative Mitralklappeninsuffizienz war bei 97,5% (n = 40) der Patienten 0 bis 1° und bei einem Patient 1 bis 2°.

Tabelle 15: Postoperative Echokardiographische Parameter

	Ross-Gruppe	mAKE-Gruppe	p-Wert
EF in %	63.50 ± 7.75	63.06 ± 8.14	0.472
LVEDD in mm	49.87 ± 9.07	50.14 ± 9.34	0.206
LVESD in mm	30.41 ± 11.89	29.22 ± 8.47	0.279
Mitralklappeninsuffizienz			
0 bis 1°	97.5%(40)	97.5% (40)	1
1 bis 2°	2.4% (1)	2.4% (1)	1

Tabelle 15: Postoperative echokardiographische Daten für die Gruppen nach Ross-Operation und nach mAKE mechanischen Klappenersatz. Die Werte sind als *mean* ± *SD* dargestellt. P-Werte wurden mittels des Mann-Whitney Tests berechnet.

In der Ross Gruppe war präoperativ die EF $64.20 \pm 8.89 \%$, postoperativ $63.50 \pm 7.75 \%$. Der linksventrikuläre enddiastolische Diameter betrug präoperativ 52.91 ± 10.78 mm, postoperativ reduzierte sich dieser auf 49.87 ± 9.07 mm. Ähnlich reduzierte sich der endsystolische Diameter von 31.06 ± 10.21 mm auf 30.41 ± 11.89 mm. Ein Rückgang war ebenfalls in der durchschnittlich gemessenen Mitralklappeninsuffizienz (MI) von $0.38 \pm 0.5^\circ$ auf $0.19 \pm 0.40^\circ$ zu sehen.

In der mAKE-Gruppe war die präoperativ Ejektionsfraktion $64.05 \pm 12.43 \%$ und postoperativ $63.06 \pm 8.14 \%$. Der linksventrikuläre enddiastolische Diameter betrug präoperativ 53.08 ± 10.71 mm, postoperativ reduzierte sich dieser auf 50.14 ± 9.34 mm. Ähnlich reduzierte sich der endsystolische Diameter von 33.59 ± 10.28 mm auf 29.22 ± 8.47 mm. Ein Rückgang war ebenfalls in der durchschnittlich gemessenen Mitralklappeninsuffizienz MI von $0.49 \pm 0.53^\circ$ auf $0.19 \pm 0.41^\circ$ zu sehen.

Hinsichtlich dieser Parameter war kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen zu sehen.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung wurden hinsichtlich der Gradienten und Funktion der Klappen abgehoben und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bestimmt.

In der Ross-Gruppe, war die EF bei der Nachuntersuchung $64,17 \pm 6,46 \%$ (Tab. 16), Die postoperative Mitralklappeninsuffizienz war bei 97,5% (n = 39) der Patienten 0 bis 1° und bei einem Patient 1 bis 2° .

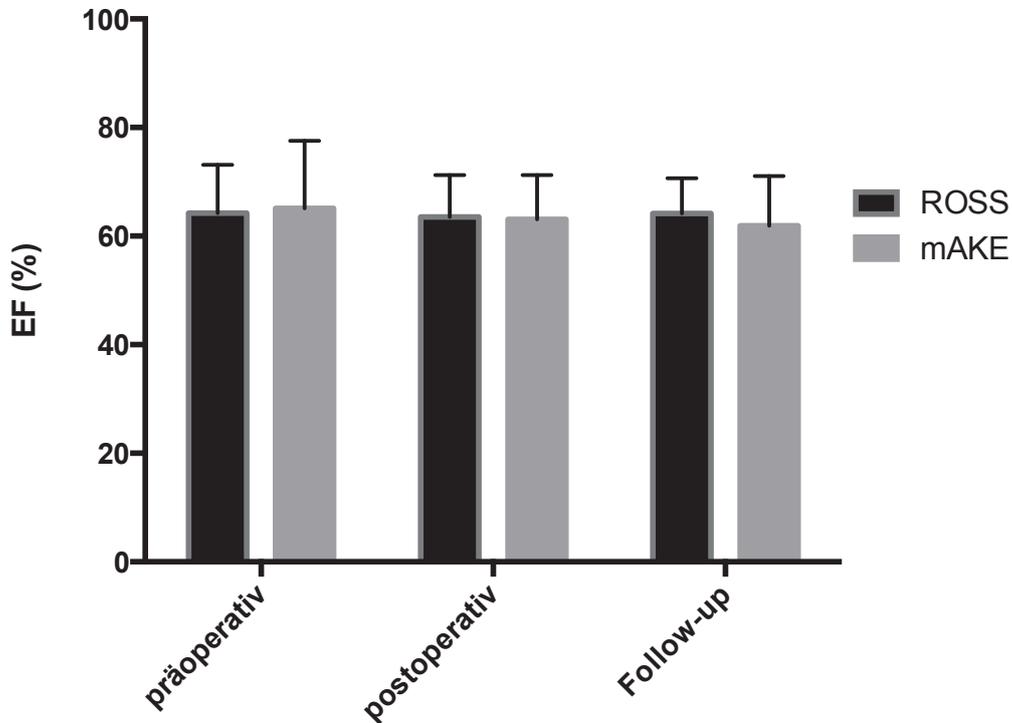
In der mAKE-Gruppe, war die EF bei der Nachuntersuchung $61.88 \pm 8,14 \%$. Die postoperative Mitralklappeninsuffizienz war bei 97,5% (n = 39) der Patienten 0 bis 1° und bei einem Patient 1 bis 2° .

Tabelle 16: Longitudinale Analyse der linksventrikulären Ejektionsfraktion

	präoperativ	postoperativ	Nachuntersuchung
EF Ross in %	64.20 ± 8.89	63.50 ± 7.75	64.17 ± 6.46
EF mAKE in %	64.05 ± 12.43	63.06 ± 8.14	61.88 ± 8.14

Tabelle 16: Die Werte sind als *mean* \pm *SD* dargestellt. P-Werte wurden mittels des Mann-Whitney Tests berechnet.

Diagramm 1: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion präoperativ, postoperativ und bei der letzten Nachuntersuchung der Ross-Gruppe und der mAKE-Gruppe.



Die longitudinale Analyse der linksventrikulären Ejektionsfraktion zeigte keine Veränderung in der Ross Gruppe und eine leichte Abnahme der Ejektionsfraktion in mAKE Gruppe, diese war jedoch nicht signifikant.

3.2.2 Hämodynamik und Klappenfunktion

Die maximalen durchschnittlichen Druckgradienten und Geschwindigkeiten an der Aortenklappe sowie der Pulmonalklappe wurden in beiden Gruppen sowohl postoperativ in Rahmen der Abschlusskontrolle, sowie auch bei der Nachkontrolle bestimmt.

In der Ross-Gruppe war der maximale Druckgradient an der Aortenklappe bei Entlassung 8.38 ± 2.65 mmHg beim *follow up* 7.78 ± 3.52 mmHg, die maximale Blutgeschwindigkeit 1.48 ± 0.31 m/s bei Entlassung, und 1.46 ± 0.34 m/s beim *follow up* (Tab. 17). An der Pulmonalklappe war der maximale Druckgradient bei Entlassung

9.71 ± 5.13 mmHg und beim *follow up* 17.35 ± 12.09 mmHg. Die maximale Geschwindigkeit war bei Entlassung 1.32 ± 0.33 m/s und 1.94 ± 0.79 m/s beim *follow up* (Tab. 20).

In der mAKE-Gruppe war der maximale Druckgradient an der Aortenklappe in der ersten postoperativen Woche 21.74 ± 9.00 mmHg bei der Nachuntersuchung 23.81 ± 8.29 mmHg, die maximale Blutgeschwindigkeit 2.18 ± 0.45 m/s in der ersten postoperativen Woche und 2.35 ± 0.45 m/s bei der Nachuntersuchung.

Die echokardiographischen Kontrollen vor der Entlassung der Patienten ergab ein hämodynamisches Profil über der Aortenklappe (Autograft bzw. mechanische Prothese), welches hochsignifikant bessere Ergebnisse zugunsten der Ross-Operation zeigt ($\Delta p_{max} = 8,38 \pm 2,65$ mmHg vs. $21,74 \pm 9,00$ mmHg, $p < <0,0001$)

Auch in den follow-up Nachuntersuchungen zeigte sich dieses Hämodynamische Ungleichgewicht zugunsten der Autograft-Implantate der Ross-Gruppe ($\Delta p_{max} 7,78 \pm 3,52$ vs. $23,81 \pm 8,29$; $p < 0,0001$). Der longitudinale Vergleich der Aortenklappenimplantate (mechanische Prothese bzw. Autografts) zeigte keine signifikante Veränderung der hämodynamischen Parameter zwischen den Zeitpunkt der Entlassung und dem Follow-up.

Tabelle 17. Maximale Blutflussgeschwindigkeit und Druckgradient an der Aortenklappe postoperativ vor Entlassung und bei der letzten Nachuntersuchung.

	Ross Gruppe Postoperativ	mAKE-Gruppe Postoperativ	p-Wert	Ross-Gruppe follow up	mAKE-Gruppe follow up	p-Wert
Δp_{max} AK	8.38 ± 2.65	21.74 ± 9.00	0.001	7.78 ± 3.52	23.81 ± 8.29	0.001
V_{max} AK	1.48 ± 0.31	2.18 ± 0.45	0.001	1.46 ± 0.34	2.35 ± 0.45	0.001

Tabelle 17: Die Daten wurden als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt, die p-Wert Analyse wurde mittels *Pairwise comparison (Wilcoxon test)* durchgeführt

Von den 40 Patienten die eine Ross-Operation erhalten haben, hatten 72,5 % (n = 29) keine Aortenklappeninsuffizienz am Autograft. Eine leichtgradige Aortenklappeninsuffizienz hatten 22,5 % (n = 9) und eine Mittelgradige

Aortenklappeninsuffizienz hatten zwei Patienten (Tab. 18). Diese war valvulärer Genese durch Verziehung der Klappensegel, die Patienten wurden operiert und der Autograft auf Patientenwunsch durch eine mechanische Klappenprothese ersetzt. Ein signifikanter Unterschied bei der Entwicklung einer Aortenklappeninsuffizienz zwischen den Ross-Patienten mit und ohne Aorta ascendens Ersatz war nicht zu beobachten.

Tabelle 18: Schweregrad der Aorteninsuffizienz bei der letzten Nachuntersuchung

	Patientenanzahl Isoliert Ross	Patientenanzahl Ross + Ascendens	Ross Gruppe
Keine	15	14	29
Leichtgradige	4	5	9
Mittelgradige	1	1	2
Schwere	0	0	0

Die Entwicklung einer Stenose des Autograft in Aortenposition wurde bei keinem Patient aus der Gruppe der Ross-Gruppe beobachtet.

Eine Stenose einer mechanischen Aortenklappenprothese erscheint *prima vista* kaum möglich. Jedoch fanden sich über den Vergleich der Klappenöffnungsfläche der Prothesen und der Körperoberfläche der Patienten ein *Prosthesis-patient mismatch* (PPM) bei 7,5% n = 3 Patienten, was hämodynamisch einer Aortenklappenstenose I° entspricht.

Sieben Patienten zeigten aufgrund eines paravalvulären Lecks eine Aortenklappeninsuffizienz \geq I°. Hiervon entsprach ein Befund, einer Aortenklappeninsuffizienz II° und indizierte damit eine Re-Operation zur erneuten Implantation einer mechanischen Aortenklappenprothese.

Tabelle 19. Dysfunktion der mechanischen Aortenklappenprothesen

mAKE Prothesendysfunktion	Anzahl der Patienten
Paravalvuläre Leckage	17.5% (7)
<i>Prosthesis-patient mismatch</i>	7,5% (3)

Für den Homograaft gibt es nur Messdaten in der Ross Gruppe, in der ein signifikanter Anstieg der Druckgradienten von 9.71 ± 5.13 mmHg postoperativ auf 17.35 ± 12.09 mmHg bei der Nachuntersuchung zu beobachten ist.

