

**AUS DER KLINIK FÜR THORAX- UND HERZ-GEFÄßCHIRURGIE**

**Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar**

**Direktor: PROF. DR. HANS-JOACHIM SCHÄFERS**

# **Früh- und Langzeitergebnisse von Patienten mit Re-Operation der Aortenwurzel**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

**der Medizinischen Fakultät**

**der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2018

vorgelegt von:

Lars Heubner

geb. am: 28.07.1990 in Dresden

Tag der Promotion:

Dekan: Prof. Dr. M.D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H.J. Schäfers

2. Berichterstatter:

---

# Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aortokoronarer Bypass
ACE-Hemmer	Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer
AT1-Antagonist	Angiotensin-Rezeptorblocker
AWE	Aortenwurzelersatz
ARR	Aortic Root Re-Operation
AV	Aortoventrikulär
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
EF	Ejektionsfraktion
FS	engl. fractional shortening = teilweise Verkürzung
Gruppe I	Re-Wurzelersatz
Gruppe II	Wurzelersatz als Re-Operation
HR	engl. Hazard Ratio = Verhältnis zweier Ausfallraten
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
KHK	Koronare Herzerkrankung
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
NYHA	New York Heart Association
OR	engl. Odds Ratio = Risikoverhältnis
RVAD	engl. right ventricular assist device = rechtsventrikuläres Unterstützungssystem
SD	engl. Standard Deviation = Standardabweichung
SE	engl. Standard Error = Standardfehler
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1	Deutsche Zusammenfassung .....	1
1.2	Abstract.....	3
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>5</b>
2.1	Anatomie der Aortenwurzel .....	5
2.2	Erkrankungen der Aortenwurzel.....	8
2.2.1	Das Aneurysma der Aorta ascendens .....	8
2.2.2	Die Aortendissektion .....	10
2.2.3	Die Endokarditis der Aortenklappe .....	12
2.3	Möglichkeiten der chirurgischen Behandlung zum Ersatz der Aortenwurzel.....	15
2.3.1	Kombinationsersatz von Aortenwurzel und -klappe.....	15
2.3.2	Klappenerhaltende Verfahren zum Ersatz der Aortenwurzel .....	18
2.4	Risiko des Aortenwurzelersatzes .....	19
2.4.1	Risikoprofil im Vergleich zum Aortenklappenersatz .....	19
2.4.2	Ersatz der Aortenwurzel als Re-Operation .....	21
2.4.3	Ersatz der Aortenwurzel nach Aortenwurzelersatz.....	21
2.5	Fragestellung.....	24

<b>3</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN .....</b>	<b>25</b>
3.1	Patientenkollektiv .....	25
3.2	Datensammlung .....	26
3.3	Operative Techniken.....	28
3.3.1	Operativer Zugang .....	28
3.3.2	Kombinationsersatz von Aortenwurzel und –klappe.....	29
3.3.3	Remodellieren der Aortenwurzel (Yacoub).....	29
3.3.4	Re-Implantation der Aortenklappe (David) .....	31
3.3.5	Ersatz von Aortenklappe und -wurzel mit einem Autograft (Ross) .....	32
3.4	Follow-up und Endpunkte .....	32
3.5	Statistische Auswertung.....	34
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>36</b>
4.1	Präoperative Patientencharakteristika.....	36
4.2	Operative Daten .....	38
4.3	Primäre Endpunkte .....	40
4.3.1	Perioperative Letalität .....	40
4.3.2	Postoperative Morbidität.....	41
4.3.3	Langzeitüberleben.....	42
4.3.4	Klappenassoziierte Spätkomplikationen.....	50

4.4	Sekundäre Endpunkte .....	52
4.4.1	Leistungsfähigkeit nach Aortenwurzelersatz .....	52
4.4.2	Echokardiographische Daten .....	53
4.4.3	Antikoagulation.....	54
4.4.4	Herzinsuffizienzmedikation .....	55
4.4.5	Auswertung Elektrokardiogramm (EKG).....	56
4.5	Regressionsanalysen .....	57
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>59</b>
5.1	Hintergrund.....	59
5.2	Diskussion Methodik .....	65
5.3	Diskussion Ergebnisse .....	67
5.3.1	Primäranalyse.....	67
5.3.2	Sekundäranalyse .....	77
5.3.3	Regressionsanalyse .....	79
5.4	Schlussfolgerung.....	81
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>82</b>
<b>7</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>92</b>

<b>8</b>	<b>PUBLIKATION / DANKSAGUNG .....</b>	<b>93</b>
8.1	Publikation.....	93
8.2	Danksagung .....	93
<b>9</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>94</b>
<b>10</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>95</b>
10.1	Internes Formular zur Patientenbefragung mittels Telefoninterview oder Konsultation in der herzchirurgischen Studienambulanz des Universitätsklinikums des Saarlandes.....	95
10.2	Follow-up Fragebogen für die behandelnden Hausärzte und Kardiologen .....	97
10.3	Follow-up Fragebogen zur Erhebung aktueller echokardiographischer und elektrokardiographischer Daten.....	99

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Deutsche Zusammenfassung

### **Früh- und Langzeitergebnisse von Patienten mit Re-Operation der Aortenwurzel**

**Hintergrund:** Der komplette Aortenwurzelersatz (AWE) als chirurgische Therapie zur Behandlung von Aortenwurzelaneurysmen oder Endokarditiden der Aortenklappe mit paravalvulärer Abszessbildung hat sich als Goldstandard durchgesetzt. Vorliegende Studien belegen, dass dieser als Erstoperation mit niedriger perioperativer Mortalität und einem guten Langzeitergebnis durchgeführt werden kann. Jedoch gibt es bislang wenige Untersuchungen zum Aortenwurzelersatz als Re-Operation bei kardial voroperierten Patienten. Wir untersuchten das kurz- und langfristige Überleben und die Rate an Komplikationen von Patienten mit Aortenwurzelersatz nach vorheriger Operation am Herzen im Zeitraum der letzten 20 Jahre am Universitätsklinikum Homburg.

**Patienten und Methoden:** Im Zeitraum von September 1995 bis April 2015 erhielten 130 Patienten am Universitätsklinikum Homburg einen AWE als Re-Operation, in 50 Fällen nach vorherigem kompletten AWE (Gruppe I) und in 80 Fällen nach vorherigem Aortenklappenersatz oder vorheriger -rekonstruktion (Gruppe II). Das durchschnittliche Alter betrug in Gruppe I  $55 \pm 17$  Jahre und  $58 \pm 18$  Jahre in Gruppe II ( $p=0,314$ ), der durchschnittliche logistische EuroSCORE betrug  $20 \pm 16$  % in Gruppe I und  $24 \pm 23$  % in Gruppe II ( $p=0,922$ ). Die Indikationen für die Operation waren: akute Endokarditis ( $n=65$ ), Aneurysma der Aorta ascendens ( $n=37$ ), Prothesendegeneration ( $n=27$ ), Aortendissektion ( $n=1$ ). Der Aortenwurzelersatz wurde durchgeführt als aortenklappenerhaltender Ersatz ( $n=8$ ) mittels gerüstfreier biologischer ( $n=67$ ) oder mechanischer ( $n=46$ ) Kombinationsprothese sowie mittels pulmonalem Autograft ( $n=9$ ).



**Ergebnisse:** Die operative Letalität betrug für beide Gruppen 10,0 % (n=13), 8 % in Gruppe I (n=4) und 11,3 % in Gruppe II (n=9, p=0,548). In Gruppe II war die Letalität höher bei Patienten mit akuter Endokarditis im Vergleich zu Patienten, die elektiv operiert wurden (15,8 % gegen 7,1 %, p=0,296). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen in Bezug auf die Rate an postoperativen Komplikationen wie Rethorakotomie, Schlaganfall, Notwendigkeit der Implantation eines Schrittmachers, postoperatives Nierenversagen oder verlängerte Beatmung oder Rate an Wundinfektionen (p=0,423). Die 5-, 10- und 15-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten betrug für Gruppe I 80,6 % (SE 6,4 %), 71,5 % (SE 8,4 %) und 62,5 % (SE 11,1 %) sowie für Gruppe II 80,7 % (SE 4,5 %), 56,2 % (SE 6,2 %) und 35,4 % (SE 7,0 %). Die Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit von Patienten, die zum Zeitpunkt der Re-Operation eine aktive Endokarditis aufwiesen, war vermindert (p<0,001). Die 15-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit zeigte sich zudem reduziert bei Patienten, die einen Zusatzeingriff benötigten: 10,5 % (SE 9,8 %) gegen 48,7 % (SE 6,7 %), sowie bei Patienten, die zum Operationszeitpunkt älter als 60 Jahre waren: 26,8 % (SE 7,2 %) gegen 59,8 % (SE 9,6 %). Die beste 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit hatten Patienten, die einen aortenklappenerhaltenden Eingriff erhielten (100 %). Als unabhängige Faktoren, die mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert sind, fanden wir ein höheres Alter, eine Endokarditis sowie die Notwendigkeit eines Zusatzeingriffes und ein höheres Alter in der multivariaten Auswertung.

**Zusammenfassung:** AWE nach vorheriger Operation am Herzen kann mit einer vertretbaren perioperativen Letalität und guten Langzeitergebnissen durchgeführt werden. Ein höheres Alter, das Vorhandensein einer Endokarditis und die Notwendigkeit eines Zusatzeingriffes verschlechtern die Ergebnisse.

## 1.2 Abstract

### **Early and long-term outcomes for patients undergoing reoperative aortic root replacement**

**Objectives:** There are limited data on aortic root replacement (ARR) in patients with previous cardiac surgery. We analysed short-term and long-term results for patients with ARR after previous cardiac surgery.

**Patients and Methods:** From September 1995 to April 2015, 130 patients underwent reoperative ARR. Fifty patients had undergone ARR previously (Group I), 80 had been treated by isolated aortic valve repair or replacement (Group II). The primary indications for surgery were active endocarditis in 65 patients (50%), aneurysmatic root dilatation in another 37 (28.5%) and valve failure in 27 (20.8%).

**Results:** Overall hospital mortality was 10% (n=13). Survival at 10 and 15 years was 59.4% and 40.6% respectively. Survival at 10 and 15 years was 71.5% and 62.5% in group I and 56.2% and 35.4% in group II, respectively (p=0.14). Survival was significantly worse in patients operated for active endocarditis (23.7% vs 56.4% at 15 years; p<0.001). Inferior 15-year survival was also observed for patients requiring concomitant surgery for cardiac comorbidities (10.5% vs 48.7%; p=0.003) and in the elderly ( $\geq 60$  years; 26.8% vs 59.5%; p<0.001). Ten-year survival was best in patients after valve preserving root replacement (100%). Multivariable analysis revealed age, active endocarditis and concomitant surgery for cardiac comorbidities as risk factors for death.

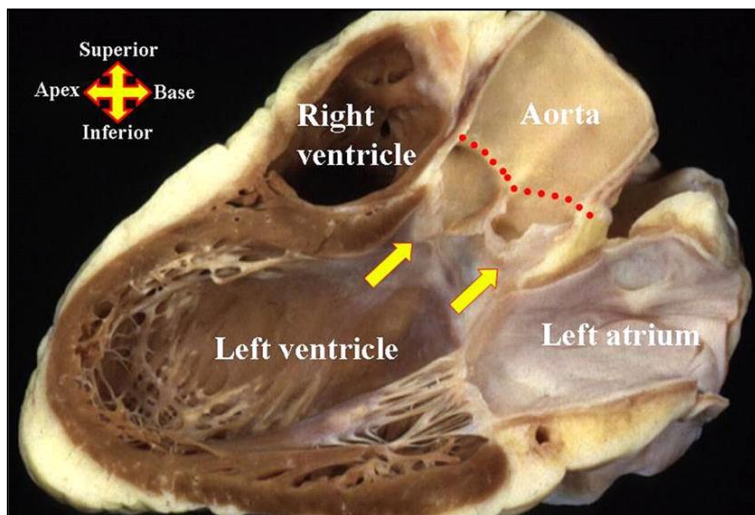
**Conclusion:** ARR after previous cardiac surgery can be performed with reasonable short-term and long-term survival. It is inferior in patients with active endocarditis or cardiac comorbidities and in the elderly. In these scenarios, less invasive procedures may be considered where applicable.

## 2 Einleitung

Die Aortenwurzel ist der Beginn der Aorta ascendens, sie stellt den Übergang zwischen linkem Ventrikel und Aorta dar und ist die Basis für die Aortenklappe. Eine Reihe von Erkrankungen der Aorta und der Aortenklappe befallen die Aortenwurzel in ihrer Gesamtheit und bedingen eine operative Korrektur der gesamten Aortenwurzel. Bei einigen dieser Erkrankungen ist die chirurgische Therapie das Mittel der Wahl. Daher ist die genaue Kenntnis der Anatomie und Physiologie der Aortenwurzel für den Herzchirurgen von immenser Bedeutung. Die Hauptursache für eine erstmalige Operation an der Aortenwurzel ist ein Aneurysma der Aorta ascendens oder eine Endokarditis der Aortenklappe. Bei beiden Krankheitsbildern sind die konservativen Therapieoptionen stark limitiert, weshalb der chirurgischen Behandlung ein hoher Stellenwert zukommt.

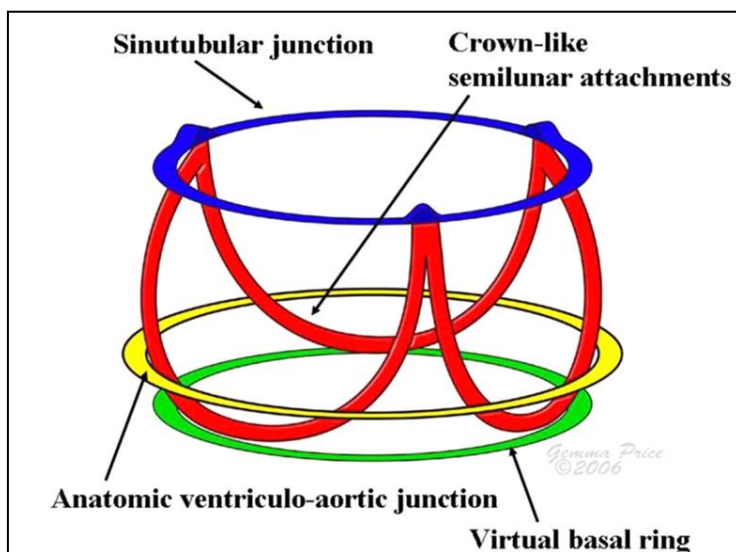
### 2.1 Anatomie der Aortenwurzel

Die Aortenwurzel stellt den Übergang zwischen linkem Ventrikel und Aorta ascendens dar. Sie reicht von der basalen Verankerung der Taschenklappen in dem linken Ventrikel bis zum sinutubulären Übergang der Aorta (Abb. 1). In ihr verankert sind die Strukturen, welche der Aortenklappe ihre Stabilität geben.



**Abb. 1:** Sektionsschnitt des Herzens in Anlehnung an die parasternale Achse in der Echokardiographie. Es verdeutlicht die Aortenwurzel als zentralen Bezugspunkt im Herzen.