Tabelle 20. Maximale Blutflussgeschwindigkeit und Druckgradient an der Pulmonalklappe postoperativ vor Entlassung und bei der letzten Nachuntersuchung.

	Ross Gruppe postoperativ	Ross-Gruppe follow up	p-Wert
Δp_{max} PK	9.71 ± 5.13	17.35 ± 12.09	0.001
V_{max} PK	1.32 ± 0.33	1.94 ± 0.79	0.001

Die Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt, die p-Wert Analyse wurde mittels *Pairwise comparison (Wilcoxon test)* durchgeführt

Der pulmonale Homograaft zeigte bei 5 Patienten eine Insuffizienz, und bei 9 Patienten eine Stenosekomponente.

Ursächlich für die Erhöhung des mittleren Gradienten in unserem Patientenkollektiv waren extrem hohe maximale Gradienten $\Delta p_{max} \geq 30$ mmHg bei 7 Patienten.

Eine Dysfunktion des Homograaft wurde von vielen Arbeitsgruppen beobachtet, wobei als eine Stenose: einem transvalvulärem Gradient von ≥ 20 mmHg, als Dysfunktion: eine Insuffizienz III° und ein transvalvulärer Gradient vom ≥ 40 mmHG definiert wurde (David et al., 2010, Niwaya et al., 1999, Feier et al., 2005, Carr-White et al., 2001).

Von den 7 Patienten, mit einem maximalen Gradienten $\Delta p_{max} \geq 30$ mmHg hatten jedoch nur drei eine klinische Symptomatik.

Einer davon zeigte ein Patient einen maximalen Gradienten von ≥ 40 mmHg und eine klinische Symptomatik die eine Re-Operation mit isoliertem Ersatz der Pulmonalklappe auf Grund von chirurgisch verursachten Konstriktionen am Klappenring indizierte. Bei den anderen zwei konnte die Symptomatik interventionell behandelt werden.

Eine interventioneller Klappenersatz war bei 5% n=2 Patienten nötig. Bei denen wurde die Pulmonalklappenstenose erfolgreich interventionell mit der Implantation einer Melody Klappe behandelt (Pretorius et al., 2008).

Die restlichen 4 Patienten, gaben bei der Befragung hinsichtlich der Lebensqualität keine Einschränkungen an.

Bei der follow-up Untersuchung zeigte sich sowohl bei dem Verlauf der maximalen Geschwindigkeiten (Diagramm 2 und 3) seit der postoperativen Kontrolle, als auch für die Druckgradienten (Diagramm 4 und 5) einen günstigeren hämodynamischen Verlauf für die Homografts > 24mm.

Diagramm 2: Mittlere maximale Blutflussgeschwindigkeit (vmax in m/s) an der Pulmonalklappe postoperativ vor Entlassung nach Klappengröße in mm.

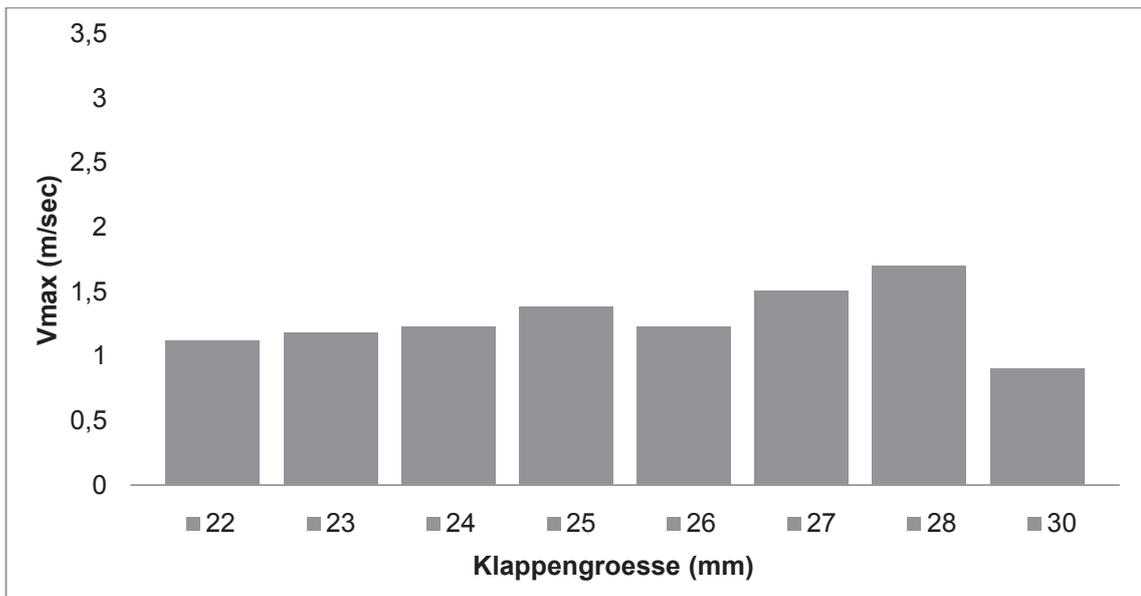
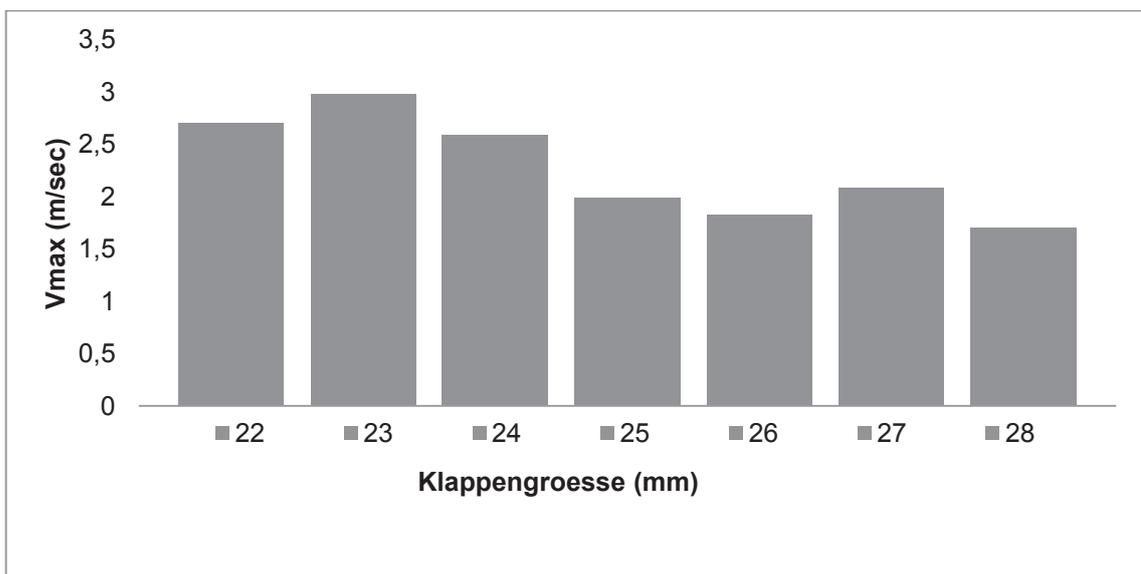


Diagramm 3: Mittlere maximale Blutflussgeschwindigkeit (vmax in m/s) an der Pulmonalklappe bei der letzten Nachuntersuchung und nach Klappengröße in mm.



Bei den Homograft kleiner 25mm ist ein größerer Anstieg der maximalen Geschwindigkeit zu beobachten. Ähnlich zur maximalen Geschwindigkeit verhalten sich auch die maximalen Druckgradienten. Diagramme 4 und 5 zeigen den maximalen mittleren Druckgradient am Homograft nach Klappengröße eingeteilt.

Diagramm 4: Mittlerer maximaler Druckgradient (ΔP_{max} in mmHg) an der Pulmonalklappe postoperativ vor Entlassung nach Klappengröße in mm.

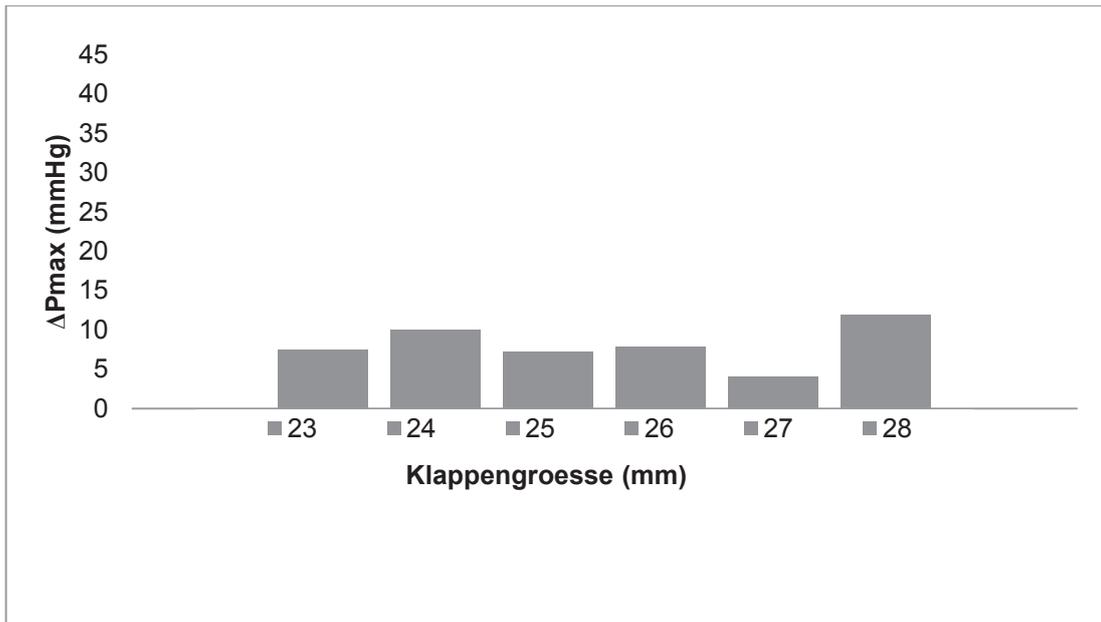
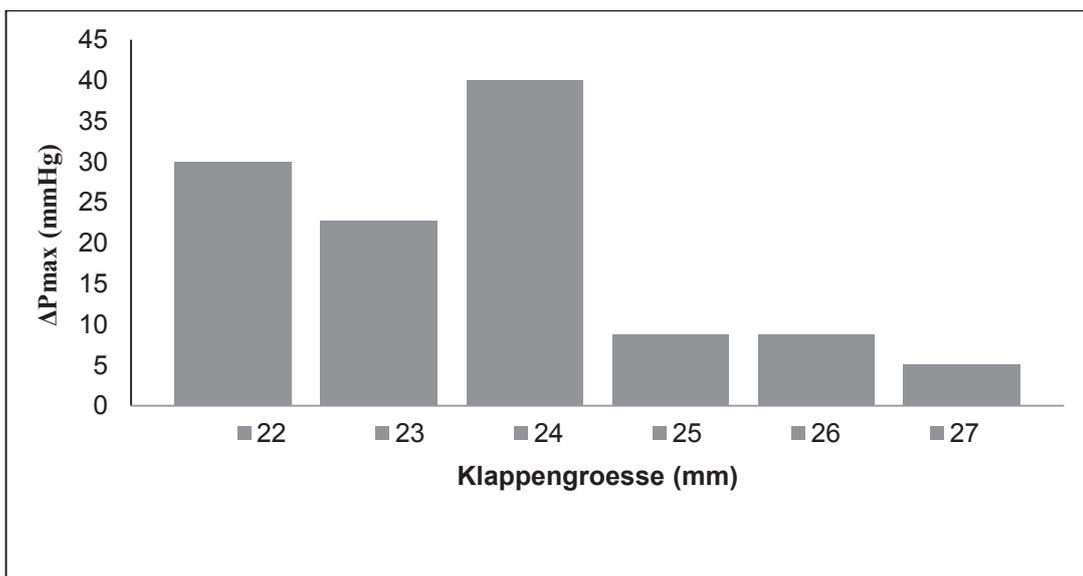


Diagramm 5: Mittlerer maximaler Druckgradient (ΔP_{max} in mmHg) an der Pulmonalklappe bei der letzten Nachuntersuchung und nach Klappengröße in mm.



3.3 Einflüsse der Parameter auf den Erhalt der Klappenfunktion

In einer univariaten und multivariaten Regressionsanalyse wurde ermittelt, welche Risikofaktoren jeweils einen Einfluss auf die Entwicklung einer Klappendysfunktion haben. Zunächst interessierte die Frage welche Parameter die Entwicklung einer Pulmonalklappenstenose beeinflussen. Hier wurde hinsichtlich des Einflusses des Patientengeschlechts, einer Voroperation am Herz, einer aktiven Endokarditis, Vorhofflimmerns, einer Aortenklappeninsuffizienz als prädominantes Aortenklappenvitium, des Homograft Herstellers, des simultanen Ersatzes der Aorta und der Entwicklung einer postoperativen Aortenektasie auf die Entwicklung einer Homograftstenose analysiert.

Eine statistische Signifikanz für die Entwicklung einer Homograftstenose zeigte sich nur in der univariaten Analyse für Patienten die an der Aortenklappe voroperiert waren ($p=0.045$) und solche, die eine Endokarditis hatten ($p=0.001$).

Tabelle 21. Risikofaktorenanalyse für die Entwicklung einer Homograftstenose

Variable	p-Wert
Univariate Analyse	
Geschlecht	0.979
An der AK Voroperiert	0.045
Aortenklappenendokarditis	0.001
Vorhofflimmern	0.806
AI als prädominantes Vitium	0.671
Homograft Typ	0.206
Ascendensersatz	0.711
Multivariate Analyse	
Geschlecht	0.762
An der AK Voroperiert	0.871
NYHA Klasse	0.399
Aortenklappenendokarditis	0.134
AI als prädominantes Vitium	0.921
Homograft Typ	0.969
Ascendensersatz	0.462
Postoperative Aortenektasie	0.850

Risikofaktoren die eine späte Autograft Insuffizienz beeinflussen, haben wir ebenfalls mittels univariater und multivariater Analyse statistisch untersucht. Eine statistische Signifikanz zeigte sich für Patienten die am Herz voroperiert waren ($p=0.035$) und die, die anamnestisch eine Endokarditis hatten ($p=0.001$).

Tabelle 22. Ergebnisse der Risikofaktorenanalyse für die Entwicklung einer Autograftinsuffizienz.

Variable	p-Wert
Univariate Analyse	
Geschlecht	0.353
An der AK Voroperiert	0.035
Synkope in der Voranamnese	0.811
Aortenklappenendokarditis	0.001
COPD	0.802
Arterieller Hypertonus	0.713
Diabetes	0.153
Vorhofflimmern	0.962
Aortenklappenstenose	0.855
AI als prädominantes Vitium	0.889
Ascendensersatz	0.990
Postoperative Schrittmacherimplantation	0.714
Multivariate Analyse	
AI als prädominantes Vitium	0.075

3.4 Postoperative Komplikationen

Während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes und der ersten 30 postoperativen Tage, wurden die 2 Gruppen auch hinsichtlich der postoperativen Komplikationen verglichen (Tab. 23).

Wir fanden in der Gruppe der mAKE-Patienten eine höhere Rate an blutungsbedingten Revisionen als in der Ross-Gruppe (2 vs. 4; $p = 0,39$). Dies war mit anzunehmender Wahrscheinlichkeit durch die deutlich früher beginnende und effektive Antikoagulation in der mAKE-Gruppe bedingt.

Frühpostoperative neurologische Ereignisse oder Kreislaufversagen fanden sich in keiner der beiden Gruppen.

Die Indikation zur postoperativen Schrittmacherimplantation bei AV-Block III° war ebenfalls in beiden Gruppen trotz des Wurzelersatzes bei der Ross-Operation vergleichbar, in der Ross Gruppe bei 10% ($n = 4$) der Fall, in der Gruppe der Patienten mit mechanischen Klappenersatz bei 12,5% ($n = 5$) nötig ($p = 0.72$). Dies ist mitunter darauf zurückzuführen, dass bei stark verkalkten bikuspiden Aortenklappen die Lokalisation des AV-Knotens schwer bestimmbar ist. Die Ross Gruppe zeigt zu 47,5 %

(n = 19) eine bicuspid angelegte Klappe, dagegen die mAKE Gruppe nur einen Prozentsatz von 35% (n = 14) (p = 0.25).

Ein akutes postoperatives Nierenversagen hatten 5 Patienten aus der Ross Gruppe und 2 Patienten aus der mAKE-Gruppe, dies konnte jedoch bei allen Patienten medikamentös und ohne Dialyse erfolgreich behandelt werden (5 vs. 2; p = 0.23).

Was kardiologische und neurologische Komplikationen betrifft (MACCE), gab es in beiden Gruppen jeweils einen Patienten mit einem isolierten Troponinanstieg im Verlauf, jedoch waren diese ohne Intervention rückläufig. In Beiden Gruppen gab es keine intra- und postoperativen Herzinfarkte, trotz der aufwändigen Koronarreimplantation bei der Ross-Operation.

In der mAKE-Gruppe hatten 15% (n = 6) einen Apoplex erlitten, davon hatten 5 einen linkshemisphärischen Infarkt In der Ross-Gruppe gab es bis zum *follow up* Zeitpunkt keine neurologische Komplikationen (p = 0.01).

Ein Tod kardialer Ursache ist nur bei 5% (n = 2) der Patienten nach mechanischem Klappenersatz vorgekommen (p = 0.15).

Die follow-up Nachevaluation demonstrierte eine signifikant geringere Anzahl an Ereignissen entsprechend dem MACCE – Konzept in der Ross-Gruppe, zu den schweren Komplikationen zählen Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall. (Ross Gruppe 1 vs. 9 in der mAKE Gruppe; p = 0.0068).

Bei der Indikation zur erneuten Operation, kam es in der Ross Gruppe bei zwei Patienten vor, dass die Aortenklappe eine valvuläre Dysmorphie entwickelte und durch eine mechanische Klappe ersetzt werden musste. Die Entwicklung einer Aortenklappenstenose wurde bei keinem Patient aus der Gruppe der Ross Gruppe beobachtet.

Bei den Patienten nach mechanischem Klappenersatz hatten zum follow up Zeitpunkt 17,5% (n = 7) eine Insuffizienz aufgrund einer paravalvulären Leckage, davon ein Patient eine operationsbedürftige Insuffizienz II°. Retrospektiv wurde über die Klappenöffnungsfläche der Prothesen und die Körperoberfläche der Patienten ein *Prosthesis-patient mismatch* (PPM) bei 7,5% (n = 3) Patienten festgestellt.

In der Gruppe der Patienten nach Ross-Operation musste bei einer Patientin bei hochgradiger Homografitinsuffizienz dieser ersetzt werden. Desweiteren war bei zwei

Patienten, bei hochgradiger Homograft Stenose ein interventioneller Pulmonalklappenersatz mittels Melody Klappe nötig (p = 0.15).

Zu den Marcumarassoziierten Komplikationen bei den Patienten mit mechanischem Klappenersatz, zählten außerdem bei einer Patientin noch eine transfusionspflichtige Hypermenorrhö. Bei einem Patienten kam es zur thromboembolischer Komplikation bei nicht ausreichender Antikoagulation mit Embolisation der A. lienalis.

Zum follow up Zeitpunkt ergab sich eine Letalität von 5 % (n = 2) in der mAKE-Gruppe (p = 0.15). Beide Patienten sind an kardialer Ursache verstorben, der erste 2 Monate nach der Operation und der zweite 13 Monate nach Operation. Es waren jeweils ein Mann und eine Frau.

Tabelle 23. Postoperative Komplikationen

	Ross Gruppe	mAKE	p-Wert
Apoplex	0	15% (6)	0.01
Hypermenorrhö	0	2.5% (1)	0.31
Rethorakotomie	5% (2)	10% (4)	0.39
SM-Implantation	10% (4)	12.5% (5)	0.72
Akutes Nierenversagen	12.5% (5)	5% (2)	0.23
Intervention an de PK	7.5%(3)	0	0.07
Indikation zur Re-AKE	5% (2)	2.5% (1)	0.55
Verstorben	0	5% (2)	0.15

Tab. 23 : Angabe in % und als Patientenanzahl n in Klammern. Die p-Wert Analyse wurde mittels χ^2 test durchgeführt, Signifikant ist ein p Wert ≤ 0.05

3.5 Erfassung der Lebensqualität EQ-5D-3L

Der Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität, konnte mit 39 von den 40 Patienten aus der Ross-Gruppe und bei 37 von 40 aus der mAKE-Gruppe durchgegangen werden, aus letzterer Gruppe waren 2 verstorben.

Zuerst wurden die Patienten gebeten anzugeben welcher der drei Aussagen Ihren heutigen Gesundheitszustand in Bezug auf fünf Bereiche am besten beschreibt und anschließend eine Einschätzung des heutigen Gesundheitszustands durch den Patienten selbst in einer Prozentangabe.

3.5.1 Beweglichkeit/Mobilität

Zur Antwort standen 3 Aussagen:

1. Ich habe keine Probleme herumzugehen
2. Ich habe einige Probleme herumzugehen
3. Ich bin ans Bett gebunden

Keine Probleme herumzugehen gaben 82,05% (n = 32) der Patienten nach Ross-Operation und 75,67% (n = 28) der Patienten nach mechanischem Klappenersatz an, einige Probleme herumzugehen gaben entsprechend 17,94% (n = 7) der Patienten der ersten Gruppe und 24,32% (n = 9) der zweiten an. Ans Bett gebunden war kein Patient aus beiden Gruppen (Tab. 24).

Tabelle 24: Anzahl der drei möglichen Antworten zur Beweglichkeit/Mobilität

	Ross Gruppe	mAKE
Keine Probleme herumzugehen	82.05% (32)	75.67% (28)
Einige Probleme herumzugehen	17.94% (7)	24.32% (9)
Ans Bett gebunden	0% (0)	0% (0)

3.5.2 Für sich selbst sorgen

Zur Antwort standen 3 Aussagen:

1. Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen
2. Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen
3. Ich bin nicht in der Lage mich selbst zu waschen oder anzuziehen

Keine Probleme für sich selbst zu sorgen gaben 100% (n = 39) der Patienten nach Ross-Operation und 97,29% (n = 36) der Patienten nach mechanischem Klappenersatz an, einige Probleme, sich selbst zu waschen oder sich anzuziehen gab keiner aus den beiden Gruppen an. Nicht in der Lage sich selbst zu waschen oder anzuziehen war ein Patient (2,7%) nach mechanischem Klappenersatz (Tab. 25).

Tabelle 25: Angabe in der Lage zu sein für sich selbst zu sorgen

Für sich selbst zu sorgen:	Ross Gruppe	mAKE
Keine Probleme	100% (39)	97.29% (36)
Einige Probleme	0% (0)	0% (0)
Nicht in der Lage	0% (0)	2.70% (1)

3.5.3 Alltägliche Tätigkeiten

(z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

Zur Antwort standen 3 Aussagen:

1. Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
2. Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
3. Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

Keine Probleme ihren alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen gaben 79,48% (n = 31) der Patienten nach Ross-Operation und 51,35% (n = 19) der Patienten nach mechanischem Klappenersatz an, einige Probleme ihren alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen, gaben 17,94% (n = 7) aus der ersten Gruppe und 43,24% (n = 16) der Patienten aus der

zweiten Gruppe an. Nicht in der Lage seinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen gaben ein Patient 2,56% nach Ross-Operation und 5,40% (n=2) der Patienten nach mechanischem Klappenersatz an (Tab. 26).