Die Aortenwurzel ist ein dreidimensionales Konstrukt, in welchem die Taschen der Aortenklappe kronenförmig verankert sind (Abb. 2). Auswölbungen der Aortenwand bilden die Sinus von Valsalva. In zwei dieser Sinus valsalvae finden die Koronararterien ihren Ursprung, sie werden demnach als rechts koronarer Sinus und links koronarer Sinus bezeichnet. Der dritte Sinus valsalvae hat keine Beziehung zu einer der Koronararterien und wird daher als akoronarer Sinus bezeichnet.



**Abb. 2:** Schematische dreidimensionale Darstellung einer idealisierten Aortenwurzel.

Die Klappentaschen im Zusammenspiel mit den Sinus valsalvae bilden den anatomischen und hämodynamischen Übergang des linksventrikulären Ausflusstraktes zur Aorta. Die kraniale Begrenzung der Aortenwurzel ist der sinotubuläre Übergang, kaudal der aortoventrikuläre Übergang. Nach Anderson liegt die kaudale Begrenzung des aortoventrikulären Überganges nicht am Tiefpunkt der Verankerung der Taschenklappen, dem sogenannten virtuellen basalen Ring, sondern kranial davon (ANDERSON, 2007). Echokardiographisch wird dieser virtuelle Ring auf Höhe des proximalen Teils der Klappensegel – der sogenannte anulus aortae – ausgemessen. Dieser hilft bei der Beurteilung, ob eine Erweiterung der Aortenwurzel vorliegt. Er unterschätzt jedoch die anatomische Komplexität dieser Struktur.

Um genauere Informationen über die Dimensionen der Aortenwurzel zu erlangen, empfiehlt es sich, den sinotubulären Übergang und den größten Durchmesser der Aortenwurzel auszumessen (ANDERSON, 2007). Charakteristischerweise erweitert sich der Aortendurchmesser beim gesunden Menschen in diesem Bereich um etwa 10 % und verjüngt sich auf Höhe des sinotubulären Übergangs wieder um 15-20 % (FLACHSKAMPF, 2004).

Gezielte anatomische Studien von De Kerchove fanden heraus, dass der aortoventrikuläre Übergang nicht als planare Struktur betrachtet werden kann, wie es Anderson beschreibt (DE KERCHOVE et al., 2015). Vielmehr ist die Aortenwurzel ein asymmetrisches, kurvenförmiges Gebilde, welches teilweise über und teilweise unter dem basalen Ring liegt und demnach an den verschiedenen Kommissuren eine andere Höhe hat. Khelil und Kollegen beschreiben den aortoventrikulären Übergang als ein dreidimensionales Gebilde, welches sich nicht planar an den Tiefpunkten der Taschenklappen befindet (KHELIL et al., 2015). Demnach kann der Anulus nicht in einen virtuellen Ring an der Basis der Taschenklappen und einem „echten“ aortoventrikulären Übergang variabler Höhe unterschieden werden.

Essenziell für die Aortenchirurgie ist zudem die genaue Kenntnis der sensiblen anatomischen Lagebeziehung der Aortenwurzel zu ihren Nachbarstrukturen. Die wichtigste Kenntnis hierbei ist der Verlauf des linken Faszikulus des HIS-Bündels. Dieser verläuft in einer bindegewebigen Schicht direkt unterhalb des rechtskoronaren Sinus (ANDERSON, 2007). Die Kenntnisse der anatomischen Verhältnisse in Bezug auf die Aortenwurzel sind zudem wichtig für das Verständnis der Pathogenese der Aorteninsuffizienz. Hierbei können drei Mechanismen unterschieden werden. Dilatationen der Aortenwand im Bereich des sinotubulären Überganges führen immer zu einer Schlussunfähigkeit der Klappe (ANDERSON, 2007). Eine Erweiterung im Bereich der Verankerungen der Taschenklappen, dem basalen Ring, kann zu einer Aorteninsuffizienz führen. Nicht geklärt ist jedoch, ob eine alleinige Dilatation in diesem Bereich immer eine Schlussunfähigkeit der Klappe bedingt.

Des Weiteren kann eine Aortendissektion, welche sich bis in den Bereich der Kommissuren zieht, zu einer akuten Störung der Geometrie der Aortenwurzel führen und damit konsekutiv eine Aorteninsuffizienz herbeiführen (SCHÄFERS, BÖHM, 2004).

## 2.2 Erkrankungen der Aortenwurzel

Die Erkrankungen der Aortenwurzel bedingen sich häufig gegenseitig oder kommen in Kombination vor, weshalb eine strikte Trennung in der klinischen Realität schwierig ist. Zum besseren Verständnis werden die häufigsten Erkrankungen jedoch zunächst einzeln vorgestellt und anschließend ihre Bedeutung für die Aortenwurzel erläutert. Zunächst sei auf die Aorta ascendens eingegangen, deren proximalen Anteil die Aortenwurzel bildet. Anschließend wird auf die entzündlichen bzw. infektiösen Erkrankungen der Aortenklappe eingegangen, welche häufig die Aortenwurzel – als die sie umgebende Struktur – mitbefallen.

### 2.2.1 Das Aneurysma der Aorta ascendens

Ein Aneurysma ist definitionsgemäß eine Gefäßerweiterung von mehr als 150 % des erwarteten Durchmessers. Geringergradige Aussackungen des Gefäßlumens werden als Ektasien bezeichnet (HIRATZKA et al., 2010). Solche Ektasien finden sich bei vielen Patienten und haben häufig keine Pathologien. Thorakale Aortenaneurysmen treten mit einer Inzidenz von 5-10 pro 100.000 Patienten auf und stehen derzeit an 19. Stelle der Todesursachen in den USA (Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control. Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS) [online]. (2005) (abgerufen am 28.12.2016). Verfügbar unter URL: [www.cdc.gov/injury/wisqars](http://www.cdc.gov/injury/wisqars)).

In Deutschland gehören thorakale Aneurysmen zu den zehn häufigsten Todesursachen innerhalb der Kategorie Krankheiten des Kreislaufsystems bei Männern unter 60 Jahren (Sterbefälle 2014 nach den 10 häufigsten Todesursachen der ICD-10, Deutschland, Männlich unter 60, Erkrankungen des Kreislaufsystemes Statistisches Bundesamt (Destatis), 2014. In [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de) (Thematische Recherche: Zahlen & Fakten - Gesellschaft & Staat - Gesundheit - Todesursachen - Dokumentart: Tabelle). Abrufdatum: 05.01.2017). Die häufigste Ursache für ein Aortenaneurysma ist die Arteriosklerose (SCHÄFERS, 2011), welche als Gesellschafts-krankheit vor allem mit dem höheren Lebensalter, einem Bluthochdruck und dem Nikotinkonsum assoziiert ist. Auffällig ist, dass Männer zwei- bis viermal häufiger betroffen sind als Frauen (HARRIS et al., 2011). Bei jüngeren Patienten hingegen sind vor allem Bindegewebs-erkrankungen wie das Marfan-Syndrom, das Loeys-Dietz-Syndrom oder andere nichtsyndromale familiäre Aortenaneurysmen sowie das Vorhandensein einer bi- oder unikuspiden Aortenklappe die Ursache für ein Aneurysma der Aorta ascendens (LAVALL et al., 2012). Die bikuspidale Aortenklappe ist in mehr als der Hälfte aller Fälle von einer Dilatation des sinutubulären Anteils begleitet, was zusätzlich die Schlussfähigkeit der Klappe vermindert (KEANE et al., 2000; SCHÄFERS, 2001).

Thorakale Aortenaneurysmen sind häufig asymptomatisch und fallen erst durch die von ihnen verursachten Komplikationen auf. Die Entstehung eines Aneurysmas erfolgt meist über einen längeren Zeitraum, ist schmerzlos und führt zu keiner Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit. Deshalb werden Aortenaneurysmen auch gerne als stille Jäger („silent stalker“) bezeichnet. Ein Aneurysma wird häufig als Zufallsbefund bei einer Routineuntersuchung entdeckt. Die Klinik eines symptomatischen Aortenaneurysmas wird demnach durch seine Komplikationen beschrieben. Diese sind die Folgen einer Ruptur oder Dissektion mit akut eintretenden stärksten Schmerzen und Kreislaufversagen bis hin zum kardiogenen Schock.



Hinzu kommt eine zunehmende Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei hochgradiger Aorteninsuffizienz, verursacht durch die Dilatation der Aortenwurzel. Jene Erweiterung der Aortenbasis ist in etwa 50 % der Fälle an der Entstehung einer Aorteninsuffizienz beteiligt und damit die häufigste Ursache (SCHÄFERS, BÖHM, 2004).

### 2.2.2 Die Aortendissektion

Als Aortendissektion wird eine Krankheit beschrieben, bei der das Blut durch einen Intima-einriss das normale Gefäßlumen verlässt und innerhalb der Media, in einem sogenannten „falschen Lumen“, fließt (NIENABER, EAGLE, 2003a). Häufig kommt es zu einem Wiederschluss an das normale Gefäßsystem, sogenannte „Re-Entries“ (HIRST et al., 1958). Ursache dieses Defektes ist häufig der Verlust an glatten Muskelzellen und eine Degeneration elastischer Fasern. Dies ist in jüngeren Jahren meistens bedingt durch eine angeborene Bindegewebschwäche im Zusammenspiel mit einer Erweiterung der Aortenwurzel. Bei älteren Patienten spielen chronische Erkrankungen wie zum Beispiel die arterielle Hypertonie (MESZAROS et al., 2000) in Kombination mit einer Atherosklerose und einem vorbestehenden Aortenaneurysma die wesentliche pathogenetische Rolle.

Neuere Erkenntnisse legen den Schluss nahe, dass eine Aortendissektion in einer Häufigkeit von etwa 3-4 Fällen pro 100.000 Menschen auftritt (CLOUSE et al., 2004; SCHÄFERS, 2011). Die Dunkelziffer dürfte jedoch aufgrund der vielen unerkannten Fälle noch weitaus höher liegen. Die häufigste Lokalisation einer Aortendissektion ist die Aorta ascendens (50 %), gefolgt von der Aorta descendens (40 %) und in selteneren Fällen auch des Aortenbogens (10 %) (SCHÄFERS, 2011). Epidemiologisch gesehen tritt die akute Aortendissektion bei Frauen fast zweimal häufiger auf als bei Männern (CLOUSE et al., 2004).

Die Aortendissektion kann entweder nach DeBakey (DEBAKEY et al., 1966) in die Typen I, II und III oder nach Stanford (DAILY et al., 1970) in die Kategorien A und B eingeteilt werden, wobei sich letztere aufgrund der höheren klinischen Relevanz durchgesetzt hat. Demnach ist bei einer Typ-A-Dissektion immer die Aorta ascendens beteiligt – mit oder ohne den distalen Anteilen –, bei einer Typ-B-Dissektion bleibt sie ausgespart.

Eine Aortendissektion geht mit einer besonders hohen Sterblichkeit einher, sofern sie die proximale Aorta betrifft (ELEFTERIADES, 2005). So wird angenommen, dass das Risiko, an einer Aortendissektion Typ Stanford A präoperativ zu versterben, sich pro Stunde um ein bis zwei Prozent erhöht (HAGAN et al., 2000; HIRST et al., 1958). Gelangt der Patient in ein Krankenhaus mit kardiochirurgischer Versorgung, so liegt das Risiko, bei der Operation zu versterben, immer noch bei 10-15 %. Wird der Patient nicht operiert, so besteht 48 Stunden nach Hospitalisierung und alleiniger medikamentöser Therapie eine Wahrscheinlichkeit von 30 bis 50 % zu versterben (NIENABER, EAGLE, 2003a). Befragt man das internationale Register für akute Aortendissektion (IRAD) bezüglich der Entscheidung der behandelnden Ärzte hinsichtlich einer konservativen oder chirurgischen Therapie, so erkennt man, dass 90 % aller Patienten einer chirurgischen Therapie zugeführt werden (NIENABER, EAGLE, 2003b).

Für Patienten mit einem Aneurysma der Aorta ascendens lässt sich diese Schlussfolgerung jedoch nicht ohne weiteres übernehmen. Für diese Patientengruppe gilt es immer, das individuelle Risiko zu beurteilen. Dabei muss das Risiko für eine Aortendissektion oder eine Ruptur des Aneurysmas dem Operationsrisiko überwiegen. Entscheidend für die Indikationsstellung zur Operation ist der maximale Gefäßdurchmesser, wobei zur besseren individuellen Risikostratifizierung die Bildung des Quotienten aus Aortendiameter auf die Körpergröße sinnvoll erscheint.

Weitere entscheidende Risikofaktoren, welche in die Beurteilung mit eingehen sollten, sind die familiäre Disposition für Aortendissektion, die Wachstumsgeschwindigkeit des Aneurysmas, mögliche Anlageanomalien der Aortenklappe (unikuspid oder bikuspid), das Vorhandensein einer Aortenisthmusstenose und eine mögliche Schwangerschaft bei Patienten mit Bindegewebsstörung. Das Risiko einer Ruptur liegt bei einem Aneurysma von einer Größe  $> 5$  cm im Durchmesser bei 5-8 % pro Jahr (SCHÄFERS, 2011).

### 2.2.3 Die Endokarditis der Aortenklappe

Als Endokarditis bezeichnet man eine chronische oder akute Entzündung der Herzhinnenhaut, wobei am häufigsten der Schließungsrand einer Klappe betroffen ist. Eine Endokarditis parietalis kann sich jedoch auch im Bereich der Vorhof- und Kammerwände sowie an den Sehnenfäden und Papillarmuskeln befinden. Die Ursache für eine Endokarditis stellt in den meisten Fällen eine bakterielle Besiedlung des Endocards mit Staphylokokken (45-65 %), Streptokokken (30 %), Enterokokken (kleiner 10 %) oder anderen seltenen Erregern (wie z.B. *Coxiella burnetii*, Chlamydien, Mykoplasmen, Erreger der HACEK-Gruppe, Pilze) dar (HEROLD, 2014), wobei am häufigsten die Mitralklappe oder die Aortenklappe betroffen ist (ZIEMER, HAVERICH, 2010).

Pathophysiologisch geht man davon aus, dass ein vorbestehender Endothelschaden des Herzens durch thrombotisches Material (Plättchen-Fibrin-Thromben) verschlossen wird, welches einen idealen Nährboden für die Besiedlung mit Mikroorganismen bietet. Eine mögliche transitorische Bakteriämie tritt häufig im Rahmen verschiedener Infektionskrankheiten, nach Zahnbehandlungen oder anderen kleinen chirurgischen Eingriffen auf und führt dann zum Übergang in eine infektiöse Endokarditis.

Im Folgenden manifestiert sich die bakterielle Endokarditis durch die lokale Zerstörung des Klappengewebes mit resultierenden Insuffizienzen, der Embolisation von Klappenvegetationen oder der Ablagerung von Immunkomplexen, welche pathognomonisch als Osler-Knötchen oder als Glomerulonephritis erkennbar werden. Die Diagnostik der Endokarditis erfolgt anhand der modifizierten Duke-Kriterien (DURACK et al., 1994).

Von einer komplizierten Endokarditis kann ausgegangen werden bei bereits stattgefundener oder erwartbarer Embolisation von Vegetationen, akuter oder chronischer Herzinsuffizienz, paravalvulärer Abszessbildungen oder vorbestehender Sepsis trotz erregerspezifischer antibiotischer Therapie (HABIB et al., 2015). Von besonderer Bedeutung für die Entscheidung zur operativen Therapie ist die paravalvuläre Abszedierung. Langzeitdaten haben ergeben, dass Patienten mit einer behandelten Endokarditis eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 80-90 % im ersten Jahr, 70-80 % im zweiten Jahr und 60-70 % nach fünf Jahren haben (HABIB et al., 2015). Demnach haben Menschen mit einer überwundenen Endokarditis eine wesentlich verschlechterte Langzeitprognose im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsadaptierten Gesamtpopulation (THUNY et al., 2012). Kommt es zu einer paravalvulären Abszedierung, ist in den meisten Fällen kein einfacher Ersatz der Aortenklappe mehr möglich. In diesem Fall ist neben einer ausgedehnten Resektion der betroffenen Anteile eine Re-Modellierung der Aortenwurzel indiziert.

Die Prothesenendokarditis betrifft ein bis sechs Prozent aller Patienten mit Klappenprothesen (VONGPATANASIN et al., 1996) und ist für 10-30 % aller Endokarditisfälle (HABIB et al., 2008) verantwortlich. Das Risiko, an einer klappenassoziierten Endokarditis zu erkranken, steigt um 0,3-1,2 % pro Patientenjahr (HABIB et al., 2008). Besondere Relevanz kommt der Prothesenendokarditis zuteil, da sie mit einer wesentlich schlechteren Prognose als eine nicht-klappenassoziierten Endokarditis vergesellschaftet ist.

In der Literatur wird je nach Studie eine Krankenhaussterblichkeit von 20-40 % (HABIB et al., 2008; VONGPATANASIN et al., 1996) beschrieben. Eine besonders schlechte Prognose haben demnach Patienten mit einer komplizierten prothesenassoziierten Endokarditis (PAE) und jene, bei denen eine Staphylokokkeninfektion nachgewiesen wurde (HABIB et al., 2015). Die komplizierte PAE ist der komplizierten nichtprothesenassoziierten Endokarditis (NPAE) sehr ähnlich und beinhaltet demnach das Auftreten von Anzeichen einer Herzinsuffizienz, hochgradige Prothesenfehlfunktionen, Abszesse und nicht beherrschbare Infektionen. Eine paravalvuläre Abszessbildung als schwerwiegende Komplikation tritt bei einer Prothesenendokarditis wesentlich häufiger auf als bei einer Endokarditis der nativen Klappe.

Die klinische Präsentation einer PAE ist häufig atypisch und erschwert die richtige Diagnosestellung. Eine neu aufgetretene paravalvuläre Leckage ist eines der Hauptkriterien für die Diagnose einer PAE, jedoch fehlen eindeutige echokardiographische Befunde und positive Blutkulturen häufig (HABIB et al., 1999). Zudem sind die Duke-Kriterien für die PAE nur bedingt anwendbar, sodass andere Untersuchungen wie das F-FDG PET/CT nützlich erscheinen (SABY et al., 2013). Die bestmögliche Behandlungsstrategie ist aktuell noch nicht ausreichend geklärt. So erscheint es sinnvoll, unkomplizierte Fälle einer PAE konservativ zu behandeln und engmaschig zu überwachen, wobei entscheidend für die Prognose der komplizierten PAE die zeitnahe radikalchirurgische Therapie ist (VONGPATANASIN et al., 1996).

## 2.3 Möglichkeiten der chirurgischen Behandlung zum Ersatz der Aortenwurzel

Grundsätzlich gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten, einen Aortenwurzelersatz durchzuführen. Zum einen besteht die Möglichkeit eines Ersatzes der Aortenklappe und Aorta ascendens mittels einer Kombinationsprothese jedwelchen Materials. Zum anderen besteht die Möglichkeit, einen klappenerhaltenden Ersatz der Aorta ascendens durchzuführen. Bei diesem Verfahren wird die Aortenklappe nach jeweiliger Technik rekonstruiert, die Aorta durch eine Rohrprothese ersetzt und anschließend die Koronarien in die Prothese wieder eingefügt. Die Auswahl der geeigneten Operationsmethode hängt von verschiedenen Faktoren ab. Maßgeblich ist neben der Klappenkonfiguration und dem Alter des Patienten vor allem die Erfahrung des jeweiligen Chirurgen mit dem angewendeten Verfahren. Allgemein sind die klappenerhaltenden Verfahren als technisch anspruchsvoller zu werten und finden deshalb heutzutage noch seltener Anwendung.

### 2.3.1 Kombinationsersatz von Aortenwurzel und -klappe

Liegt eine anuloaortale Ektasie mit Beteiligung der Aortenwurzel – Sinus-Valsalvae-Aneurysma – vor, ist ein suprakoronarer Ersatz der Aorta ascendens nicht möglich. Hierbei hat sich als Verfahren der Wahl bis heute der Kombinationsersatz von Aortenklappe und Aorta ascendens in der Technik nach Bentall (BENTALL, DE BONO, 1968) durchgesetzt. Bei diesem Verfahren wird die Aortenklappe mit Aortenwurzel und aufsteigender Aorta ascendens reseziert und durch eine Gefäßprothese mit integrierter Kunststoffklappe (Kombinationsprothese) ersetzt. Die Koronarostien werden anschließend direkt in das klappentragende Conduit eingesetzt.

Bei der modifizierten Operation nach Bentall wird anstelle einer mechanischen Prothese eine biologische Kombinationsprothese verwendet (DAVID, 1998). Lange Zeit hat man die Verwendung biologischer Materialien in der Aortenchirurgie vermieden. Ursache hierfür sind zum einen die mögliche verfrühte Klappendegeneration organischen Materials, zum anderen stärkere Verwachsungen der biologischen Klappe oder des Grafts mit den körpereigenen Oberflächenmaterialien. Dies führt zu erschwerten Bedingungen bei einer Re-Operation. Der Vorteil einer biologischen Kombinationsprothese liegt in der fehlenden Notwendigkeit einer lebenslangen Antikoagulation mit dem Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen (URBANSKI et al., 2010).

Eine biologische gerüstfreie Kombinationsprothese unterscheidet sich von einer biologisch gestenteten Prothese darin, dass das komplette Conduit aus organischen Materialien – meist vom Schwein oder Rind – ist, währenddessen eine gestentete Bioprothese aus einem Kunststoff-Graft mit einer biologischen Klappenprothese (zum Beispiel aus Schweineperikard) besteht. Der Vorteil einer gerüstfreien Kombinationsprothese im Vergleich zur herkömmlichen biologischen Prothese besteht in den verbesserten hämodynamischen Eigenschaften wie der erhaltenen Windkesselfunktion (URBANSKI, HACKER, 2000). Kritiker dieses Verfahrens befürchten eine verkürzte Haltbarkeit durch stärkere Prothesendegeneration.

Eine weitere operative Möglichkeit für einen vollständigen Wurzelersatz stellt die Implantation eines Homografts dar. Hierfür gibt es grundsätzlich zwei verschiedene Varianten. Zum einen besteht die Möglichkeit einer autologen Transplantation der Pulmonalklappe in Aortenposition und Neumodellierung der Pulmonalklappe mittels aortalen/perikardialen oder fremden Homografts in der Operationstechnik nach Donald Nixon Ross (ROSS, 1962, 1967).

Zum anderen besteht die Option, ein aufgereinigtes Homograft eines Verstorbenen zu implantieren. Der Vorteil beider Methoden liegt in den verbesserten hämodynamischen Eigenschaften im Vergleich zur mechanischen Kombinationsprothese sowie einer niedrigeren Anzahl an Endokarditiden und einer fehlenden lebenslangen Antikoagulation.

Ein zusätzlicher Vorteil der Ross-Operation besteht darin, dass vitales Gewebe in Aortenposition transplantiert wird, welches weiterhin die Fähigkeit zur Anpassung und zum Wachstum besitzt. Zudem weist die Pulmonalklappe aufgrund ihrer Lage im Niederdrucksystem des rechten Herzens häufig so gut wie keine degenerative Veränderung auf. Damit stellt die Ross-Operation vor allem für jüngere Patienten eine gute Alternative zur Implantation einer mechanischen Kombinationsprothese dar. Ein Nachteil der Ross-Operation ist die schwierige technische Durchführung aufgrund der hohen Komplexität des Eingriffes.

Weiterhin gilt es zu beachten, dass aus einer Einklappen-Erkrankung nun eine potentielle Zweiklappen-Erkrankung gemacht wird. Daten aus Langzeitstudien belegen eine höhere Anfälligkeit des Homografts in pulmonaler Position für degenerative Erkrankungen (CARR-WHITE et al., 2001). Insgesamt hat die Ross-Operation im Vergleich zu anderen vollständigen Wurzelersätzen als Ersteingriff eine sehr gute Langzeitprognose (BOHM et al., 2003; DA COSTA et al., 2009; DUEBENER et al., 2005; PASQUALI et al., 2007; SIEVERS, 2002; SIEVERS et al., 2006).

Die Implantation menschlicher Leichenklappen (Homograft) zeigt vergleichbare Langzeitergebnisse wie biologische Prothesen. Jedoch scheint es bei jüngeren Patienten zu mehr frühzeitigen Klappendegenerationen zu kommen (TALWAR et al., 2005). Um dieses Problem zu beheben, ist die Idee entstanden, Homografts zusätzlich zu dezellularisieren. Studien, welche einen signifikanten Vorteil dieser Technik in Bezug auf das Langzeitüberleben und die Rate an Prothesendegenerationen bestätigen, fehlen jedoch bislang.



Zudem sind dezellularisierte Homografts in der Produktion wesentlich preisintensiver. Daher finden sie heutzutage nur in Randbereichen, beispielsweise bei Patienten mit mehrfachen Re-Operationen bei ausgedehnten Endokarditiden, Anwendung.

### 2.3.2 Klappenerhaltende Verfahren zum Ersatz der Aortenwurzel

Bei der aortenklappenerhaltenden Re-Implantationstechnik nach David und Feindel wird zunächst die ektatische Aorta ascendens reseziert und die Sinus valsalvae kronenförmig ausgeschnitten. Anschließend wird die Aortenprothese über die gut einsehbare Aortenklappe gestülpt und mithilfe von Einzelknopfnähten am Anulus der Aortenklappe angenäht. Nach Re-Suspension der Aortenklappe in die Prothese werden die Koronarostien von außen reimplantiert (DAVID, FEINDEL, 1992). Vorteil dieser Methode ist die gute Stabilisierung der Aortenwurzel durch die tiefe Fixation der Prothese auf Höhe des Aortenanus.

Bei der Rekonstruktionstechnik (Re-Modelling) nach Yacoub wird die Aorta ascendens in selber Weise zunächst reseziert. Anschließend erfolgt die End-zu-End-Implantation der Aortenprothese in die Aortenwurzel. Danach werden auf Höhe der Aortenbasis neue Sinusse geschaffen, in denen die Koronarostien reimplantiert werden. Diese sollen die anatomische Form der Sinusse weitestgehend nachbilden, um so die ursprüngliche Form des Bulbus aortae möglichst genau zu erhalten (SARSAM, YACOUB, 1993). Hierdurch werden die physiologischen Eigenschaften der Aortenwurzel besser erhalten als bei der Re-Implantationstechnik nach David.

## 2.4 Risiko des Aortenwurzelersatzes

### 2.4.1 Risikoprofil im Vergleich zum Aortenklappenersatz

Um die Ergebnisse des Aortenwurzelersatzes besser einordnen zu können, soll zunächst die Gegenüberstellung mit einem vergleichbaren Verfahren erfolgen. Daher werden an dieser Stelle vorerst die Ergebnisse des isolierten Aortenklappenersatzes in Bezug auf die perioperative Sterblichkeit und die postoperativen Komplikationsraten anhand einer großen multizentrischen Metaanalyse vorgestellt. So ist bei Huygens et al. (HUYGENS et al., 2016) in einer Studie mit 55.712 Patienten nachzulesen, dass ein Aortenklappenersatz mit einer Bioprothese im Durchschnitt mit einer Frühmortalität von 4,99 % (Spannweite 4,44-5,62) durchgeführt werden kann. In 2,95 % der Fälle kam es in den ersten 30 Tagen postoperativ zu einer Thromboembolie, in 4,06 % der Fälle musste eine Rethorakotomie aufgrund einer Blutung durchgeführt werden und 0,22 % der Patienten erlitten eine frühzeitige Prothesenendokarditis.

Einen weiteren direkten Vergleich erlaubt die Sammelstatistik der amerikanischen Society of Thoracic Surgeons, die letztmalig 2009 erschienen ist. In dieser Jahresstatistik, welche alle in den USA durchgeführten herz- und thoraxchirurgischen Operationen erfasst, finden sich schwerwiegende perioperative Komplikationen bei 19,5 % der Patienten mit isoliertem Aortenklappenersatz und 36,2 % bei Patienten mit Operationen an der aufsteigenden Aorta.

Darunter fallen die intraoperative Sterblichkeit mit 3,0 % gegen 6,8 %, jegliche Re-Operationen 7,7 % gegen 14,7 %, Wundinfektionen 0,3 % gegen 0,5 %, postoperative Schlaganfälle 2,5 % gegen 4,5 %, das postoperative Nierenversagen mit 4,6 % gegen 7,7 % und eine verlängerte Beatmung mit 12,8 % gegen 28,4 %. (STS National Database 2009: isolated aortic valve replacement. Abrufbar unter: <http://www.sts.org/national-database>. Daten abgerufen am 1. November 2016; STS National Database 2009: ascending aorta. Abrufbar unter: <http://www.sts.org/national-database>. Daten abgerufen am 1. November 2016).

Es lässt sich demnach schlussfolgern, dass Eingriffe an der Aorta ascendens vermutlich generell mit einer erhöhten Sterblichkeit und einer höheren Rate an schwerwiegenden Zwischenfällen vergesellschaftet sind.

In einzelnen Serien konnte gezeigt werden, dass ein Aortenwurzelersatz als Ersteingriff mit einer Letalität von <5 % durchgeführt werden kann. Dies gilt sowohl für die modifizierte Technik nach Bentall (ETZ et al., 2010; GOTT et al., 1999; SIORIS et al., 2004; URBANSKI et al., 2010; ZEHR et al., 2004) als auch für die klappenerhaltenden Techniken (BADIU et al., 2014; SCHÄFERS et al., 2015) nach David oder Yacoub (AICHER et al., 2007).

Griepp und Kollegen belegen sogar, dass eine Bentalloperation bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe mit einer operativen Mortalität von 2,9 % und einer 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 93 % bei Patienten, die größtenteils nicht voroperiert sind (91 %), durchgeführt werden kann (ETZ et al., 2007).

#### 2.4.2 Ersatz der Aortenwurzel als Re-Operation

Für bereits kardial voroperierte Patienten ist die Datenlage jedoch sehr limitiert. Kirsch et al. berichten in einem Kollektiv von 56 Patienten, bei denen eine Voroperation an der Aortenklappe, -wurzel oder aufsteigenden Aorta stattgefunden hat und bei denen ein AWE als Re-Operation notwendig geworden ist, über eine hohe perioperative Mortalität von 17,9 % und einem suboptimalen 5-Jahresüberleben von  $65,7 \% \pm 9,0 \%$  (KIRSCH et al., 2006).

Andere vergleichbare Studien berichten über eine etwas niedrigere Krankenhaussterblichkeit von 8,6 % (DOUGENIS et al., 1997) und 9 % bis 12,1 % (DAVID, 2002; SILVA et al., 2010), wobei vor allem das Vorhandensein einer aktiven Endokarditis mit einer schlechteren perioperativen Mortalität assoziiert ist – bis 45,4 % (DI EUSANIO et al., 2011).