Tabelle 26: Angabe zum nachgehen alltäglichen Tätigkeiten

Nachgehen alltäglicher Tätigkeiten:	Ross Gruppe	mAKE
Keine Probleme	79.48% (31)	51.35% (19)
Einige Probleme	17.94% (7)	43.24% (16)
Nicht in der Lage	2.56% (1)	5.40% (2)

3.5.4 Schmerzen / Körperliche Beschwerden

Zur Antwort standen 3 Aussagen:

1. Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
2. Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
3. Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

Keine Schmerzen oder körperliche Beschwerden zu haben gaben 89,74% (n = 35) der Patienten nach Ross-Operation und 97,29% (n =36) der Patienten nach mechanischem Klappenersatz an, mäßige Schmerzen oder körperliche Beschwerden zu haben, gaben entsprechend 10,25% (n = 4) der Patienten der ersten Gruppe und 2,70% (n = 1) der zweiten an. Extreme Schmerzen oder Beschwerden zu haben gab kein Patient aus beiden Gruppen an (Tab. 27).

Tabelle 27: Angabe zu Schmerzen oder körperlichen Beschwerden

Schmerzen oder Beschwerden	Ross Gruppe	mAKE
keine	89.74% (35)	97.29% (36)
mäßige	10.25% (4)	2.70% (1)
extreme	0% (0)	0% (0)

3.5.5 Angst / Niedergeschlagenheit

Zur Antwort standen 3 Aussagen:

1. Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
2. Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
3. Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

Nicht ängstlich oder deprimiert zu sein gaben 82,05% (n = 32) der Patienten nach Ross-Operation und 62.16% (n = 23) der Patienten nach mechanischem Klappenersatz an, mäßig ängstlich oder deprimiert zu sein, gaben 17,94% (n = 8) aus der ersten Gruppe und 27,02% (n =10) der Patienten aus der zweiten Gruppe an. Extrem ängstlich oder deprimiert zu sein gaben 10,81% (n = 4) Patienten, nur nach mechanischem Klappenersatz an (Tab. 28).

Tabelle 28: Angabe zu Ängstlichkeit oder Depression

Schmerzen oder Beschwerden	Ross Gruppe	mAKE
keine	82.05% (32)	62.16% (23)
mäßige	17.94% (7)	27.02% (10)
extreme	0% (0)	10.81% (4)

3.5.6 TTO Score

Die Antworten (1 bis 3) aus diesen fünf vorhergehenden Fragen ergibt für jeden Patienten eine fünfstellige Kombination. Diese entspricht einem Landesbezogenen Gesundheitsscore TTO Score von 0 bis 1, wobei 0 der schlechteste und 1 der beste Gesundheitszustand.

Die Auswertung ergab für die Ross Gruppe eine TTO Score von $0,96 \pm 0,09$ und für die mAKE Gruppe einen TTO Score von $0,9 \pm 0,17$. Damit hatten die Patienten der Ross Gruppe einen leicht höheren Gesundheitsscore und mit einer kleineren Standardabweichung, jedoch war dieser Unterschied nicht statistisch relevant ($p=0,07$) (Tab. 29) (Diagramm 6).

Diagramm 6: TTO Score

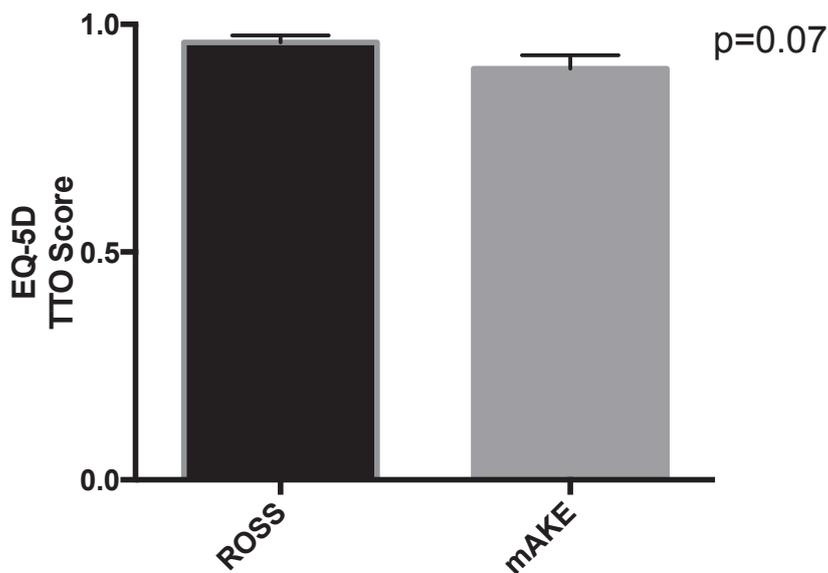


Diagramm 6: Die Gaussche Verteilung wurde mit dem D'Agostino & Pearson Omnibus Normalität test ($p<0.05$) geprüft. P-Werte mittels Mann-Whitney unpaired t-test ermittelt. Daten wurden als mean \pm SEM präsentiert.

Tabelle 29: Durchschnittlicher TTO Score

	Nach Ross OP	Nach mAKE	p-Wert
TTO Score	0.96 ± 0.09	0.91 ± 0.17	0.07

3.5.7 Heutiger Gesundheitszustand

Um eine Einschätzung, wie gut oder wie schlecht der Gesundheitszustand der Patienten ist haben wir eine Skala ähnlich einem Thermometer. Der best denkbare Gesundheitszustand ist mit eine „100“ gekennzeichnet, der schlechteste mit „0“

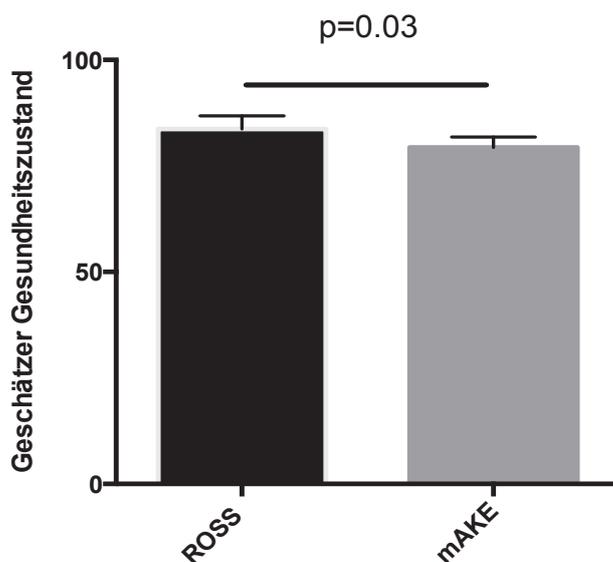
Die Patienten sollten angeben wo sie ihren heutigen Gesundheitszustand in Bezug auf diese Eckpunkte sehen.

Es zeigte sich, dass die durchschnittliche Gesundheitsempfindung der Patienten aus der Ross Gruppe mit 85.38 ± 16.46 signifikant höher ist ($p = 0.03$) als die durchschnittliche Gesundheitsempfindung der Patienten aus der mAKE Gruppe mit 79.46 ± 15.23 (Tab. 30).

Tabelle 30: Durchschnittliche Gesundheitsempfindung auf eine 100er Skala

	Nach Ross OP	Nach mAKE	p-Wert
Allgemeinzustand	85.38 ± 16.46	79.46 ± 15.23	$p = 0.03$

Diagramm 7: Vergleich des durchschnittlichen Allgemeinzustandes und Standardabweichung der zwei Vergleichsgruppen



Um die Ergebnisse Graphisch darstellen zu können, wurden diese in 4 Untergruppen zusammengefasst (Diagramm 8).

1. Gruppe: Heutiger Allgemeinzustand zwischen 0 und 40
2. Gruppe: Heutiger Allgemeinzustand zwischen 41 und 60
3. Gruppe: Heutiger Allgemeinzustand zwischen 61 und 80
4. Gruppe: Heutiger Allgemeinzustand zwischen 81 und 100

Einen Allgemeinzustand zwischen 81 und 100 gaben 71,79% (n = 28) der Patienten nach Ross-Operation sowie 45,94% (n = 17) der Patienten nach mechanischem Klappenersatz an. Einen Allgemeinzustand zwischen 61 und 80 gaben 20,51% (n = 8) der Patienten der ersten Gruppe und 40,54% (n = 15) aus der zweiten an. Zwischen 41 und 60 schätzten sich 5,12% (n = 2) der Patienten die eine Ross-Operation erhalten hatten und 10,81% (n = 4) nach mechanischem Klappenersatz ein. In der Gruppe mit dem niedrigsten Gesundheitszustand sind 2,56% (n = 1) der Patienten nach Ross-Operation und 1 Patient nach mechanischem Klappenersatz.

Diagramm 8: Verteilung der Patienten der zwei Vergleichsgruppen auf der Scala des geschätzten Gesundheitsstands

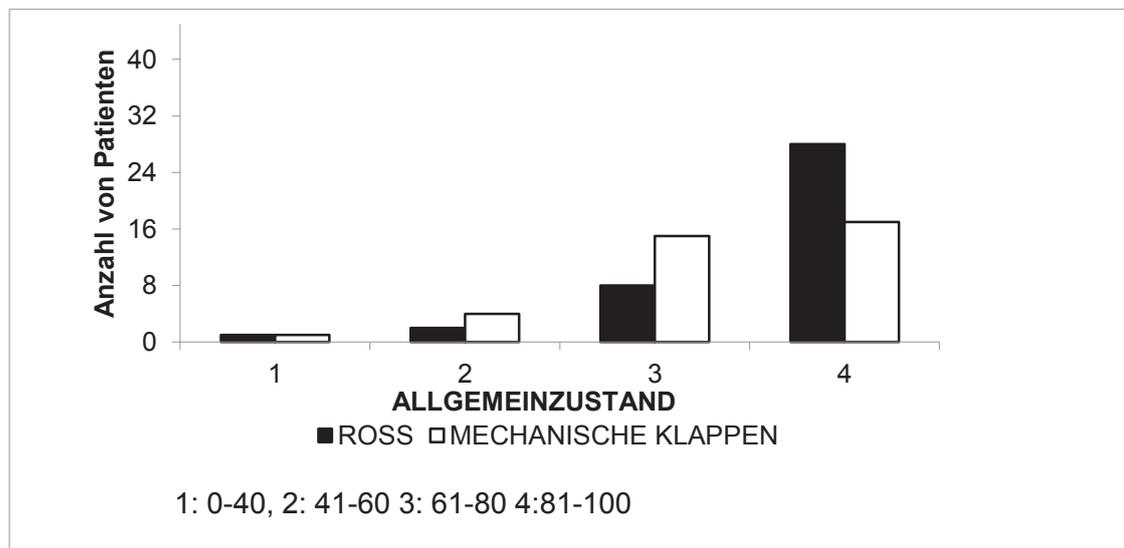


Diagramm 8: Anzahl der Patienten der zwei Gruppen in vier Unterkategorien.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden in einer retrospektiven Analyse im Zeitraum von 08/2008 bis 02/2014 Patientendaten erhoben, die bei operationspflichtigem Aortenklappenitium überwiegend mit führender Stenose entweder mittels der Ross-Operation oder einem mechanischen Aortenklappenersatz behandelt worden sind. Unter Berücksichtigung der Strukturgleichheit wurde eine *matched-pair* Analyse durchgeführt. Diese ergab für den oben genannten Zeitraum 40 vergleichbare Patientenpaare, die somit das zu analysierende Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit darstellen.

Die Ross-Operation wurde aufgrund der besseren Reproduzierbarkeit in Wurzelersatz-Technik angewandt (Stelzer and Elkins, 1987, Conklin and Reardon, 2001, Takkenberg et al., 2009). Dabei wird der pulmonale Autograft mit der umgebenden Pulmonalarterie präpariert und in die Aorta als klappentragendes Konduit implantiert. Damit werden die Klappentaschen in ihrer anatomischen Stellung nicht verändert. Anders als bei der subkoronaren Technik wird der Autograft nicht durch die umgebende Aortenwand abgestützt (Sievers et al., 2010a).

Im Deutsch-Holländischen Ross Register konnte belegt werden, dass das Risiko eines Autograftversagens deutlich höher ist, wenn keine zusätzlichen chirurgischen Maßnahmen zur Stabilisierung der Neoaortenwurzel vorgenommen wurden. Durch Anwendung verschiedener Reinforcement-Techniken können vergleichbare Ergebnisse wie mit der Subkoronar-Technik erreicht werden (Charitos et al., 2009).

Deshalb wurde in dem vorliegenden Ross-Kollektiv neben der proximalen Verstärkung der Neoaortenwurzel auch großzügig die Indikation zum Ersatz der Aorta ascendens, bei einem Diameter > 40mm, durch eine Dacron-Prothese gestellt und somit die Stabilisierung des neuen sinotubulären Übergangs gewährleistet. (David et al., 1996, Brown et al., 2010b).

Die Ergebnisse aus der Literatur konnten in der vorliegenden Arbeit - mit der Einschränkung eines kurzen Follow-up - bisher bestätigt werden. Es musste kein Patient/in aufgrund einer Neoaortenwurzeldilatation reoperiert werden. Aber auch bei Vorliegen dieser seltenen, jedoch gefürchteten Komplikation nach Ross-Operation mit

dem Wurzelersatzverfahren - zumeist ohne durchgeführtes *Reinforcement* - kann das *principle of a living valve* mit Anwendung der David-Prozedur erhalten werden (Liebrich et al., 2014). Aus der analysierten Arbeit fand sich bei 2 Patienten der Ross-Gruppe eine strukturelle Degeneration der Neoaortenklappe mit einhergehender signifikanter Regurgitation, so dass ein Aortenklapperersatz indiziert war. Dieser wurde in beiden Fällen auf expliziten Patientenwunsch mittels eines mechanischen Herzklappenersatzes behandelt. Dennoch bleibt - in der Annahme, dass die Taschenklappe der Pulmonalklappe bei der initialen Operation morphologisch intakt waren - unklar weshalb die Neoaortenklappe nach kurzer Zeit bei 2 Patienten degeneriert war. Eine mögliche Ursache könnte die Verwendung von Gewebekleber zum Abdichten der proximalen Nahtreihe gewesen sein, dessen zytotoxischen Eigenschaften in der Literatur beschrieben sind (Dimitrakakis et al., 2011, LeMaire et al., 2002). Auf eine weitere Applikation desselben wurde seitdem verzichtet.

Ein weiterer Aspekt der Ross-Operation ist die notwendige Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes mittels eines pulmonalen Homografts und dem damit einhergehenden potentiellen Risiko einer Degeneration respektive Reoperation. Im untersuchten Patientenkollektiv trat am Homograft in der postoperativen echokardiographischen Untersuchung ein durchschnittlicher maximaler Druckgradient von 9.71 ± 5.13 mmHg auf, dieser stieg bei den durchgeführten Nachuntersuchungen auf $17,35 \pm 12.09$ mmHg an. Ein ähnliches hämodynamisches Verhalten mit einem Anstieg der Druckgradienten - zumeist in den ersten 12 Monaten nach der Ross-Operation - und Ausbildung eines stabilen Plateaus der Druckgradienten im weiteren Verlauf wurde von mehreren anderen Arbeitsgruppen beobachtet (Weimar et al., 2013, Raanani et al., 2000, da Costa et al., 2009, Schmidtke et al., 2007, Mokhles et al., 2014, Feier et al., 2005). Dies hat jedoch weder eine Auswirkung auf die Lebensqualität noch auf das langfristige Überleben der Patienten (Elkins et al., 2008, Klieverik et al., 2007, Yacoub et al., 2006, Mokhles et al., 2012, Carr-White et al., 2001, Elkins, 1999, Kouchoukos et al., 2004, Kalfa et al., 2011).

Mehrere Arbeitsgruppen haben den dilatierte Aortenklappenannulus > 26 mm, die präoperative Aortenklappeninsuffizienz und das Vorliegen einer bikuspiden Aortenklappe als Prädiktoren für ein Autograftversagen bestimmen können (Mokhles et al., 2012, Elkins et al., 2008, Ryan et al., 2011, Sievers et al., 2015, Weimar et al., 2014, da Costa et al., 2009, David et al., 2010). Ein generelles Risiko für die Entwicklung

eines Autograftversagens in Bezug auf die postulierten Risikofaktoren konnte in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht bestätigen werden.

Die untersuchte Ross-Gruppe zeigte nicht nur eine geringere perioperative Gesamtkomplikationsrate, sondern auch eine geringere Dauer der Intubation und Beatmung ($p = 0,254$), was sich auch in einer signifikant kürzeren Krankenhausverweildauer wieder fand ($11,65 \pm 3,75$ Tage versus $14,55 \pm 4,35$ Tage; $p = 0,002$).

In der Patientengruppe mit mechanischem Aortenklappenersatz fand sich eine höhere Rate an Rethorakotomien aufgrund perioperativer Nachblutungen als in der Ross-Gruppe (2 versus 4 Patienten; $p = 0,39$).

Frühpostoperative neurologische Ereignisse oder Kreislaufversagen fanden sich in keiner der beiden Gruppen.

In den durchgeführten Nachuntersuchungen fand sich eine signifikant geringere Anzahl an MACCE - Ereignissen in der Ross-Gruppe, dies ist im Wesentlichen durch die höhere Anzahl von Schlaganfällen in der Patientengruppe, die mit einem mechanischen Aortenklappenersatz behandelt wurden bedingt (6 in mAKE-Gruppe versus 0 in der Ross-Gruppe Patienten; $p < 0,0001$). Dies entspricht der Erfahrung, dass Patienten mit einer mechanischen Aortenklappenprothese in doppelter Hinsicht einem Schlaganfallrisiko besonders exponiert sind (Sievers et al., 2010b, Swinkels et al., 2015). Selbst eine lückenlose und effektive Antikoagulation kann das Risiko der Thrombenbildung, die durch die Implantation der Klappenprothese als Fremdkörper ohne Endothelummantelung entstanden ist nicht völlig ausschließen. Andererseits birgt die therapeutische Antikoagulation vorzugsweise mit Vitamin K-Antagonisten das Risiko einer überschießenden Gerinnungshemmung und damit die Basis hämorrhagischer Schlaganfälle. Das Potential dieses unerwünschten Therapieeffektes ist bereits in der frühpostoperativen Phase als Ursache postoperativer Nachblutungen beschrieben worden (Swinkels et al., 2015). Die Mortalität betrug in der Gruppe der Ross Gruppe 0%, in der Gruppe nach mechanischen Klappenersatz 4,8% $n=2$ ($p = 0.15$).

Die echokardiographischen Kontrollen vor der Entlassung der Patienten ergab ein hämodynamisches Profil über der Aortenklappe (Autograft bzw. mechanischer Aortenklappenersatz), welches hochsignifikant bessere Ergebnisse zugunsten der Ross-

Operation zeigte (Δp_{\max} $8,38 \pm 2,65$ mmHg versus $21,74 \pm 9,00$ mmHg, $p < 0,0001$). Auch in den Nachuntersuchungen zeigte sich dieses hämodynamische Ungleichgewicht zugunsten der Ross-Gruppe (Δp_{\max} $7,78 \pm 3,52$ versus $23,81 \pm 8,29$; $p < 0,0001$). Der longitudinale Vergleich der Aortenklappenimplantate (Autograft bzw. mechanischer Aortenklappenersatz) zeigte keine signifikanten Veränderungen den hämodynamischen Parametern zwischen dem Zeitpunkt der Entlassung und der Nachuntersuchungen. Der ermittelte Druckgradient über den mechanischen Klappenprothesen entsprach den Angaben der Klappenhersteller (Jazayeri et al., 2003). Durch die Tendenz, in der klinischen Praxis eher zu einem *undersizing* der Aortenklappenprothesen gegenüber dem nativen Anulus zu neigen, ergibt sich das Risiko eines *prosthesis-patient mismatch (PPM)* (David, 2013). Dieses hat gerade bei kleineren Aortenklappenprothesen einen sehr negativen Effekt auf die Hämodynamik. Einem solchen *undersizing* werden sowohl eine höhere Mortalität (Tasca et al., 2006), sowie eine geringere Reduktion der linksventrikulären Masse (Tasca et al., 2005) und eine sekundären Mitralklappeninsuffizienz zugeschrieben (Angeloni et al., 2012). In der vorliegenden Arbeit fand sich über den Vergleich der Klappenprothesenöffnungsfläche und der Körperoberfläche des Patienten ein *ppm* bei 3 Patienten. Die Arbeitsgruppe von (Naidoo et al., 2014) beschreibt, dass die Zunahme des Klappendurchmessers um 1mm, einer Reduktion des maximalen Druckgradienten um 2.92 mmHg entspricht. Dieser Zusammenhang unterstreicht die Bedeutung des in dieser Arbeit gefundenen hämodynamischen Vorteils der Patienten der Ross-Gruppe.

Sieben Patienten zeigten aufgrund einer paravalvulären Leckage eine Aortenklappeninsuffizienz \geq I°. Hiervon entsprach ein Befund einer Aortenklappeninsuffizienz II° und indizierte damit eine Reoperation mit erneuter Implantation einer mechanischen Aortenklappenprothese.

Mit der Weiterentwicklung der Operationstechniken und dem Anstieg der Überlebensrate nach größeren chirurgischen Eingriffen in den letzten Jahren, hat das Bedürfnis zur Abklärung der postoperativen Lebensqualität der Patienten deutlich zugenommen (van Geldorp et al., 2013, Beckmann et al., 2012, Aicher et al., 2011, Notzold et al., 2001).

Daher wurde in der follow-up Untersuchung die Lebensqualität anhand des EQ5D – testes sowohl mithilfe des deutschen TTO-Auswertungssets als auch anhand der assoziierten Visuellen Analog Scala (VAS) evaluiert (Hinz et al., 2014).

Das deutsche TTO-Evaluationsset ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der beschriebenen Lebensqualität der interviewten Patienten ($p = 0,07$).

Anhand der Visuellen Analogskala konnte ein Empfinden einer höheren Lebensqualität mit Signifikanz ($p = 0,03$) in der Ross-Gruppe gefunden werden.

Dies entspricht den Ergebnissen der Gruppen von (Notzold et al., 2001, Aicher et al., 2011, Schmidtke et al., 2001) welche leicht bessere Ergebnisse für die Patienten nach Ross-Operation zeigten.

Insbesondere bezüglich der Angaben zur Angst und Depression, schnitt die Gruppe der Patienten nach Ross-Operation in diesen Gruppen zwar besser, aber nicht statistisch signifikant ab. Die Patienten nach mechanischen Klappenersatz werden durch die Klappengeräusche wie auch (Golczyk et al., 2010, Blome-Eberwein et al., 1996) zeigte, die Blutabnahmen sowie die Arbeits- und Lebenseinschränkungen durch das Blutungsrisiko ständig an Ihrer Erkrankung erinnert. Dies könnte die Psychologie der Patienten negativ beeinflussen (Aicher et al., 2011).

5. Schlussfolgerungen

In der vorliegenden *matched - pair* Analyse mit einer übersichtlichen Patientenzahl in beiden Studiengruppen konnte gezeigt werden, dass die Ross-Operation hinsichtlich Hämodynamik, nicht erforderlicher Antikoagulation mittels Phenprocoumonderivaten und damit einhergehender Komplikationen sowie der Lebensqualität gegenüber dem mechanischen Aortenklappenersatz signifikant bessere Ergebnisse liefert. Allerdings bleibt abzuwarten, inwiefern sich die beschriebenen Nachteile der mechanischen Aortenklappenprothesen im Zuge des Einsatzes neuartiger Antikoagulantien/Antikoagulationsmonitoring und neuerer Prothesendesigns ändern wird. Weiter wurde in den aktuellen Leitlinien der nordamerikanischen herzchirurgischen Fachgesellschaft die Ross-Operation lediglich mit einer Klasse IIC Empfehlung versehen. Das kritischste Argument gegen das Autograft-Verfahren stellt sicherlich dessen Komplexität dar, wobei die postulierte Nicht-Reproduzierbarkeit der Methode durch exzellente Ergebnisse mehrerer erfahrener Zentren und des Deutsch-Niederländischen Ross-Registers konterkariert wird. Deshalb stellt die Ross-Operation nach Meinung der Autoren entgegen der aktuell veröffentlichten Leitlinien gerade für junge/mittel-alte Patienten ein interessantes Therapiekonzept bei Erkrankung der Aortenklappe dar.