Vallely und Kollegen vom Royal Prince Alfred Hospital in Sydney berichten von einer 30-Tagesmortalität von 28,2 % in ihrer 20-Jährigen Erfahrung mit dem Wurzelersatz (VALLELY et al., 2000). Zudem berichten sie über eine 100 % Mortalitätsrate von Patienten, die eine AWE als Notfalleingriff erhalten haben. Grundsätzlich sind alle diese Studien schwer miteinander vergleichbar. Tatsächlich haben Patienten, die einen kompletten Wurzelersatz als Re-Operation erhalten haben, ein schlechteres postoperatives Überleben als Patienten, bei denen diese Operation erstmalig durchgeführt wurde.

#### 2.4.3 Ersatz der Aortenwurzel nach Aortenwurzelersatz

Betrachtet man hierzu die sehr begrenzte Studienlage von Erfahrungen mit Patienten, welche einen „echten“ kompletten Wurzelersatz nach vorherigem Wurzelersatz bekommen haben, so ergibt sich ein sehr inhomogenes Bild.

Demnach berichten Garrido-Olivares (GARRIDO-OLIVARES et al., 2013) und Kollegen vom Universitätsklinikum Toronto in einem jungen Patientenkollektiv (durchschnittliches Alter  $46 \pm 15$  Jahre) mit einer niedrigen Anzahl an Endokarditispatienten (21 %) und wenigen Notfalleingriffen (11 %) über eine geringe perioperative Mortalität (6 %) und eine gute 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit ( $82,5 \% \pm 4,7 \%$ ). Jedoch mussten vier Patienten nochmals reoperiert werden, davon zwei wegen einer Re-Endokarditis.

Demgegenüber steht eine Untersuchung von Szeto und Kollegen, die über eine höhere 30-Tagesmortalität von 11,5 % berichten und ein suboptimales 5-Jahresüberleben von  $72,6 \% \pm 7,8 \%$  (SZETO et al., 2007). Zudem kam es bei 10,2 % der Patienten zu einem postoperativen Nierenversagen, 17,3 % der Patienten benötigten einen permanenten Schrittmacher und bei 6,4 % kam es zu einer Sternuminfektion. Auffällig zudem ist, dass bei 5 Patienten (3,2 %) die Re-Implantation der Koronarien nicht möglich war, weshalb ein Cabrol-Shunt angelegt werden musste.

Grundsätzlich scheint dieser Schritt der Operation häufig die meisten Schwierigkeiten zu bereiten. Die Anlage eines Cabrol-Shunts ist entsprechend nur eine Notlösung und mit einer Vielzahl an Komplikationen vergesellschaftet (MADDALO et al., 2014). Eine neuere Studie aus derselben Arbeitsgruppe zum gleichen Thema von 2015 zeigt nun im Verlauf eine verbesserte perioperative Mortalität von lediglich 5 % und ein 5-Jahresüberleben von  $77,3 \% \pm 4,6 \%$  (JASSAR et al., 2015). Bemerkenswert ist in dieser Studie der höhere Anteil von Patienten mit einer aktiven Endokarditis (50 %) und das signifikant schlechtere kurzfristige Überleben jener Patienten im Vergleich mit Patienten, die einen Wurzelersatz aufgrund einer Degeneration der Prothese erhalten haben (in Hospital Mortality 9 % gegen 3 %). Auffällig ist jedoch weiterhin der relativ hohe Anteil an postoperativen Komplikationen (43 %) mit einer Sepsis in 8 % der Fälle und tiefer Sternuminfektion in 3 % sowie weiterhin 12 % der Patienten mit einem Schrittmacher und 9 % mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz.

Ergänzend berichteten El-Hamamsy und Kollegen (EL-HAMAMSY et al., 2011) über ihre Erfahrungen mit 84 Patienten, die eine AWE erhalten haben – in einem ebenfalls sehr jungen Kollektiv (durchschnittliches Alter  $38 \pm 15$  Jahre) mit wenig Endokarditispatienten (15 %). Sie beschreiben hier eine 30-Tagessterblichkeit von 2,4 % und ein 5-Jahresüberleben von  $89 \% \pm 4 \%$ . Die neuste zu dem Thema erschienene Studie von Esaki (ESAKI et al., 2017) relativiert die guten Ergebnisse der vorangegangenen Studien. In diesem Kollektiv mit einer hohen Anzahl an Zusatzeingriffen betrug die operative Sterblichkeit 14,3 % und die 5-Jahresüberlebensrate wiederum nur 74,0 %.

Generell scheinen Vergleiche innerhalb dieser sehr inhomogenen Gruppe (verschiedene Voroperationen und sehr variables Risikoprofil) schwierig zu sein. Daher sind weitere Untersuchungen in größeren Fallzahlen mit genauerer Selektierung der Patienten nach vorheriger Operation und Indikationsstellung sinnvoll.

## 2.5 Fragestellung

In Anbetracht der unterschiedlichen Datenlage stellt sich die Frage, ob ein Aortenwurzelersatz tatsächlich mit einer so niedrigen perioperativen Letalität durchführbar ist oder ob dies doch ein Eingriff mit einer erhöhten Letalität ist.

1. Wie hoch ist das perioperative Letalitätsrisiko des Aortenwurzelersatzes als Re-Operation im Vergleich zum Re-Ersatz der Aortenwurzel?
2. Wie hoch ist das postoperative Morbiditätsrisiko und wie hoch ist die Rate an schwerwiegenden perioperativen Komplikationen?
3. Wie hoch ist das Langzeitletalitätsrisiko und wie hoch das Risiko, eine klappenassoziierte Spätkomplikation zu erleiden?
4. Was sind Faktoren, welche das kurz- und langfristige Überleben negativ beeinflussen?

Hierfür wurden die Ergebnisse des Wurzelersatzes in einem Patientenkollektiv am Universitätsklinikum des Saarlandes in den letzten 20 Jahren retrospektiv analysiert.

## 3 Patienten und Methoden

### 3.1 Patientenkollektiv

Für die vorliegende Studie wurden alle Patienten ermittelt, die im Zeitraum von Juni 1995 bis Oktober 2015 am Universitätsklinikum des Saarlandes eine Operation an der Aortenwurzel erhielten (1.677 Patienten). Es wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen der Operateur oder 1. Assistent der Chefarzt der Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie (Prof. Dr. Hans-Joachim Schäfers) war. Dazu wurden zunächst für den Zeitraum von 1995-2002 alle Operationsbücher durchgearbeitet und für den Zeitraum ab 2002 das digitale Informationssystem SAP zu Hilfe genommen. Anschließend wurden alle Patienten ausgewählt, die zum Operationszeitpunkt bereits mindestens eine Voroperation an der Aortenklappe oder -wurzel erhalten hatten. Insgesamt konnten so 138 Patienten ermittelt werden, bei denen ein Wurzelersatz als Re-Operation durchgeführt wurde. Anschließend wurden alle Patienten ausgeschlossen, von denen die Krankenakte in unserem Archiv nicht vollständig war oder fehlte (sieben Patienten). Zudem wurde ein Patient zusätzlich ausgeschlossen, da in diesem Fall in unserem System keinerlei aktuelle Kontaktdaten vorhanden waren und der behandelnde Hausarzt sich mittlerweile im Ruhestand befand. Von den verbleibenden 130 Patienten wurden zwei Gruppen gebildet. Alle Patienten, die bereits einen vollständigen Wurzelersatz erhalten haben und bei denen ein erneuter Wurzelersatz als Re-Operation im Universitätsklinikum Homburg durchgeführt worden war, sind der Gruppe I (Redo Root) zugeordnet. Alle anderen Patienten, bei denen demnach eine andere Voroperation an der Aortenklappe stattgefunden hatte, ordneten wir der Gruppe II (Root) zu. Insgesamt konnten so 50 Patienten der Re-Wurzelersatzgruppe (Gruppe I) und 80 Patienten der Wurzelersatzgruppe (Gruppe II) zugeordnet werden.



Nachfolgend kontaktierten wir alle Patienten oder Angehörigen telefonisch oder schriftlich und baten sie um ihr Einverständnis, die erhobenen Daten anonymisiert für unsere Studie zu verwenden. Das Forschungsprojekt wurde von der Ethikkommission ohne Einschränkungen genehmigt.

### 3.2 Datensammlung

Im nächsten Schritt wurden aus den vorliegenden Krankenakten, Verlaufsprotokollen und Operationsberichten die prä-, intra- und postoperativen Charakteristika dieser Patienten erfasst.

Aus dem Operationsbericht wurden folgende Informationen übernommen:

- a) Operationsart und -technik
- b) Indikation
- c) Notfalleingriff
- d) Verwendete Prothese
- e) Operationszeit, aortale Bypasszeit und Ischämiezeit
- f) Intraoperative Komplikationen

Aus den Krankenakten und anästhesiologischen Protokollen wurden folgende Daten erfasst:

- a) Alter und Geschlecht des Patienten
- b) Begleiterkrankungen
- c) Voroperationen am Herzen oder Thorax sowie die Zeitspanne zur letzten Operation
- d) präoperative echokardiographische linksventrikuläre Ejektionsfraktion
- e) logistischer EuroSCORE
- f) Anzahl an Blutprodukten, die intraoperativ verabreicht wurden
- g) peri- und postoperative Komplikationen

- h) Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus
- i) bei verstorbenen Patienten die klinische Todesursache oder die Todesursache gemäß Obduktionsprotokoll

Für die Langzeitanalyse wurde ein Telefoninterview zum postoperativen Verlauf und dem aktuellen Befinden durchgeführt. Hierfür verwendeten wir ein standardisiertes Protokoll, welches in der Anlage zu finden ist. Zusätzlich wurde das Einverständnis der Studienteilnehmer erbeten, Kontakt mit den behandelnden Hausärzten und Kardiologen herstellen zu dürfen. Im Falle des Einverständnisses wurden die mitbehandelnden Kollegen um die Herausgabe der angeforderten Informationen gebeten. Zu diesem Zweck wurde ebenfalls ein standardisierter Fragebogen (siehe Anlage) verwendet. Von besonderem Interesse war zudem ein möglichst aktueller, dass heißt nicht älter als zwölf Monate, echokardiographischer Befund, für den ebenfalls ein standardisierter Fragebogen verwendet wurde. War einer der Patienten bei keinem niedergelassenen Kardiologen angebunden oder war keine echokardiographische Kontrolluntersuchung der letzten zwölf Monate vorhanden und nicht in nächster Zeit geplant, wurde für den Patienten ein Termin in unserer Ambulanz zur Erhebung aller notwendigen Informationen vereinbart. Ist ein Studienteilnehmer im Follow-up Zeitraum verstorben, wurden zusätzliche Informationen der letzten behandelnden Klinik oder des Arztes, der die Todesbescheinigung ausgestellt hatte, zur klinischen Todesursache angefordert.

### 3.3 Operative Techniken

#### 3.3.1 Operativer Zugang

Bei allen Patienten wurde die Operation durch eine Sternotomie durchgeführt und der Kreislauf während der Operation in Standardtechnik mittels extrakorporaler Zirkulation aufrechterhalten. Die Körpertemperatur wurde nach dem erwarteten Umfang der Operation abgesenkt. Im Falle einer akuten Dissektion der Aorta ascendens wurde für die Kanülierung entweder die rechte Femoralarterie oder die rechte Arteria axillaris verwendet. Nach Darstellung aller notwendigen Strukturen erfolgte eine Abklemmung der Aorta ascendens mit anschließender Aortotomie.

Dies ermöglichte die Gabe von Kardioplegielösung in die Koronarostien zur Erzeugung eines Herzstillstandes. Nach Erreichen des Herzstillstandes wurde die Aorta ascendens eröffnet und die Aortenwurzel mittels Haltenähten an den Kommissuren der Aortenklappe aufgespannt. Nach eingehender Inspektion der Aortenwurzel erfolgte, abhängig vom jeweiligen Lokalbefund, entweder die Entscheidung zum vollständigen Ersatz der Klappe oder zu einer klappen-erhaltenden Rekonstruktion. Entscheidend für die Möglichkeit, ein rekonstruktives Verfahren durchzuführen, war die Morphologie der Aortenklappe. Waren die Taschenklappen sehr zerklüftet, verdickt oder lag eine kalzifizierende Stenose der Aortenklappe vor, war eine Rekonstruktion schwierig durchzuführen. Kleinere Fenestrationen sowie Insuffizienzen oder ein Klappenprolaps bei Aneurysmata der Aorta ascendens stellten kein Ausschlusskriterium für das rekonstruktive Verfahren dar.

### 3.3.2 Kombinationsersatz von Aortenwurzel und –klappe

Im Falle eines vollständigen Klappenersatzes (modifizierte Technik nach Bentall) erfolgten zunächst die Exzision der Klappe oder alten Aortenprothese und die Mobilisation der Koronarostien. Bei Erreichung einer ausreichenden Hypothermie wurde die EKZ unterbrochen, die Aorta ascendens in Kopftieflage eröffnet und im distalen Bereich durchtrennt. Es erfolgten die Ausmessung des Aortendiameters und die Wahl einer entsprechend großen Dacronprothese. Anschließend wurde eine End-zu-End-Anastomose zwischen Dacronprothese und distaler Aorta ascendens hergestellt. Danach wurde die Aortenwurzel mittels Klappensizer ausgemessen und eine entsprechende Kombinationsprothese ausgewählt. Anschließend erfolgte die Implantation der neuen Prothese (in diesem Fall mechanische Kombinationsprothese oder gerüstoffreie Bioprothese). Abschließend wurden zwei zur Lage der Koronarostien korrespondierende Öffnungen geschaffen und die Herzkranzgefäße reimplantiert. Es folgte das Kürzen der Prothese auf die passende Länge. Zudem wurde eine End-zu-End Anastomose zwischen den beiden Dacronprothesen hergestellt.

Anschließend wurde das Herz sorgfältig entlüftet und der Patient schrittweise langsam wieder erwärmt. Bei ausreichender Pumpfunktion des Herzens und stabilem Rhythmus wurde die EKZ dekonnektiert und der Thorax in üblicher Weise verschlossen.

### 3.3.3 Remodellieren der Aortenwurzel (Yacoub)

Das operative Vorgehen bis zur Mobilisation der Koronarostien glich bei den klappenerhaltenden Verfahren im Wesentlichen der modifizierten Technik nach Bentall, wobei im Falle, dass vorher bereits ein Klappenersatz erfolgte, die Dacronprothese vor dem Remodellieren der Aortenwurzel komplett entfernt wurde (GIEBELS et al., 2013).

Nach Ausmessen der entsprechenden Größe für die Aortenprothese wurde diese zurechtgeschnitten (modelliert), sodass sie in ihrer Konfiguration den Ansatzrändern der Taschenklappen entsprach. Danach wurde die Dacronprothese in die Aortenwurzel eingenäht. Anschließend wurden zwei Öffnungen in der Prothese geschaffen, die sich in ihrer Lage korrespondierend zu den Koronarostien befanden. In einem zweiten Schritt wurden die Herzkranzgefäße in die Prothese reimplantiert. Anschließend erfolgte eine nochmalige sorgfältige Inspektion der Aortenklappe. Im Falle eines Prolapses einer der Taschen wurde diese an ihrem freien Rand mit mehreren Prolene-Einzelknopfnähten gerafft. Dies betraf bei bikuspid konfigurierten Klappen vor allem die laterale Tasche. Durch die beschriebene Raffung im Bereich der Kommissuren kam es zu einer Kürzung der freien Klappenränder und damit zu einer besseren Koaptation. Diese Technik wurde im Universitätsklinikum Homburg standardmäßig durchgeführt.