6. Literatur- und Quellenverzeichnis

- AICHER, D., HOLZ, A., FELDNER, S., KOLLNER, V. & SCHAFERS, H. J. 2011. Quality of life after aortic valve surgery: replacement versus reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 142, e19-24.
- ALAVI, S. H. & KHERADVAR, A. 2015. A Hybrid Tissue-Engineered Heart Valve. *Ann Thorac Surg*, 99, 2183-7.
- ALJASSIM, O., SVENSSON, G., PERROTTA, S., JEPPSSON, A. & BECH-HANSEN, O. 2011. Dilatation of the pulmonary autograft and native aorta after the Ross procedure: a comprehensive echocardiographic study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 142, 634-40, 640.e1.
- ANDREAS, M., WIEDEMANN, D., SEEBACHER, G., RATH, C., AREF, T., ROSENHEK, R., HEINZE, G., EIGENBAUER, E., SIMON, P., RUETZLER, K., HIESMAYR, J. M., MORITZ, A., LAUFER, G. & KOCHER, A. 2014. The Ross procedure offers excellent survival compared with mechanical aortic valve replacement in a real-world setting. *Eur J Cardiothorac Surg*, 46, 409-13; discussion 413-4.
- ANGELONI, E., MELINA, G., PIBAROT, P., BENEDETTO, U., REFICE, S., CIAVARELLA, G. M., ROSCITANO, A., SINATRA, R. & PEPPER, J. R. 2012. Impact of prosthesis-patient mismatch on the regression of secondary mitral regurgitation after isolated aortic valve replacement with a bioprosthetic valve in patients with severe aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*, 5, 36-42.
- BACH, D. S., SAKWA, M. P., GOLDBACH, M., PETRACEK, M. R., EMERY, R. W. & MOHR, F. W. 2002. Hemodynamics and early clinical performance of the St. Jude Medical Regent mechanical aortic valve. *Ann Thorac Surg*, 74, 2003-9; discussion 2009.
- BECKMANN, A., HAMM, C., FIGULLA, H. R., CREMER, J., KUCK, K. H., LANGE, R., ZAHN, R., SACK, S., SCHULER, G. C., WALTHER, T., BEYERSDORF, F., BOHM, M., HEUSCH, G., FUNKAT, A. K., MEINERTZ, T., NEUMANN, T., PAPOUTSIS, K., SCHNEIDER, S., WELZ, A. & MOHR, F. W. 2012. The German Aortic Valve Registry (GARY): a nationwide registry for patients undergoing invasive therapy for severe aortic valve stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg*, 60, 319-25.
- BENTALL, H. & DE BONO, A. 1968. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax*, 23, 338-9.
- BLOME-EBERWEIN, S. A., MROWINSKI, D., HOFMEISTER, J. & HETZER, R. 1996. Impact of mechanical heart valve prosthesis sound on patients' quality of life. *Ann Thorac Surg*, 61, 594-602.
- BOTHA, C. A. 2005. The Ross operation: utilization of the patient's own pulmonary valve as a replacement device for the diseased aortic valve. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 3, 1017-26.
- BROWN, J. M., O'BRIEN, S. M., WU, C., SIKORA, J. A., GRIFFITH, B. P. & GAMMIE, J. S. 2009. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 137, 82-90.
- BROWN, J. W., ELKINS, R. C., CLARKE, D. R., TWEDDELL, J. S., HUDDLESTON, C. B., DOTY, J. R., FEHRENBACHER, J. W. & TAKKENBERG, J. J. 2010a. Performance of the CryoValve SG human decellularized pulmonary valve in 342 patients relative to the conventional CryoValve at a mean follow-up of four years. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 139, 339-48.

- BROWN, J. W., RUZMETOV, M., SHAHRIARI, A., RODEFELD, M. D., TURRENTINE, M. W. & MAHOMED, Y. 2011. The Ross full root replacement in adults with bicuspid aortic valve disease. *J Heart Valve Dis*, 20, 332-9; discussion 340.
- BROWN, J. W., RUZMETOV, M., SHAHRIARI, A. P., RODEFELD, M. D., MAHOMED, Y. & TURRENTINE, M. W. 2010b. Modification of the Ross aortic valve replacement to prevent late autograft dilatation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 37, 1002-7.
- CABROL, C., CABROL, A., GUIRAUDON, G. & BERTRAND, M. 1966. [Treatment of aortic insufficiency by means of aortic annuloplasty]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 59, 1305-12.
- CARR-WHITE, G. S., AFOKE, A., BIRKS, E. J., HUGHES, S., O'HALLORAN, A., GLENNEN, S., EDWARDS, S., EASTWOOD, M. & YACOUB, M. H. 2000. Aortic root characteristics of human pulmonary autografts. *Circulation*, 102, lii15-21.
- CARR-WHITE, G. S., KILNER, P. J., HON, J. K., RUTLEDGE, T., EDWARDS, S., BURMAN, E. D., PENNELL, D. J. & YACOUB, M. H. 2001. Incidence, location, pathology, and significance of pulmonary homograft stenosis after the Ross operation. *Circulation*, 104, 116-20.
- CARREL, T., SCHWERZMANN, M., ECKSTEIN, F., AYMARD, T. & KADNER, A. 2008. Preliminary results following reinforcement of the pulmonary autograft to prevent dilatation after the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 136, 472-5.
- CHARITOS, E. I., HANKE, T., STIERLE, U., ROBINSON, D. R., BOGERS, A. J., HEMMER, W., BECHTEL, M., MISFELD, M., GORSKI, A., BOEHM, J. O., REIN, J. G., BOTHA, C. A., LANGE, R., HOERER, J., MORITZ, A., WAHLERS, T., FRANKE, U. F., BREUER, M., FERRARI-KUEHNE, K., HETZER, R., HUEBLER, M., ZIEMER, G., TAKKENBERG, J. J. & SIEVERS, H. H. 2009. Autograft reinforcement to preserve autograft function after the ross procedure: a report from the german-dutch ross registry. *Circulation*, 120, S146-54.
- CHARITOS, E. I., TAKKENBERG, J. J., HANKE, T., GORSKI, A., BOTHA, C., FRANKE, U., DODGE-KHATAMI, A., HOERER, J., LANGE, R., MORITZ, A., FERRARI-KUEHNE, K., HETZER, R., HUEBLER, M., BOGERS, A. J., STIERLE, U., SIEVERS, H. H. & HEMMER, W. 2012. Reoperations on the pulmonary autograft and pulmonary homograft after the Ross procedure: An update on the German Dutch Ross Registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 144, 813-21; discussion 821-3.
- CHEN, C., RODRIGUEZ, L., GUERRERO, J. L., MARSHALL, S., LEVINE, R. A., WEYMAN, A. E. & THOMAS, J. D. 1991. Noninvasive estimation of the instantaneous first derivative of left ventricular pressure using continuous-wave Doppler echocardiography. *Circulation*, 83, 2101-10.
- CHEUNG, D. Y., DUAN, B. & BUTCHER, J. T. 2015. Current progress in tissue engineering of heart valves: multiscale problems, multiscale solutions. *Expert Opin Biol Ther*, 15, 1155-72.
- CHIKWE, J., KAMATH, A. & STELZER, P. 2011. Ross procedure. *Multimed Man Cardiothorac Surg*, 2011, mmcts.2009.004176.
- CONKLIN, L. D. & REARDON, M. J. 2001. Technical aspects of the Ross procedure. *Tex Heart Inst J*, 28, 186-9.
- DA COSTA, F. D., SANTOS, L. R., COLLATUSO, C., MATSUDA, C. N., LOPES, S. A., CAUDURO, S., RODERJAN, J. G. & INGHAM, E. 2009. Thirteen years' experience with the Ross Operation. *J Heart Valve Dis*, 18, 84-94.
- DAVID, T. E. 2013. Surgical treatment of aortic valve disease. *Nat Rev Cardiol*, 10, 375-86.
- DAVID, T. E., FEINDEL, C. M., DAVID, C. M. & MANLHIOT, C. 2014. A quarter of a century of experience with aortic valve-sparing operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148, 872-9; discussion 879-80.
- DAVID, T. E., OMRAN, A., WEBB, G., RAKOWSKI, H., ARMSTRONG, S. & SUN, Z. 1996. Geometric mismatch of the aortic and pulmonary roots causes aortic insufficiency after the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 112, 1231-7; discussion 1237-9.

- DAVID, T. E., WOO, A., ARMSTRONG, S. & MAGANTI, M. 2010. When is the Ross operation a good option to treat aortic valve disease? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 139, 68-73; discussion 73-5.
- DIMITRAKAKIS, G., PODILA, S. R., O'KEEFE, P. A. & KULATILAKE, N. E. 2011. Biological glue: a word of careful assessment! *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 13, 244-5.
- ELKINS, R. C. 1999. The Ross operation: a 12-year experience. *Ann Thorac Surg*, 68, S14-8.
- ELKINS, R. C., DAWSON, P. E., GOLDSTEIN, S., WALSH, S. P. & BLACK, K. S. 2001. Decellularized human valve allografts. *Ann Thorac Surg*, 71, S428-32.
- ELKINS, R. C., THOMPSON, D. M., LANE, M. M., ELKINS, C. C. & PEYTON, M. D. 2008. Ross operation: 16-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 136, 623-30, 630.e1-5.
- FAGGIANO, P., ANTONINI-CANTERIN, F., RIBICHINI, F., D'ALOIA, A., FERRERO, V., CERVESATO, E., PAVAN, D., BURELLI, C. & NICOLOSI, G. 2000. Pulmonary artery hypertension in adult patients with symptomatic valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*, 85, 204-8.
- FEIER, H., COLLART, F., GHEZ, O., RIBERI, A., CAUS, T., KREITMANN, B. & METRAS, D. 2005. Risk factors, dynamics, and cutoff values for homograft stenosis after the Ross procedure. *Ann Thorac Surg*, 79, 1669-75; discussion 1675.
- FRATER, R. W. 1986. Aortic valve insufficiency due to aortic dilatation: correction by sinus rim adjustment. *Circulation*, 74, 1136-42.
- GOLCZYK, K., KOMPIS, M., ENGLBERGER, L., CARREL, T. P. & STALDER, M. 2010. Heart valve sound of various mechanical composite grafts, and the impact on patients' quality of life. *J Heart Valve Dis*, 19, 228-32.
- HAMMERMEISTER, K., SETHI, G. K., HENDERSON, W. G., GROVER, F. L., OPRIAN, C. & RAHIMTOOLA, S. H. 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, 1152-8.
- HINZ, A., KOHLMANN, T., STOBEL-RICHTER, Y., ZENGER, M. & BRAHLER, E. 2014. The quality of life questionnaire EQ-5D-5L: psychometric properties and normative values for the general German population. *Qual Life Res*, 23, 443-7.
- IUNG, B. & RODES-CABAU, J. 2014. The optimal management of anti-thrombotic therapy after valve replacement: certainties and uncertainties. *Eur Heart J*, 35, 2942-9.
- JASHARI, R., GOFFIN, Y., VANDERKELEN, A., VAN HOECK, B., DU VERGER, A., FAN, Y., HOLOVSKA, V. & BRAHY, O. 2010. European homograft bank: twenty years of cardiovascular tissue banking and collaboration with transplant coordination in Europe. *Transplant Proc*, 42, 183-9.
- JAZAYERI, S., GOMEZ, M. C., TATOU, E., ECARNOT, A., SALEH, M., BOUCHOT, O., RENAUD, C., BRENOT, R. & DAVID, M. 2003. Clinical experience and Doppler echocardiographic assessment of the first one hundred ATS AP (advanced performance) prosthetic valve in the aortic position. *J Heart Valve Dis*, 12, 628-34; discussion 634.
- JUTHIER, F., BANFI, C., VINCENTELLI, A., ENNEZAT, P. V., LE TOURNEAU, T., PINCON, C. & PRAT, A. 2010. Modified Ross operation with reinforcement of the pulmonary autograft: Six-year results. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 139, 1420-3.
- KALFA, D., FEIER, H., LOUNDOU, A., FRAISSE, A., MACE, L., METRAS, D. & KREITMANN, B. 2011. Cryopreserved homograft in the Ross procedure: outcomes and prognostic factors. *J Heart Valve Dis*, 20, 571-81.
- KLIEVERIK, L. M., TAKKENBERG, J. J., BEKKERS, J. A., ROOS-HESELINK, J. W., WITSENBURG, M. & BOGERS, A. J. 2007. The Ross operation: a Trojan horse? *Eur Heart J*, 28, 1993-2000.
- KOUCHOUKOS, N. T., MASETTI, P., NICKERSON, N. J., CASTNER, C. F., SHANNON, W. D. & DAVILA-ROMAN, V. G. 2004. The Ross procedure: long-term clinical and echocardiographic follow-up. *Ann Thorac Surg*, 78, 773-81; discussion 773-81.
- LEMAIRE, S. A., SCHMITTLING, Z. C., COSELLI, J. S., UNДАР, A., DEADY, B. A., CLUBB, F. J., JR. & FRASER, C. D., JR. 2002. BioGlue surgical adhesive impairs aortic growth and causes anastomotic strictures. *Ann Thorac Surg*, 73, 1500-5; discussion 1506.

- LIEBRICH, M., WEIMAR, T., TZANAVAROS, I., ROSER, D., DOLL, K. N. & HEMMER, W. B. 2014. The David Procedure for Salvage of a Failing Autograft After the Ross Operation. *Ann Thorac Surg*.
- LUCIANI, G. B. & MAZZUCCO, A. 2006. Aortic root disease after the Ross procedure. *Curr Opin Cardiol*, 21, 555-60.
- LUND, O., NIELSEN, S. L., ARILDSEN, H., ILKJAER, L. B. & PILEGAARD, H. K. 2000. Standard aortic St. Jude valve at 18 years: performance profile and determinants of outcome. *Ann Thorac Surg*, 69, 1459-65.
- MOKHLES, M. M., KORTKE, H., STIERLE, U., WAGNER, O., CHARITOS, E. I., BOGERS, A. J., GUMMERT, J., SIEVERS, H. H. & TAKKENBERG, J. J. 2011. Survival comparison of the Ross procedure and mechanical valve replacement with optimal self-management anticoagulation therapy: propensity-matched cohort study. *Circulation*, 123, 31-8.
- MOKHLES, M. M., RAJESWARAN, J., BEKKERS, J. A., BORSBOOM, G. J., ROOS-HESELINK, J. W., STEYERBERG, E. W., BOGERS, A. J., TAKKENBERG, J. J. & BLACKSTONE, E. H. 2014. Capturing echocardiographic allograft valve function over time after allograft aortic valve or root replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148, 1921-1928.e3.
- MOKHLES, M. M., RIZOPOULOS, D., ANDRINOPOULOU, E. R., BEKKERS, J. A., ROOS-HESELINK, J. W., LESAFFRE, E., BOGERS, A. J. & TAKKENBERG, J. J. 2012. Autograft and pulmonary allograft performance in the second post-operative decade after the Ross procedure: insights from the Rotterdam Prospective Cohort Study. *Eur Heart J*, 33, 2213-24.
- MOSTELLER, R. D. 1987. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*, 317, 1098.
- NAIDOO, R., PEARSE, B., TESAR, P. J., YAP, S. A., BARNETT, A. G. & FAYERS, T. 2014. Long-term outcomes following Medtronic Open Pivot valved conduit. *J Heart Valve Dis*, 23, 105-11.
- NISHIMURA, R. A., OTTO, C. M., BONOW, R. O., CARABELLO, B. A., ERWIN, J. P., 3RD, GUYTON, R. A., O'GARA, P. T., RUIZ, C. E., SKUBAS, N. J., SORAJJA, P., SUNDT, T. M., 3RD, THOMAS, J. D., ANDERSON, J. L., HALPERIN, J. L., ALBERT, N. M., BOZKURT, B., BRINDIS, R. G., CREAGER, M. A., CURTIS, L. H., DEMETS, D., GUYTON, R. A., HOCHMAN, J. S., KOVACS, R. J., OHMAN, E. M., PRESSLER, S. J., SELLKE, F. W., SHEN, W. K., STEVENSON, W. G. & YANCY, C. W. 2014. 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 Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148, e1-e132.
- NIWAYA, K., KNOTT-CRAIG, C. J., LANE, M. M., CHANDRASEKAREN, K., OVERHOLT, E. D. & ELKINS, R. C. 1999. Cryopreserved homograft valves in the pulmonary position: risk analysis for intermediate-term failure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 117, 141-6; discussion 46-7.
- NOTZOLD, A., HUPPE, M., SCHMIDTKE, C., BLOMER, P., UHLIG, T. & SIEVERS, H. H. 2001. Quality of life in aortic valve replacement: pulmonary autografts versus mechanical prostheses. *J Am Coll Cardiol*, 37, 1963-6.
- OTTO, C. M., BURWASH, I. G., LEGGET, M. E., MUNT, B. I., FUJIOKA, M., HEALY, N. L., KRAFT, C. D., MIYAKE-HULL, C. Y. & SCHWAEGLER, R. G. 1997. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*, 95, 2262-70.
- OTTO, C. M., KUUSISTO, J., REICHENBACH, D. D., GOWN, A. M. & O'BRIEN, K. D. 1994. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*, 90, 844-53.
- OURY, J. H., MACKEY, S. K. & DURAN, C. M. 1999. Critical analysis of the Ross procedure: do its problems justify wider application? *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 11, 55-61.
- PELLIKKA, P. A., SARANO, M. E., NISHIMURA, R. A., MALOUF, J. F., BAILEY, K. R., SCOTT, C. G., BARNES, M. E. & TAJIK, A. J. 2005. Outcome of 622 adults with asymptomatic,

- hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*, 111, 3290-5.
- PRASONGSUKARN, K., JAMIESON, W. R. & LICHTENSTEIN, S. V. 2005. Performance of bioprostheses and mechanical prostheses in age group 61-70 years. *J Heart Valve Dis*, 14, 501-8, 510-1; discussion 509.
- PRETORIUS, V., JONES, A., TAYLOR, D., COE, Y. & ROSS, D. B. 2008. Percutaneous valved stent repair of a failed homograft: implications for the Ross procedure. *Can J Cardiol*, 24, e54-5.
- RAANANI, E., YAU, T. M., DAVID, T. E., DELLGREN, G., SONNENBERG, B. D. & OMRAN, A. 2000. Risk factors for late pulmonary homograft stenosis after the Ross procedure. *Ann Thorac Surg*, 70, 1953-7.
- RAJA, S. G., BENEDETTO, U. & AMRANI, M. 2013. Aortic valve replacement through J-shaped partial upper sternotomy. *J Thorac Dis*, 5 Suppl 6, S662-8.
- REECE, T. B., WELKE, K. F., O'BRIEN, S., GRAU-SEPULVEDA, M. V., GROVER, F. L. & GAMMIE, J. S. 2014. Rethinking the ross procedure in adults. *Ann Thorac Surg*, 97, 175-81.
- RICHARDS, A. M., NICHOLLS, M. G., IKRAM, H., HAMILTON, E. J. & RICHARDS, R. D. 1984. Syncope in aortic valvular stenosis. *Lancet*, 2, 1113-6.
- ROGER, V. L. & TAJIK, A. J. 1993. Progression of aortic stenosis in adults: new insights provided by Doppler echocardiography. *J Heart Valve Dis*, 2, 114-8.
- ROSS, D. N. 1962. Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet*, 2, 487.
- RUEL, M., KULIK, A., LAM, B. K., RUBENS, F. D., HENDRY, P. J., MASTERS, R. G., BEDARD, P. & MESANA, T. G. 2005. Long-term outcomes of valve replacement with modern prostheses in young adults. *Eur J Cardiothorac Surg*, 27, 425-33; discussion 433.
- RYAN, W. H., PRINCE, S. L., CULICA, D. & HERBERT, M. A. 2011. The Ross procedure performed for aortic insufficiency is associated with increased autograft reoperation. *Ann Thorac Surg*, 91, 64-9; discussion 69-70.
- SANTINI, F., CASALI, G., VISCARDI, F., FAVARO, A., LUCIANI, G. B., PENTIRICCI, S., LUSINI, M., ROSSI, A. & MAZZUCCO, A. 2002. The CarboMedics prosthetic heart valve: experience with 1,084 implants. *J Heart Valve Dis*, 11, 121-6; discussion 27.
- SCHMIDTKE, C., DAHMEN, G., GRAF, B. & SIEVERS, H. H. 2007. Pulmonary homograft muscle reduction to reduce the risk of homograft stenosis in the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 133, 190-5.
- SCHMIDTKE, C., HUPPE, M., BERNDT, S., NOTZOLD, A. & SIEVERS, H. H. 2001. [Quality of life after aortic valve replacement. Self-management or conventional anticoagulation therapy after mechanical valve replacement plus pulmonary autograft]. *Z Kardiol*, 90, 860-6.
- SIEVERS, H. H. 2002. [Status of aortic valve reconstruction and Ross operation in aortic valve diseases]. *Herz*, 27, 435-44.
- SIEVERS, H. H., STIERLE, U., CHARITOS, E. I., HANKE, T., GORSKI, A., MISFELD, M. & BECHTEL, M. 2010a. Fourteen years' experience with 501 subcoronary Ross procedures: surgical details and results. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 140, 816-22, 822.e1-5.
- SIEVERS, H. H., STIERLE, U., CHARITOS, E. I., HANKE, T., MISFELD, M., MATTHIAS BECHTEL, J. F., GORSKI, A., FRANKE, U. F., GRAF, B., ROBINSON, D. R., BOGERS, A. J., DODGE-KHATAMI, A., BOEHM, J. O., REIN, J. G., BOTHA, C. A., LANGE, R., HOERER, J., MORITZ, A., WAHLERS, T., BREUER, M., FERRARI-KUEHNE, K., HETZER, R., HUEBLER, M., ZIEMER, G., TAKKENBERG, J. J. & HEMMER, W. 2010b. Major adverse cardiac and cerebrovascular events after the Ross procedure: a report from the German-Dutch Ross Registry. *Circulation*, 122, S216-23.
- SIEVERS, H. H., STIERLE, U., CHARITOS, E. I., TAKKENBERG, J. J., HORER, J., LANGE, R., FRANKE, U., ALBERT, M., GORSKI, A., LEYH, R. G., RISO, A., SACHWEH, J., MORITZ, A., HETZER, R. & HEMMER, W. 2015. A multicentre evaluation of the autograft procedure for young