Weiterhin gab es jedoch auch die Möglichkeit, einen Klappenprolaps durch eine trianguläre Plikatur zu beheben. Bei dieser Technik wurde der freie Klappenrand der prolapierten Tasche durch eine Prolene-Naht gedoppelt. Dies führte ebenfalls zu einer Kürzung der Klappenränder und bewirkte damit eine Straffung der Tasche. Im Falle einer Stressfenestration oder Segelperforation, als Ursache für die Klappeninsuffizienz, konnte diese mit einer doppelläufigen Gore-Tex-Naht oder einem Perikardflicken verschlossen werden. Es erfolgte eine nochmalige Überprüfung auf adäquate Symmetrie.

Wurde ein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht, wurden die Prothesen anastomosiert. Abschließend erfolgte der Verschluss des Thoraxes in Standardtechnik.

### 3.3.4 Re-Implantation der Aortenklappe (David)

Wie bei den klappenerhaltenden Operationen nach Yacoub erfolgten auch bei der Re-Implantationstechnik nach David zunächst eine zirkuläre Mobilisation der Aortenwurzel und eine Resektion des Aortensinus. Von der verbleibenden Aortenwand wurden zunächst die Koronarostien trompetenförmig zugeschnitten. Anschließend erfolgten das Ausmessen der geeigneten Aortenprothese und die Fixierung des proximalen Anteils am aortoventrikulären Übergang. Für eine sichere Fixierung wurden zunächst horizontale Matratzennähte zirkulär unterhalb der Klappenebene vorgelegt. Im Folgenden wurden die jeweiligen Nähte durch das proximale Ende der Prothese gestochen und über die skelettierte Aortenwurzel gestülpt. Anschließend wurden die Haltenähte bei guter Adaptation verknotet.

Nun wendete man sich den Kommissuren zu, deren Nähte zunächst durch das Lumen der Prothese gezogen und anschließend gestochen wurden. Wurde ein guter Sitz der Aortenprothese erreicht, konnte die Aortenklappe in die Prothese entlang der Klappentaschenbasis reimplantiert werden. Wichtig hierbei war die Resuspensionshöhe der Kommissuren, welche optimaler Weise ihr Koaptationsniveau innerhalb der Prothese fanden. Lag zusätzlich eine Insuffizienz der Aortenklappe vor, wurde diese nach den gleichen Prinzipien wie bei der Operation nach Yacoub behoben und das Ergebnis mittels intraoperativer TEE überprüft.

Im letzten Schritt wurden die Herzkranzgefäße gemäß der Buttontechnik in die zuvor geschaffenen korrespondierenden Öffnungen der Prothese reimplantiert. Die distale Anastomisierung der Aortenprothese und der Verschluss des Thoraxes erfolgten üblicherweise nach der im Vorhergehenden beschriebenen Technik.

### 3.3.5 Ersatz von Aortenklappe und -wurzel mit einem Autograft (Ross)

Die Ross-Operation wurde als Wurzelersatz durchgeführt. Dabei glich die Operationstechnik bei der Ross-Prozedur im Wesentlichen den Merkmalen des kompletten Wurzelersatzes bei der Technik nach Bentall. Zusätzlich wurde eine Neukonstruktion der Pulmonalklappe – welche sich als Autograft in Aortenposition befand – notwendig. Hierfür wurde entweder ein Homograft von einer menschlichen Leiche verwendet oder es erfolgte die Neumodellierung der Pulmonalklappe mittels Gewebe der Aorta oder des Perikards.

## 3.4 Follow-up und Endpunkte

Das Follow-up wurde mittels Telefoninterviews, Konsultationen in unserer Ambulanz und Auswertungen der Dokumente der behandelnden Hausärzte und Kardiologen durchgeführt und war in Bezug auf die harten Endpunkte zu 98,7 % komplett. Ein Patient konnte im Verlauf nicht nachverfolgt werden. Als harte Endpunkte definierten wir den Tod jeglicher Ursache sowie das Vorliegen schwerwiegender Komplikationen, welche später als 30 Tage nach der Operation aufgetreten waren.

Als schwerwiegende Komplikationen wurden erfasst:

- a) die Notwendigkeit einer Re-Operation an der Aortenklappe oder -wurzel
- b) das Auftreten einer Endokarditis oder Prothesenendokarditis
- c) jegliche ischämischen Komplikationen infolge einer Thromboembolie
- d) jegliche Blutungskomplikationen bei Patienten mit einer oralen Antikoagulation

Zudem wurde die aktuelle Leistungsfähigkeit und Berücksichtigung der New York Heart Association Skala (NYHA-Einteilung) erfragt. Entsprechende funktionelle Daten bzgl. des aktuellen Leistungsstandes (NYHA-Klassifikation) waren von 77 Patienten (98,7 % bei 78 Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt noch am Leben waren) vorhanden. Mit einer guten subjektiven Leistungsfähigkeit wurden Patienten definiert, welche der NYHA-Klasse I oder II angehörten.

Zusätzlich wurde die Klappen- und Herzfunktion anhand aktueller echokardiographischer Befunde, in standardisierter Form nach aktuellen Empfehlungen (LANCELLOTTI et al., 2010), erfasst. Hierzu wurden im Universitätsklinikum Homburg transthorakale Echokardiographie-Untersuchungen durchgeführt. Zunächst wurden in einer 2 D-Echokardiographie von parasternal in der langen Achse die Aortenwurzel dargestellt und die Werte für den Aortenannulus und sinotubulären Übergang ermittelt. Anschließend wurde von parasternal in der kurzen Achse der linksventrikuläre Diameter mittels M-Mode ausgemessen.

Danach wurde die Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe mithilfe des CW-Dopplers entweder in der apikalen langen Achse oder im 5-Kammerblick ausgemessen. Zur Beurteilung der Aorteninsuffizienz wurde die Farbdoppler-Echokardiographie verwendet. Zudem wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion in der Methode nach Teichholz und Simpson bestimmt und der Durchschnitt beider Werte gebildet.

Es waren demnach echokardiographische Kontrolluntersuchungen von 62 Patienten (80 %) vorhanden. Jedoch wurden nur 10 Patienten im Verlauf im Universitätsklinikum Homburg untersucht. Demnach wurden 52 Patienten von externen, meist niedergelassenen Kardiologen echokardiographiert. Bei diesen Befunden fehlten in vielen Fällen jedoch klare Stellungnahmen zum Schweregrad der Aorteninsuffizienz, der linksventrikulären Ejektionsfraktion oder die genauen Ausmessungen der Herzsinnenwand.



Dafür wurden die Befunde häufig mit Kommentaren wie „schwierige Untersuchbarkeit“ oder „unverändert gute Prothesenfunktion“ zusätzlich versehen.

Daher waren vergleichbare echokardiographische Daten, die einer statistischen Analyse zugänglich waren, nur von 40 Patienten (52 %) vorhanden.

Weiterhin wurden die Patienten im Telefoninterview befragt, welche Medikamente zur Therapie der Herzinsuffizienz sie zum Befragungszeitpunkt einnahmen. Konkret wurde nach der Einnahme eines Betablockers, ACE-Hemmers oder AT1-Antagonisten sowie eines Diuretikums gefragt. Des Weiteren wurde nach einer oralen Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten zum Untersuchungszeitpunkt gefragt. Die Daten hierzu sind von 72 Patienten komplett (94 %).

Ergänzend wurden die behandelnden Kardiologen oder Hausärzte um die Zusendung eines aktuellen elektrokardiographischen Befundes gebeten. Bei Patienten, die in unserem Ambulatorium gesehen wurden waren die Befunde entsprechend bereits vorhanden. Entsprechende Ergebnisse liegen von 70 Patienten (91 %) vor.

### 3.5 Statistische Auswertung

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie wurden retrospektiv analysiert. Dafür wurden zunächst allgemein deskriptiv die erhobenen Parameter tabellarisch aufgelistet und in Bezug auf die primären und sekundären Endpunkte ausgewertet. Im Anschluss wurden Vergleiche zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Frühergebnisse und Langzeitdaten hergestellt und statistisch ausgewertet. Die statistische Auswertung wurde durchgeführt mit Hilfe von SPSS Version 22.

Stetige Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung sowie gegebenenfalls mit Spannweite oder als Median mit Interquartilsabstand angegeben. Die stetigen Variablen wurden mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben oder des Mann-Whitney-U-Tests – bei nichtbestehender Normalverteilung – verglichen.

Alle kategorischen Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder – bei einer erwarteten Häufigkeit  $<5$  – des exakten Tests nach Fisher ausgewertet. Angegeben wurden jeweils, wenn dies möglich war, die exakten zweiseitigen Signifikanzen.

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden anhand des Kaplan-Meier Verfahrens ermittelt und die Gruppenvergleiche unter Zuhilfenahme des log-rank-Testverfahrens oder des Cox-Regressionsmodells verglichen.

Mögliche Prädiktoren/Risikofaktoren der perioperativen Sterblichkeit wurden zunächst in univariablen binomial logistischen Regressionsmodellen ermittelt. Anschließend wurden statistisch signifikante (adjustierter p-Wert nach Holm:  $p < 0,05$ ) Prädiktoren/Risikofaktoren in einem multivariablen Regressionsmodell über die Rückwärtsselektion modelliert. In Bezug auf das Langzeitüberleben (Tod jeglicher Ursache) wurden Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. Alle p-Werte wurden nach der univariablen Auswertung unter Zuhilfenahme der Adjustierungsmethode nach Holm korrigiert, um eine Alphafehler-Inflation zu korrigieren.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Präoperative Patientencharakteristika

Für die vorliegende Studie wurden insgesamt 130 Patienten ausgewählt. Hierbei konnten 50 Patienten der Re-Wurzelersatzgruppe (Gruppe I) und 80 Patienten der Wurzelersatzgruppe (Gruppe II) zugeordnet werden. Der jüngste Patient, der operiert wurde, war 11 Jahre alt und der älteste 84 Jahre, wobei das durchschnittliche Alter in der Gruppe I 55 Jahre betrug und in Gruppe II 58 Jahre. In beiden Gruppen wurden mehr Männer als Frauen operiert. Weiterhin gab es in Gruppe II tendenziell mehr Eingriffe, die notfallmäßig durchgeführt werden mussten – 41 % aller Operationen im Vergleich zu 24 % in Gruppe I.

Betrachtet man Begleiterkrankungen der Patienten, so lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen erkennen. Dies zeigt sich tendenziell auch in einem ähnlichen logistischen EuroSCORE. Dieser beträgt für Gruppe I im Durchschnitt 20 % und für Gruppe II im Durchschnitt 24 %. Weiterhin lag bei 38 % aller Patienten in Gruppe I und bei 24 % aller Patienten in Gruppe II bereits präoperativ eine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion von unter 50 % vor.

Bei beiden Gruppen lag als häufigste Voroperation eine mechanische Klappenprothese oder Kombinationsprothese vor. In knapp der Hälfte aller Fälle lag als Indikation für die Re-Operation eine Endokarditis vor. Die zweithäufigste Indikation für eine erneute Intervention stellte ein Aneurysma der Aorta ascendens (echte wie falsche) oder eine Prothesendegeneration oder –versagen bzw. im Falle einer nativen Klappe eine Klappensuffizienz dar. Ein Patient in Gruppe II hatte eine akute Aortendissektion vom Typ Stanford A.

Zu beachten ist, dass bei vielen Patienten häufig eine Kombination von mehreren Ursachen für eine erneute Re-Operation vorlag, in der Tabelle 1 jedoch jeweils nur die Hauptdiagnose dargestellt ist. Patienten beider Gruppen hatten bereits durchschnittlich zwei Voroperationen am Herzen bei Diagnosestellung. Alle präoperativen Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

**Tabelle 1. Präoperative Charakteristika**

	Gruppe I	Gruppe II	p Value
Anzahl an Patienten	50 (100%)	80 (100%)	
Durchschnittliches Alter $\pm$ SD	55 $\pm$ 17	58 $\pm$ 17	0,314
Altersspannweite	12 - 84	11 - 84	
Männliches Geschlecht	39 (78%)	57 (71%)	0,394
Notfalleingriff (<6h)	12 (24%)	33 (41%)	0,044
Dringende Indikation (<24h)	16 (32%)	10 (13%)	0,038
Begleiterkrankungen:			
Arterielle Hypertonie	36 (72%)	53 (66%)	0,492
COPD	4 (8%)	10 (13%)	0,421
Marfan-Syndrom	3 (6%)	2 (3%)	0,372
Insulinpflichtiger Diabetes mellitus	3 (6%)	8 (10%)	0,529
Nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus	1 (2%)	6 (8%)	0,249
Niereninsuffizienz (mit Dialyse)	3 (6%)	3 (4%)	0,675
Zustand nach Schlaganfall	6 (12%)	6 (8%)	0,541
Alkohol- oder Drogenabusus	5 (10%)	4 (5%)	0,304
Koronare Herzerkrankung	10 (20%)	17 (21%)	0,864
pAVK	0	5 (6%)	0,156
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion <50 %	19 (38%)	19 (24%)	0,082
EuroSCORE (logistisch) Durchschnitt $\pm$ SD	20 $\pm$ 16	24 $\pm$ 23	0,933
Vorhergehende Operationen:			
Durchschnitt $\pm$ SD	2 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1	0,499
Spannweite	1 - 5	1 - 3	
Durchschnittliches Intervall zur Re-Operation $\pm$ SD (Monate)	67 $\pm$ 58	77 $\pm$ 74	0,028
Spannweite (Monate)	1 - 204	1 - 420	
Wurzelersatz	50 (100%)	0	
Stentless	11 (22%)	0	
Composite	27 (54%)	0	
Ross	4 (8%)	0	

Aortenwurzel-Homograft	1 (2%)	0
Yacoub/David	7 (14%)	0
Mechanischer Klappenersatz	0	45 (56%)
Biologischer Klappenersatz	0	23 (29%)
Aortenklappenrekonstruktion	0	12 (15%)
Indikationen für die Re-Operation:		0,034
Endokarditis/Prothesenendokarditis	27 (54%)	38 (48%)
Aneurysma	8 (16%)	29 (36%)
Prothesendegeneration/ –versagen oder Klappeninsuffizienz	15 (30%)	12 (15%)
Aortendissektion	0	1 (1%)

## 4.2 Operative Daten

Bei 46 Patienten wurde eine mechanische Kombinationsprothese implantiert und bei 67 Patienten wurde eine biologische gerüstfreie Kombinationsprothese verwendet. In neun Fällen wurde eine Ross-Operation durchgeführt und acht Patienten erhielten ein aortenklappenerhaltendes Verfahren. Insgesamt erfolgte bei 32 Patienten ein zusätzlicher teilweiser oder kompletter Ersatz des Aortenbogens. Bei weiteren elf Patienten wurde ein Ersatz oder eine Rekonstruktion der Mitralklappe vorgenommen. Elf Patienten erhielten einen aortokoronaren Bypass als Zusatzeingriff. Weiterhin wurde bei sechs Patienten zusätzlich eine Intervention an der Trikuspidalklappe und bei neun Patienten an der Pulmonalklappe durchgeführt. Erwartungsgemäß war die Operationsdauer, wie die kardiopulmonale Bypasszeit, tendenziell in der Gruppe der Re-Wurzelersätze (Gruppe I) aufgrund der höheren Komplexität der Operation insgesamt länger.

Überraschend jedoch ist, dass Patienten der Wurzelerersatzgruppe (Gruppe II) durchschnittlich zwei Erythrozytenkonzentrate mehr benötigten als Patienten der Re-Wurzelerersatzgruppe (Gruppe I). Die operativen Daten sind in Tabelle 2 abgebildet.

**Tabelle 2. Operative Zeiten und Zusatzeingriffe**

	Gruppe I	Gruppe II	p Value
Aortenwurzelersatz	50 (100%)	80 (100%)	
Composite	18 (36%)	28 (35%)	0,908
SJM	15 (30%)	11 (14%)	0,024
Carbomedics	3 (6%)	17 (21%)	0,019
Gerüstfreie Bioprothese	24 (48%)	43 (54%)	0,523
Edwards prima	15 (30%)	22 (28%)	0,759
Medtronic Freestyle	8 (16%)	21 (26%)	0,172
Toronto root	1 (2%)	0	0,385
Ross-Operation	3 (6%)	6 (8%)	1,000
Klappenerhaltender Aortenwurzelersatz	5 (10%)	3 (4%)	0,259
Aortenwurzelgröße:			
Durchschnitt $\pm$ SD	22 $\pm$ 10	23 $\pm$ 8	0,024
Spannweite	21 - 29	21 - 29	
Zusätzlich durchgeführte Eingriffe:	29 (55%)	44 (55%)	
<u>Aortenbogensersatz</u>			
Total	4 (8%)	7 (9%)	1,000
Teilweise	8 (16%)	12 (15%)	0,878
Mitralklappenersatz oder -rekonstruktion	6 (12%)	5 (6%)	0,252
Trikuspidalklappenersatz oder -rekonstruktion	4 (8%)	2 (3%)	0,146
Aortokoronarer Bypass	3 (6%)	8 (10%)	0,425
Pulmonalklappenersatz	3 (6%)	6 (8%)	0,481
Septale Myektomie	0	1 (1%)	0,427
Glennanastomose	1 (2%)	0	0,204
Operative Zeiten:			
Kardiopulmonale Bypasszeit (Durchschnitt $\pm$ SD)	150 $\pm$ 63	143 $\pm$ 67	0,556
Aortenabklemmzeit (Durchschnitt $\pm$ SD)	92 $\pm$ 34	83 $\pm$ 28	0,117
Zeit im Kreislaufstillstand (Durchschnitt $\pm$ SD)	2 $\pm$ 6	3 $\pm$ 6	0,741
Thrombozytensubstrate (Durchschnitt $\pm$ SD)	2 $\pm$ 2	2 $\pm$ 2	0,640
Erythrozytenkonzentrate (Durchschnitt $\pm$ SD)	1 $\pm$ 3	3 $\pm$ 6	0,010
Fresh frozen plasma (FFP) (Durchschnitt $\pm$ SD)	1 $\pm$ 2	2 $\pm$ 4	0,012

## 4.3 Primäre Endpunkte

### 4.3.1 Perioperative Letalität

Die Gesamtletalität betrug für beide Gruppen 10,0 % (13/130 Patienten), in Gruppe I (Re-Wurzelersatz) 8 % (vier Patienten) und in Gruppe II (Wurzelersatz als Re-Operation) 11,3 % (neun Patienten). Die Gesamtletalität für beide Gruppen bei Vorhandensein einer aktiven Endokarditis betrug 12,3 % (acht Patienten) gegen 7,7 % (fünf Patienten) ohne Endokarditis ( $p=0,560$ ). Betrachtet man die Letalität bei Vorhandensein einer Endokarditis als Operationsindikation im Gruppenvergleich, so ergibt sich interessanterweise für Gruppe II eine perioperative Mortalität von 15,8 % (sechs Patienten) bei vorhandener Endokarditis gegen 7,1 % (drei Patienten,  $p=0,296$ ) ohne Endokarditis bzw. 7,4 % (zwei Patienten) und 8,7 % (zwei Patienten,  $p=1,000$ ) in Gruppe I. Demzufolge scheint die Endokarditis für die perioperative Sterblichkeit besonders bei Patienten, die einen Wurzelersatz als Re-Operation benötigten, einen starken Einfluss zu haben. Von den 13 Patienten, die bereits während der Operation oder im Krankenhaus verstarben sind, lag bei neun Patienten ein septisches Geschehen als Todesursache zugrunde und bei vier Patienten ein kardial bedingtes Pumpversagen – hierbei verstarben drei Patienten bereits in tabula.

Das Ergebnis der binomial logistischen Regressionsanalyse ergibt für keine der beiden Gruppen (Gruppe I gegen Gruppe II) einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (OR 0,686 ( $p=0,550$ )). Die postoperative Letalität ist in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3. Krankenhaussterblichkeit**

	Gruppe I	Gruppe II	p Value
Letalität bei der Operation (oder innerhalb der ersten 30 Tage)	4 (8%)	9 (11%)	0,343
<i>Sepsis</i>	2 (4%)	7 (9%)	0,481
<i>Kardiales Pumpversagen</i>	2 (4%)	2 (3%)	0,638

### 4.3.2 Postoperative Morbidität

Postoperative Komplikationen traten bei Gruppe I in 21 Fällen (42 %) auf. Die häufigsten Komplikationen waren eine Re-Thorakotomie auf Grund einer vermehrten postoperativen Blutung und eine verlängerte Beatmung auf der Intensivstation. Schwerwiegende Kreislauflkomplikationen, welche den Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe oder eines rechtsventrikulären Unterstützungssystems notwendig machten, gab es nur bei einem Patienten in der Re-Wurzellersatzgruppe (Gruppe I).

In Gruppe II traten bei 28 Patienten (35 %) postoperative Komplikationen auf. Die häufigsten postoperativen Komplikationen waren eine Re-Thorakotomie aufgrund einer vermehrten Blutung und ein persistierender atrioventrikulärer Block III. Grades, welcher einen permanenten Schrittmacher notwendig machte. Schwerwiegende Komplikationen – Notwendigkeit der Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe oder eines rechtsventrikulären Unterstützungssystems – traten bei vier Patienten auf. Zudem fällt deskriptiv auf, dass Patienten mit einer Endokarditis als Operationsindikation gehäuft postoperativ einen Schrittmacher benötigten (15 % gegen 6 %,  $p=0,090$ ). Die postoperativen Daten und die Morbidität sind in Tabelle 4 und 5 dargestellt.

**Tabelle 4. Postoperative Morbidität**

	Gruppe I	Gruppe II	p Value
Komplikationen:	21 (42%)	28 (35%)	0,423
Intraaortale Ballonpumpe oder RVAD	1 (2%)	4 (5%)	0,648
Re-Thorakotomie	5 (10%)	9 (11%)	0,823
Schlaganfall	2 (4%)	2 (3%)	0,638
Permanenter transvenöser Schrittmacher	5 (10%)	9 (11%)	0,823
Postoperatives, neues Vorhofflimmern	5 (10%)	5 (6%)	0,507
Neu aufgetretenes Nierenversagen (mit Dialyse)	2 (4%)	7 (9%)	0,481
Verlängerte postoperative Beatmung (>48h)	6 (12%)	2 (3%)	0,054
Sternuminfektion mit Sternumrefixation und Omentumplastik	1 (2%)	1 (1%)	1,000
Verbleib auf Intensivstation (Durchschnitt $\pm$ SD)	3 $\pm$ 4	4 $\pm$ 7	0,566
Tage im Krankenhaus (Durchschnitt $\pm$ SD)	12 $\pm$ 7	11 $\pm$ 7	0,107



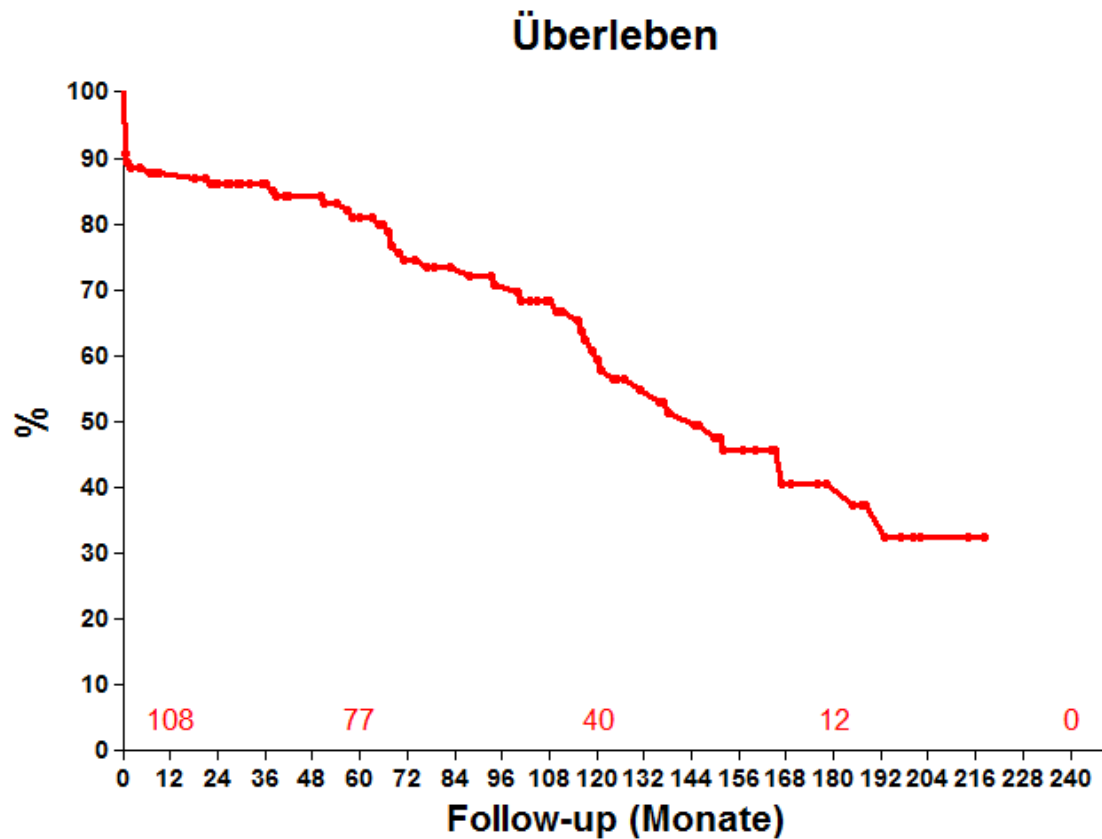
**Tabelle 5. Postoperative Morbidität – Endokarditis (End.)**

	End.	Keine End.	p Value
Komplikationen:	27 (42%)	22 (34%)	0,366
Intra-aortale Ballonpumpe oder RVAD	3 (5 %)	2 (3%)	1,000
Re-Thorakotomie	9 (14%)	5 (8%)	0,258
Schlaganfall	2 (3%)	2 (3%)	1,000
Permanenter transvenöser Schrittmacher	10 (15%)	4 (6%)	0,090
Postoperatives, neues Vorhofflimmern	4 (6%)	6 (9%)	0,510
Neu aufgetretenes Nierenversagen (mit Dialyse)	4 (6%)	5 (8%)	1,000
Verlängerte postoperative Beatmung (>48h)	4 (6%)	4 (6%)	1,000
Sternuminfektion mit Sternumrefixation und Omentumplastik	0 (0%)	2 (3%)	0,496
Verbleib auf Intensivstation (Durchschnitt $\pm$ SD)	4 $\pm$ 8	3 $\pm$ 4	0,175
Tage im Krankenhaus (Durchschnitt $\pm$ SD)	12 $\pm$ 8	10 $\pm$ 6	0,679

### 4.3.3 Langzeitüberleben

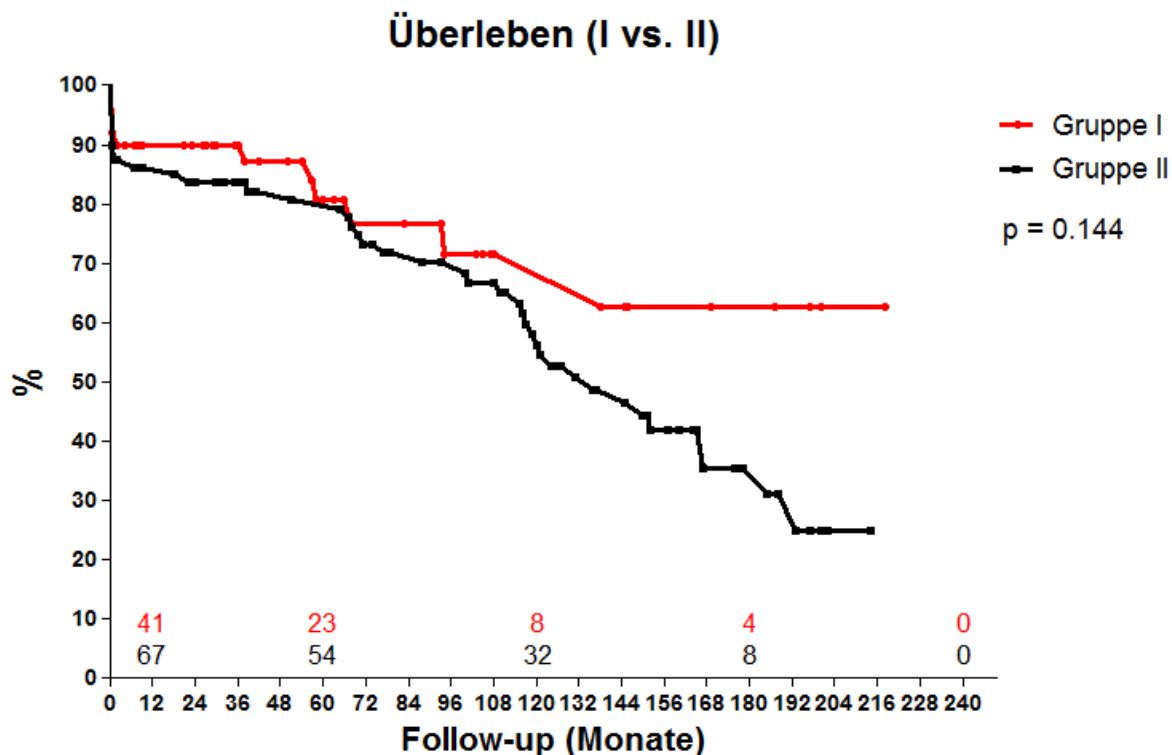
Das durchschnittliche Follow-up betrug 7 Jahre (KI 74 – 96 Monate), das mediane Follow-up 6,5 Jahre (KI 63 – 103 Monate). Das kürzeste Follow-up betrug 0 Jahre und das längste 19 Jahre. Das Follow-up war in Bezug auf die harten Endpunkte zu 98,7 % komplett. Ein Patient konnte im Verlauf nicht mehr kontaktiert werden.