- patients undergoing aortic valve replacement: update on the German Ross Registrydagger. *Eur J Cardiothorac Surg*.
- SLIWA, K., CARRINGTON, M., MAYOSI, B. M., ZIGIRIADIS, E., MVUNGI, R. & STEWART, S. 2010. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban African adults: insights from the heart of Soweto study. *Eur Heart J*, 31, 719-27.
- SMEDIRA, N. G., BLACKSTONE, E. H., ROSELLI, E. E., LAFFEY, C. C. & COSGROVE, D. M. 2006. Are allografts the biologic valve of choice for aortic valve replacement in nonelderly patients? Comparison of explantation for structural valve deterioration of allograft and pericardial prostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 131, 558-564.e4.
- STELZER, P. & ELKINS, R. C. 1987. Pulmonary autograft: an American experience. *J Card Surg*, 2, 429-33.
- STELZER, P., JONES, D. J. & ELKINS, R. C. 1989. Aortic root replacement with pulmonary autograft. *Circulation*, 80, lii209-13.
- STELZER, P., WEINRAUCH, S. & TRANBAUGH, R. F. 1998. Ten years of experience with the modified Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 115, 1091-100.
- STEWART, B. F., SISCOVICK, D., LIND, B. K., GARDIN, J. M., GOTTDIENER, J. S., SMITH, V. E., KITZMAN, D. W. & OTTO, C. M. 1997. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*, 29, 630-4.
- SWINKELS, B. M., DE MOL, B. A., KELDER, J. C., VERMEULEN, F. E. & TEN BERG, J. M. 2015. Long-term bleeding events after mechanical aortic valve replacement in patients under the age of 60. *Neth Heart J*, 23, 111-5.
- TAKKENBERG, J. J., KLIEVERIK, L. M., SCHOOF, P. H., VAN SUYLEN, R. J., VAN HERWERDEN, L. A., ZONDERVAN, P. E., ROOS-HESELINK, J. W., EIJKEMANS, M. J., YACOUB, M. H. & BOGERS, A. J. 2009. The Ross procedure: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 119, 222-8.
- TASCA, G., BRUNELLI, F., CIRILLO, M., DALLATOMBA, M., MHAGNA, Z., TROISE, G. & QUAINI, E. 2005. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on left ventricular mass regression following aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*, 79, 505-10.
- TASCA, G., MHAGNA, Z., PEROTTI, S., CENTURINI, P. B., SABATINI, T., AMADUCCI, A., BRUNELLI, F., CIRILLO, M., DALLA TOMBA, M., QUAINI, E., TROISE, G. & PIBAROT, P. 2006. Impact of prosthesis-patient mismatch on cardiac events and midterm mortality after aortic valve replacement in patients with pure aortic stenosis. *Circulation*, 113, 570-6.
- THADEN, J. J., NKOMO, V. T. & ENRIQUEZ-SARANO, M. 2014. The global burden of aortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*, 56, 565-71.
- UNGERLEIDER, R. M., OOTAKI, Y., SHEN, I. & WELKE, K. F. 2010. Modified Ross procedure to prevent autograft dilatation. *Ann Thorac Surg*, 90, 1035-7; discussion 1037.
- UYSAL, F., BOSTAN, O. M., SIGNAK, I. S., SEMIZEL, E. & CIL, E. 2013. Evaluation of subvalvular aortic stenosis in children: a 16-year single-center experience. *Pediatr Cardiol*, 34, 1409-14.
- VAHANIAN, A. & IUNG, B. 2012. The new ESC/EACTS guidelines on the management of valvular heart disease. *Arch Cardiovasc Dis*, 105, 465-7.
- VAN GELDORP, M. W., ERIC JAMIESON, W. R., KAPPETEIN, A. P., YE, J., FRADET, G. J., EIJKEMANS, M. J., GRUNKEMEIER, G. L., BOGERS, A. J. & TAKKENBERG, J. J. 2009. Patient outcome after aortic valve replacement with a mechanical or biological prosthesis: weighing lifetime anticoagulant-related event risk against reoperation risk. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 137, 881-6, 886e1-5.
- VAN GELDORP, M. W., HEUVELMAN, H. J., KAPPETEIN, A. P., BUSSCHBACH, J. J., TAKKENBERG, J. J. & BOGERS, A. J. 2013. The effect of aortic valve replacement on quality of life in symptomatic patients with severe aortic stenosis. *Neth Heart J*, 21, 28-35.
- VARADARAJAN, P., PATEL, R., TURK, R., KAMATH, A. R., SAMPATH, U., KHANDHAR, S. & PAI, R. G. 2013. Etiology impacts survival in patients with severe aortic regurgitation: results from a cohort of 756 patients. *J Heart Valve Dis*, 22, 42-9.

- WALTHER, T., FALK, V., LANGEBARTELS, G., KRUGER, M., BERNHARDT, U., DIEGELER, A., GUMMERT, J., AUTSCHBACH, R. & MOHR, F. W. 1999. Prospectively randomized evaluation of stentless versus conventional biological aortic valves: impact on early regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 100, 116-10.
- WEIMAR, T., CHARITOS, E. I., LIEBRICH, M., ROSER, D., TZANAVAROS, I., DOLL, N. & HEMMER, W. B. 2014. Quo vadis pulmonary autograft--the ross procedure in its second decade: a single-center experience in 645 patients. *Ann Thorac Surg*, 97, 167-74.
- WEIMAR, T., ROSER, D., LIEBRICH, M., HORKE, A., DOLL, N. & HEMMER, W. B. 2013. Strategies for biological heart valve replacement: stentless xenografts fail to evolve into an alternative pulmonary valve substitute in a Ross procedure. *Biotechnol J*, 8, 345-51.
- WILSON, W. M., GRIGG, L. E., GORELIK, A. & SKILLINGTON, P. 2014. Long term follow-up after aortic valve replacement (Ross procedure): echocardiographic determinants of ventricular recovery. *Heart Lung Circ*, 23, 132-43.
- YACOUB, M. H. & COHN, L. H. 2004a. Novel approaches to cardiac valve repair: from structure to function: Part I. *Circulation*, 109, 942-50.
- YACOUB, M. H. & COHN, L. H. 2004b. Novel approaches to cardiac valve repair: from structure to function: Part II. *Circulation*, 109, 1064-72.
- YACOUB, M. H., EL-HAMAMSY, I., SIEVERS, H. H., CARABELLO, B. A., BONOW, R. O., STELZER, P., DA COSTA, F. D., SCHAFERS, H. J., SKILLINGTON, P., CHARITOS, E. I., LUCIANI, G. B. & TAKKENBERG, J. J. 2014. Under-use of the Ross operation--a lost opportunity. *Lancet*, 384, 559-60.
- YACOUB, M. H., KLIEVERIK, L. M., MELINA, G., EDWARDS, S. E., SARATHCHANDRA, P., BOGERS, A. J., SQUARCIA, U., SANI, G., VAN HERWERDEN, L. A. & TAKKENBERG, J. J. 2006. An evaluation of the Ross operation in adults. *J Heart Valve Dis*, 15, 531-9.

7. Anhang



Gesundheitsfragebogen
Deutsche Version für Deutschland
(German version for Germany)

Germany (German) © 1995 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

Beweglichkeit/Mobilität

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe einige Probleme herumzugehen
- Ich bin ans Bett gebunden

Für sich selbst sorgen

- Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen
- Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

Alltägliche Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

Schmerzen/Körperliche Beschwerden

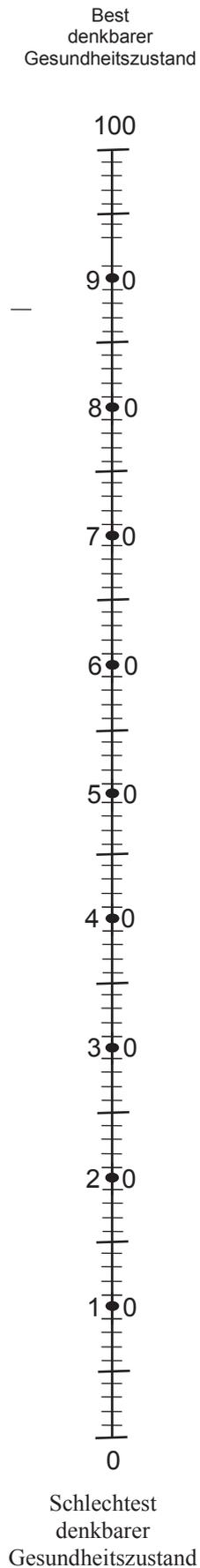
- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

Angst/Niedergeschlagenheit

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

Um Sie bei der Einschätzung, wie gut oder wie schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, zu unterstützen, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Der best denkbare Gesundheitszustand ist mit einer "100" gekennzeichnet, der schlechteste mit "0". Wir möchten Sie nun bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach Ihr persönlicher Gesundheitszustand heute ist. Bitte verbinden Sie dazu den untenstehenden Kasten mit dem Punkt auf der Skala, der Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten wiedergibt.

**Ihr heutiger
Gesundheitszustand**



8. Lebenslauf

Studium:

- 05.2000 **Abitur**
An der Deutschen Schule Thessaloniki
- 10.2000 - 10.2007 **Studium an der Humanmedizin**
An der Georg-August-Universität Göttingen

Klinische Erfahrung:

- 12.2015 - 06.2016 **Tätigkeit als Assistenzarzt in der Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie**
Evangelisches Klinikum Niederrhein Herzzentrum Duisburg
- 08.2008 - 10.2015 **Tätigkeit als Assistenzarzt in der Abteilung für Kardiovaskuläre Chirurgie**
Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-Universität-Düsseldorf
- 11.2006 - 01. 2007 **Tätigkeit in der Abteilung für Anästhesie (PJ)**
Universitätskrankenhaus der Aristoteles Universität Thessaloniki
- 06.2006 - 11.2006 **Tätigkeit in der Abteilung für Innere Medizin (PJ)**
Universitätskrankenhaus der Aristoteles Universität Thessaloniki
- 02.2006 - 06.2006 **Tätigkeit in der Abteilung für THG-Chirurgie (PJ)**
Universitätsklinikum der Georg-August-Universität Göttingen

Publikationen:

Blehm, A., K. Smiris, P. Schurr and A. Lichtenberg. "Transapical Aortic Valve Implantation after Ascending Aortic Endovascular Repair." Eur J Cardiothorac Surg 41, no. 5 (2012): 1206.

Blehm, A., K. Smiris, P. Schurr and A. Lichtenberg. "Rescue Operation after Ascending Thoracic Endovascular Aortic Repair in a Patient with Thrombosis of the Left Main Coronary Ostium." Eur J Cardiothorac Surg 44, no. 1 (2013): 178-9.

Greulich, S., W. J. Chen, B. Maxhera, L. J. Rijzewijk, R. W. van der Meer, J. T. Jonker, H. Mueller, D. H. de Wiza, R. R. Floerke, K. Smiris, H. J. Lamb, A. de Roos, J. J. Bax, J. A. Romijn, J. W. Smit, P. Akhyari, A. Lichtenberg, J. Eckel, M. Diamant and D. M. Ouwens. "Cardioprotective Properties of Omentin-1 in Type 2 Diabetes: Evidence from Clinical and in Vitro Studies." PLoS One 8, no. 3 (2013): e59697.

Greulich, S., B. Maxhera, G. Vandenplas, D. H. de Wiza, K. Smiris, H. Mueller, J. Heinrichs, M. Blumensatt, C. Cuvelier, P. Akhyari, J. B. Ruige, D. M. Ouwens and J. Eckel. "Secretory Products from Epicardial Adipose Tissue of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Induce Cardiomyocyte Dysfunction." Circulation 126, no. 19 (2012): 2324-34.

9. Danksagung

Die Dissertation wurde an der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt.

Hiermit möchte ich allen danken, die am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren.

Mein ganz besonderer Dank geht an meinen Betreuer, Dr. med. A. Blehm, dem von der ersten Stunde an kein Weg zu weit und keine Erläuterung auch noch so komplexer Fragestellungen zuviel gewesen ist. Der mir sowohl während der Datenauswertung als auch beim späteren Niederschreiben der Studienergebnisse immer und jederzeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat.

Ein weiterer besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. A. Lichtenberg, insbesondere für die Bereitstellung des Themas und ein jeweils blitzschnelles Korrekturlesen der vorgelegten Manuskripte.

Insbesondere möchte ich auf diesem offiziellen Weg meinem Vater, dem diese Doktorarbeit gewidmet ist danken, er hat mir eine Universitätsausbildung in Deutschland ermöglicht. Er und meine Verlobte Maria haben mir jederzeit und in jeder Hinsicht zur Seite gestanden und mich nicht zuletzt fortlaufend ermuntert, diese Doktorarbeit fertigzustellen.

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

09.10.2015, Konstantinos Smiris