Insgesamt verstarben weitere 39 Patienten (30 %) im Nachbeobachtungszeitraum. Die 10- und 15-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit betrug 59,4 % (SE 5,3 %) und 40,6 % (SE 6,3 %). Siehe Figur 1. In der Gruppe I gab es vier Patienten, die perioperativ verstarben und sieben Patienten, die nach Entlassung aus dem Krankenhaus verstorben sind. In Gruppe II gab es neun Patienten, die bereits während des Krankenhausaufenthaltes verstarben und 32 Patienten, die im Verlauf nach der Entlassung verstorben sind.



**Figur 1: Kaplan-Meier-Schätzer der Überlebenswahrscheinlichkeit**

Die 5-, 10- und 15-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten betrugen für Gruppe I 80,6 % (SE 6,4 %), 71,5 % (SE 8,4 %) und 62,5 % (SE 11,1 %) sowie für Gruppe II 80,7 % (SE 4,5 %), 56,2 % (SE 6,2 %) und 35,4 % (SE 7,0 %), siehe Figur 2. Ein statistisch signifikanter Unterschied des Überlebens zwischen den beiden Gruppen konnte nicht festgestellt werden (Log-rank-Test:  $p=0,144$ ).



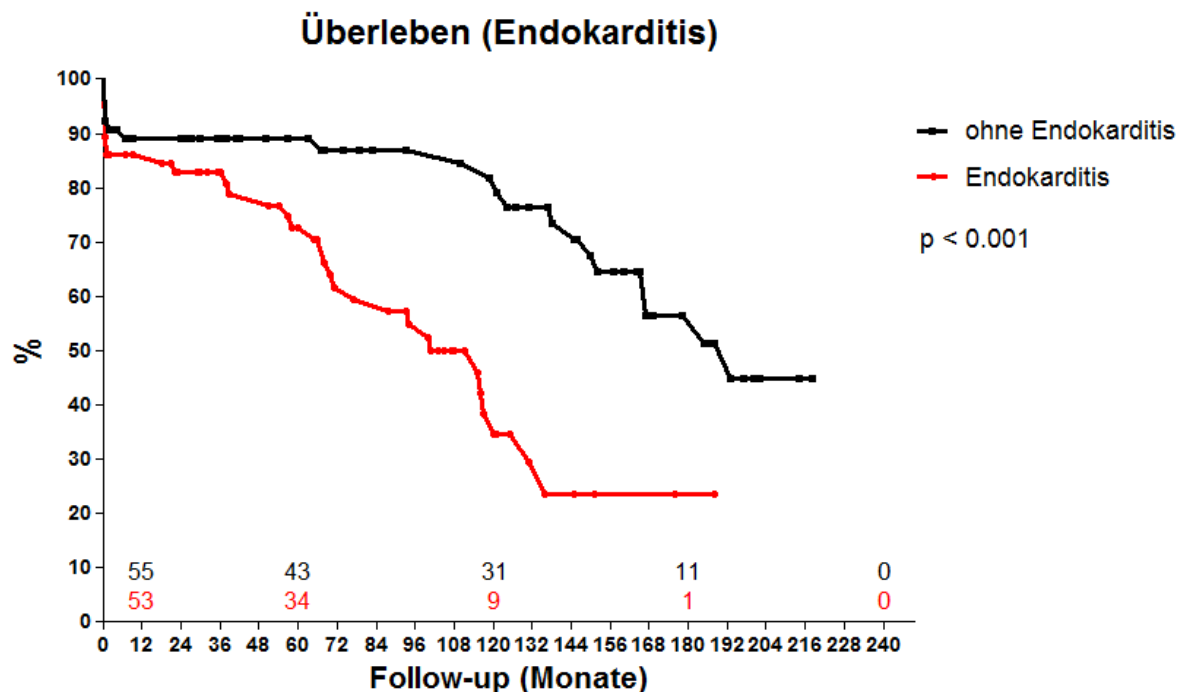
**Figur 2: Kaplan-Meier-Schätzer der Überlebenswahrscheinlichkeiten im Vergleich Gruppe I gegen Gruppe II. Es ist kein statistisch signifikanter Unterschied zu erkennen.**

Insgesamt gab es unter allen 39 späten Todesfällen 24 Patienten (62 %), die zum Zeitpunkt der Re-Operation eine aktive Endokarditis hatten ( $p < 0,001$ ). Anders dargestellt verstarben 24 von 57 Patienten (42 %) im Verlauf, die wegen einer Endokarditis operiert wurden, während von allen anderen Patienten lediglich 15 von 60 Patienten (25 %) nach Entlassung aus dem Krankenhaus verstarben. Um Verzerrungen bei der Auswertung weitestgehend zu vermeiden, haben wir unabhängige Variablen, von denen wir ausgehen, dass sie das Sterblichkeitsrisiko erhöhen könnten, in einem adjustierten Cox-Regressionsmodell hinsichtlich des Langzeitüberlebens in Bezug auf beide Gruppen untersucht. Für folgende Variablen haben wir das Cox-Regressionsmodell adjustiert: Alter, Geschlecht, Notfalleingriff, aktive Endokarditis, präoperativ bestehende koronare Herzerkrankung, Zustand nach Thromboembolie, COPD und dialysepflichtige Niereninsuffizienz.

Hierbei ergab sich eine korrigierte Hazard-Ratio von 0,711 ( $p=0,352$ ) – Gruppe I gegen Gruppe II. Demnach gab es keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil in einer der beiden Gruppen.

Anschließend haben wir beide Gruppen in Bezug auf das Langzeitüberleben, korrigiert nach jenen Todesereignissen, von denen wir wissen, dass sie kardial bedingt sind oder in einem Zusammenhang mit der Operation stehen, untersucht. Auch hierbei ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen erkennen (Log-rank-Test:  $p=0,364$ ), jedoch zeigte sich eine wesentlich verbesserte 10- bzw. 15-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit: 79,8 % (SE 6,8 %) in Gruppe I bzw. 66,8 % (SE 6,1 %) in Gruppe II nach 10 Jahren und 79,8 % (SE 6,8 %) bzw. 60,6 % (SE 6,9 %) nach 15 Jahren.

In der weiteren Subgruppenanalyse wurde untersucht, welche Patienten ein besseres oder schlechteres Langzeitüberleben auswiesen. Interessant erschien hierbei die Betrachtung der beiden Gruppen subsumiert nach dem Vorhandensein einer aktiven Endokarditis zum Zeitpunkt der Re-Operation in Bezug auf das Langzeitüberleben. Hierbei zeigte sich eine wesentlich schlechtere Prognose bei vorhandener Endokarditis im Vergleich zu einem Eingriff jeglicher anderer Indikation. Die 10- und 15- Jahresüberlebensrate bei Patienten ohne Endokarditis betrug 81,8 % (SE 5,4 %) und 56,4 % (SE 8,5 %) gegenüber 34,5 % (SE 8,1 %) bzw. 23,7 % (SE 8,5 %) bei Patienten mit Endokarditis ( $p<0,001$ ), siehe Figur 3.



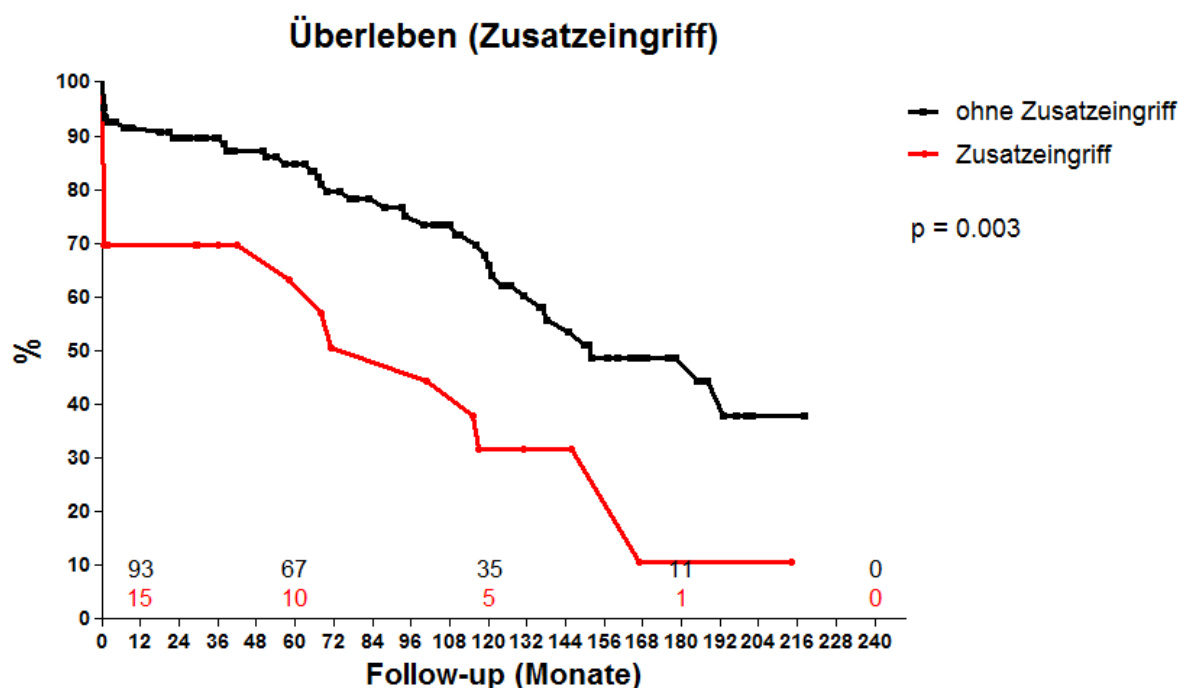
**Figur 3: Kaplan-Meier-Schätzer der Überlebenswahrscheinlichkeiten im Falle einer Endokarditis. Patienten mit Endokarditis weisen eine signifikant schlechtere Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit auf.**

Weiterhin betrug die 10- bzw. 15-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten der Gruppe I 87,0 % (SE 7,0 %) bzw. 74,5 % (SE 13,0 %) ohne Endokarditis im Gegensatz zu 58,6 % (SE 12,8 %) nach 10 und 15 Jahren bei Patienten mit Endokarditis ( $p=0,315$ ).

In Gruppe II betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit 80,8 % (SE 6,7 %) nach 10 Jahren und 51,2 % (SE 10,3 %) nach 15 Jahren bei Patienten ohne Endokarditis sowie 30,1 % (SE 8,4 %) und 18,8 % (SE 8,3 %) bei Patienten mit Endokarditis ( $p<0,001$ ). Grundsätzlich haben demnach Patienten mit Endokarditis, gleich welcher Voroperation, ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR 3,175;  $p<0,001$ ; 95 % KI 1,733 – 5,819).

Im nächsten Schritt wurde das Langzeitüberleben analysiert im Vergleich von Patienten, bei denen ein Zusatzeingriff notwendig gewesen war zu jenen, die ausschließlich einen AWE erhielten. Entsprechend wurden alle Patienten eingeschlossen, die entweder einen Mitralklappenersatz oder –rekonstruktion, einen Trikuspidalklappenersatz oder –rekonstruktion, einen ACB oder eine Glennanastomose erhielten. Patienten mit einer Operation am Aortenbogen wurden nicht erfasst, da dies als Teil der eigentlichen Hauptprozedur zu werten ist. Weiterhin wurden Patienten mit einem Pulmonalklappenersatz in dieser Untersuchung ausgeschlossen, da dieser in allen Fällen im Rahmen der Operation nach Ross (vgl. Kapitel 3.3.5) erfolgte.

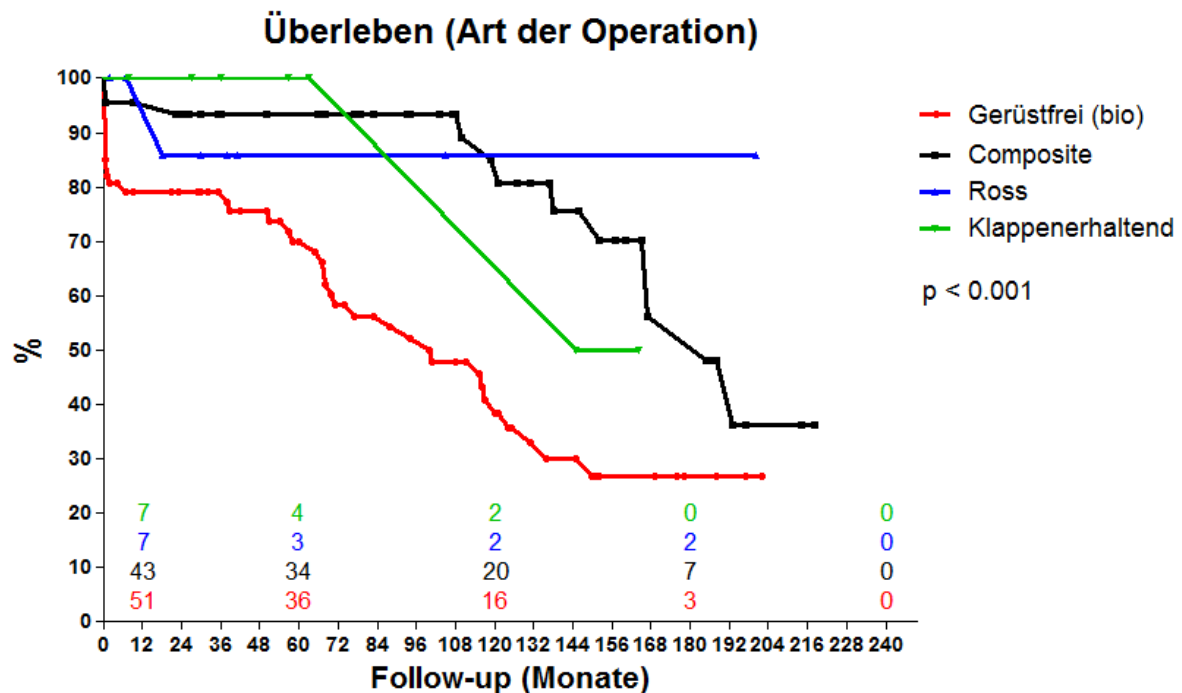
Es zeigt sich ein schlechteres Langzeitüberleben von allen Patienten, die einen entsprechenden Zusatzeingriff benötigten. Die entsprechende 10- und 15-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit ohne Zusatzeingriff betrug 66,0 % (SE 5,7 %) und 48,7 % (SE 6,7 %) gegenüber 31,6 % (SE 11,5 %) und 10,5 % (SE 9,8 %) bei der Notwendigkeit eines Zusatzeingriffes ( $p < 0,001$ ), siehe Figur 4.



**Figur 4:** Kaplan-Meier-Schätzer der Überlebenswahrscheinlichkeiten im Falle der Notwendigkeit der Durchführung eines Zusatzeingriffes am Herzen. Patienten, die einen zusätzlichen Eingriff benötigen, weisen eine schlechtere Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit auf.

Dabei stellte die koronare Herzerkrankung mit und ohne der Notwendigkeit eines ACB separat einen unabhängigen Faktor dar, der mit einem schlechteren Langzeitüberleben assoziiert ist. Hierbei betrug die Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit bei Vorhandensein einer KHK 47,4 % (SE 10,9 %) nach 10 Jahren und 24,4 % (SE 11,2 %) nach 15 Jahren sowie 62,7 % (SE 6,0 %) und 45,9 % (SE 7,1 %) ohne KHK ( $p=0,021$ ).

Weiterhin wurde untersucht, ob die verwendete Prothese einen Einfluss auf das Langzeitüberleben hat. Die am häufigsten verwendete Prothese in dieser Studie war über beide Gruppen hinweg eine gerüstfreie biologische Prothese. Daher definierten wir die Implantation einer gerüstfreien Bioprothese als Referenzgruppe und verglichen diese mit den anderen drei Verfahren: mechanische Kombinationsprothese, Ross-Operation und Rekonstruktion der Aortenklappe (Yacoub/David). Die Cox-Regressionsanalyse zeigte hierbei einen signifikanten Überlebensvorteil bei der Verwendung einer mechanischen Kombinationsprothese im Vergleich zur gerüstfreien Bioprothese HR 0,310 ( $p<0,001$ ). Zudem waren statistisch tendenziell bessere Ergebnisse für die Rekonstruktion HR 0,245 ( $p=0,165$ ) und die Ross-Operation HR 0,215 ( $p=0,130$ ) im Vergleich zur Referenzgruppe (gerüstfreie biologische Kombinationsprothese) zu erkennen. Patienten mit einer gerüstfreien Bioprothese hatten demnach die schlechteste 10- und 15-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit mit 38,3 % (SE 6,9 %) und 26,7 % (SE 6,9 %), gefolgt von jenen mit einer mechanischen Kombinationsprothese 84,9 % (SE 6,6 %) nach 10 Jahren und 56,2 % (SE 11,7 %) nach 15 Jahren. Die beste 10-Jahreslangzeitüberlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einem elektiven AWE hatten demnach jene, welche entweder eine Ross-Operation – 85,7 % (SE 13,2 %) – oder eine klappenerhaltende Operation erhielten 100 % ( $p<0,001$ ), siehe Figur 5.



**Figur 5: Kaplan-Meier-Schätzer der Überlebenswahrscheinlichkeiten im Vergleich der vier verschiedenen angewendeten Operationsverfahren zum Aortenwurzelersatz. Die beste Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit haben Patienten, die einen klappenerhaltenden Eingriff erhielten oder eine Operation nach Ross.**

Im letzten Schritt dieser Analyse wurden ausschließlich jene Patienten betrachtet, bei denen keine Endokarditis vorlag (50 %; 65 Patienten). Auch in dieser Gruppe von Patienten, die überwiegend elektiv operiert wurden, zeigte sich die Notwendigkeit der Durchführung eines Zusatzeingriffes mit einem schlechteren Langzeitüberleben assoziiert. Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug jeweils 60 % (SE 14,5 %) nach 10 Jahren und 20 % (SE 18,2 %) nach 15 Jahren mit Zusatzeingriff gegenüber 85,3 % (SE 5,8 %) und 64,4 % (SE 8,6 %) ohne Zusatzeingriff ( $p=0,046$ ).

Des Weiteren ist zu erkennen, dass Patienten, die älter als 60 Jahre zum Operationszeitpunkt waren, eine verminderte Überlebenswahrscheinlichkeit aufwiesen. Die 15-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit betrug bei Patienten <60 Jahre 59,8 % (SE 9,6 %) und bei den Patienten  $\geq 60$  Jahre 26,8 % (SE 7,2 %,  $p<0,001$ ).



Weniger ausgeprägt war dieser Trend hingegen bei den Patienten, die keine Endokarditis aufwiesen. Die entsprechende 15-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt bei Patienten  $\geq 60$  Jahre, die keine Endokarditis hatten, 43,1 % (SE 12,9 %) und bei jenen  $< 60$  Jahre 67,7 % (SE 10,5 %,  $p=0,075$ ).

#### 4.3.4 Klappenassoziierte Spätkomplikationen

Unter klappenassoziierten Spätkomplikationen verstehen wir Erkrankungen, die möglicherweise als Folge einer Operation an einer Herzklappe auftreten können, jedoch nicht innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation aufgetreten sind. Zu den Spätkomplikationen zählen: die Notwendigkeit einer erneuten Operation an der Aortenklappe oder -wurzel, das Auftreten einer Prothesenendokarditis oder Endokarditis der nativen Aortenklappe, jegliche thromboembolischen Ischämien und schwerwiegende Blutungskomplikationen bei Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt sind. Hierbei trennten wir nicht Patienten, die eine orale Antikoagulation aufgrund der mechanischen Klappenprothese erhielten von jenen, die aufgrund einer anderen Ursache eine dauerhafte Antikoagulation erhielten. Demnach wurden hinsichtlich von Blutungskomplikationen auch alle Patienten mit eingeschlossen, die beispielsweise wegen einem Vorhofflimmern eine orale Antikoagulation benötigten.

Aufgrund der besonderen Relevanz der Notwendigkeit einer Re-Operation betrachteten wir diese klappenassoziierte Komplikation zunächst separat. Hierbei zeigte sich, dass in Gruppe I drei Patienten im Verlauf eine Re-Operation an der Aortenklappe bzw. Aorta ascendens benötigten. In einem Fall versagte das pulmonale Autograft und musste durch eine mechanische Kombinationsprothese ersetzt werden. In den zwei weiteren Fällen handelte es sich um jene Patienten, bei denen eine erneute Endokarditis aufgetreten war.

Einer dieser beiden Patienten wurde in einem auswärtigen Krankenhaus reoperiert und war kurz darauf verstorben. Der andere Patient musste sogar bereits zweimal aufgrund einer Endokarditis reoperiert werden, lebte jedoch zum Zeitpunkt der Erhebung. In Gruppe II wurde während des Nachbeobachtungszeitraums ein Patient wegen einer erneuten Endokarditis reoperiert. Die Freiheit der Notwendigkeit einer Re-Operation an der Aortenklappe oder -wurzel betrug in Gruppe I (Re-Wurzelersatz) nach 10 und 15 Jahren 91,5 % (SE 6,3 %) und 80,0 % (SE 12,0 %) und 96,8 % (SE 3,2 %) nach 10 und 15 Jahren in Gruppe II (Wurzelersatz als Re-Operation).

In Gruppe I (Gruppe der Re-Wurzelersätze) trat einmal eine Thromboembolie auf, einmal eine Blutungskomplikation sowie bei zwei Patienten eine Re-Endokarditis als Spätkomplikation. Als weitere postoperative Komplikationen fanden sich in Gruppe II (Wurzelersatz als Re-Operation) ein Patient mit einer Blutung aufgrund der notwendigen Antikoagulation bei mechanischer Klappenprothese sowie zwei Patienten, bei denen eine erneute Endokarditis aufgetreten war – jene zwei Patienten hatten ebenfalls bereits bei der Re-Operation eine aktive Endokarditis. Es gab bei keinem Patienten eine postoperative Thromboembolie als Komplikation.

So betrug die Wahrscheinlichkeit für Patienten der Gruppe I nach 10 bzw. 15 Jahren, postoperativ, keine schwerwiegende klappenassoziierte Komplikation zu entwickeln, 82,2 % (SE 9,4 %) in Gruppe I und 95,3 % (SE 3,3 %) in Gruppe II bzw. jeweils 71,9 % (SE 12,7 %) (Gruppe I) und 91,1 % (SE 5,1 %) (Gruppe II;  $p=0,061$ ).

## 4.4 Sekundäre Endpunkte

### 4.4.1 Leistungsfähigkeit nach Aortenwurzelersatz

Von den 78 Patienten, die zum Befragungszeitpunkt noch am Leben waren, erhielten wir von 77 Patienten (98,7 %) eine Einschätzung des behandelnden Hausarztes oder Kardiologen zur Einteilung der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klassifikation. Demnach hatten 41 Patienten (53 %) keinerlei Einschränkungen der Belastbarkeit zu beklagen (NYHA-Klasse I). Bei weiteren 30 Patienten (39 %) kam es bei stärkerer Belastung zum Auftreten von Symptomen der Herzinsuffizienz, jedoch konnte eine Beschwerdefreiheit in Ruhe und bei leichter Anstrengung attestiert werden (NYHA-Klasse II). Lediglich sechs Patienten (8 %) klagten über eine starke Einschränkung der Belastbarkeit mit Symptomen der Herzinsuffizienz bereits bei geringer Anstrengung (NYHA-Klasse III). Keiner der befragten Patienten hatte demnach Symptome der Herzinsuffizienz bereits in Ruhe (NYHA-Klasse IV). Für vereinbar mit einer weitestgehend guten Leistungsfähigkeit ist für uns ein Patient, der sich anhand der genannten Klassifikation im Stadium I oder II befindet. Demnach untersuchten wir unser Patientenkollektiv in Bezug auf einen statistischen Vorteil einer der beiden Gruppen hinsichtlich der Abwesenheit eines Patienten im NYHA-Stadium III oder IV. Hierbei zeigte sich, dass Patienten der Gruppe I (n=4) nicht signifikant häufiger dem NYHA-Stadium III oder IV zugeordnet wurden als Patienten der Gruppe II (n=1,  $p=0,432$ ). Insgesamt bleibt die Feststellung, dass sich >90 % der befragten Patienten zum Untersuchungszeitraum in einem niedrigen Stadium der Herzinsuffizienz (NYHA I oder II) befanden.

#### 4.4.2 Echokardiographische Daten

Die Erhebung aktueller echokardiographischer Befunde gestaltete sich sehr schwierig. Unser Versuch, alle Patienten, die keine Echokardiographie in den letzten zwölf Monaten erhalten haben, bei uns im Universitätsklinikum einzubestellen, war nicht erfolgreich.

Dies lag vor allem daran, dass ein größerer Teil unserer Patienten weit über die Bundesrepublik hinweg verteilt lebt. Einige Patienten kamen sogar aus dem europäischen Ausland, Israel, den Vereinigten Staaten von Amerika und Japan. Als Konsequenz daraus, dass uns vergleichbare Daten von einem überwiegenden Teil unserer Patienten fehlten, konnten die erhobenen Befunde in dieser Arbeit nur deskriptiv und beschreibend dargestellt werden. Es kann festgestellt werden, dass die befragten Patienten im Durchschnitt über beide Gruppen hinweg eine gute Funktion des linken Herzens mit einem durchschnittlich grenzwertig vergrößerten linken Ventrikel aufwiesen. Vergleichbare Daten hierzu lagen bei 40 von 77 Patienten (52 %) vor.

**Tabelle 6: Deskriptive Auswertung der Echokardiographiedaten aus Gruppe I**

	Anzahl an Werten (absolut)	Mittelwert	Maximum	Minimum	Median
Dpmax (mmHg)	14	<b>12,2</b>	20	6	12,5
AV-Diameter (mm)	10	<b>34,3</b>	43	29	33
LVEDD (mm)	6	<b>36,2</b>	42	31	36,5
LVEDD (mm)	22	<b>55</b>	65	42	55,5
FS (%)	9	<b>33,7</b>	60	18	31
EF (%)	21	<b>56</b>	70	32	60

**Tabelle 7: Deskriptive Auswertung der Echokardiographiedaten aus Gruppe II**

	Anzahl an Werten (absolut)	Mittelwert	Maximum	Minimum	Median
Dpmax (mmHg)	13	<b>14,8</b>	35	4	12
AV-Diameter (mm)	10	<b>32,9</b>	36	30	33,5
LVEDD (mm)	4	<b>46</b>	58	38	44
LVEDD (mm)	18	<b>50,9</b>	68	33	53,5
FS (%)	12	<b>37,3</b>	55	22	32,5
EF (%)	19	<b>59</b>	84	45	60

#### 4.4.3 Antikoagulation

Weiterhin interessierten wir uns dafür, wieviele Patienten zum Befragungszeitpunkt eine dauerhafte orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten hatten. Grundsätzlich ist das Risiko von Blutungskomplikationen unter einer Dauertherapie mit einem Vitamin-K Antagonisten insbesondere bei älteren Patienten nicht zu vernachlässigen.

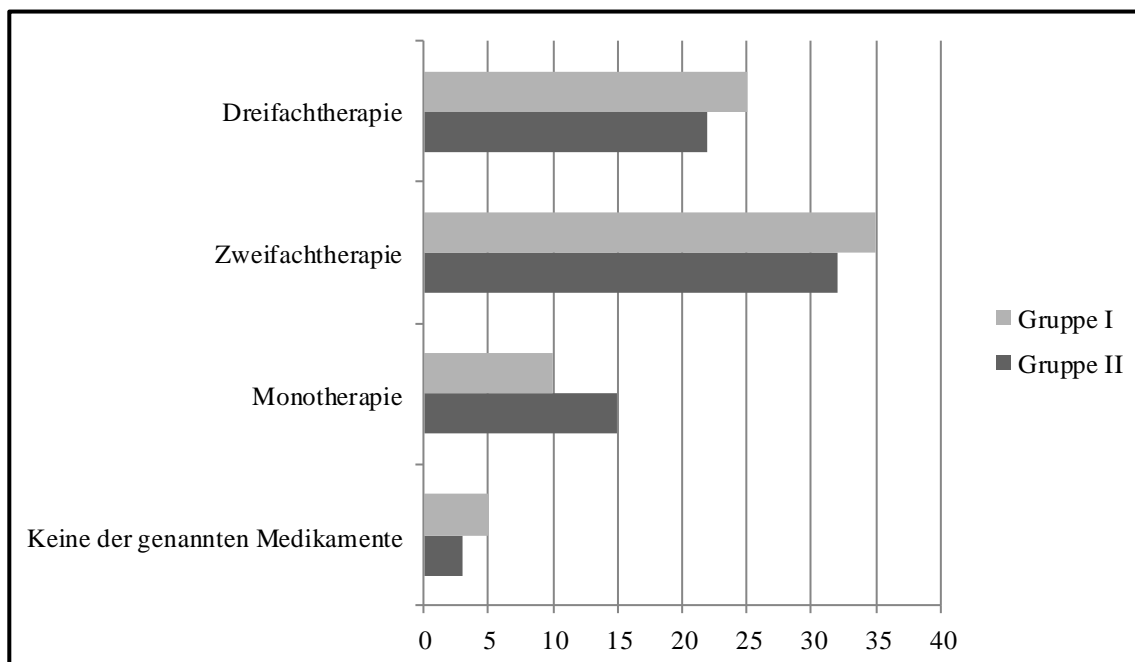
Wie bereits erwähnt, hatten auch einige der Patienten schwerwiegende Blutungskomplikationen unter der Therapie mit oralen Antikoagulantien.

Interessant ist hier die Fragestellung, wieviele Patienten in unserem Kollektiv überhaupt mit Vitamin-K Antagonisten behandelt wurden. Es zeigte sich, dass 41 der 77 Patienten (53 %), von denen uns Informationen zu ihrem derzeitigen Medikamentengebrauch zur Verfügung standen, oral antikoaguliert waren. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,755$ ). Betrachtet man hierzu im Vergleich, dass es während des Beobachtungszeitraums bei zwei Patienten (je einer in jeder Gruppe) zu einer schwerwiegenden Blutungskomplikation aufgrund der oralen Antikoagulation gekommen war, ergibt sich eine Inzidenz von 2,6 Fällen auf 100 Patienten gerechnet anhand aller 77 zum Befragungszeitpunkt noch lebenden Studienteilnehmern. Betrachtet man nur die Personen, von denen wir wussten, dass sie einen Vitamin-K-Antagonisten einnahmen, ergab sich in unserer Population eine Inzidenz für eine schwerwiegende Blutungskomplikation von 4,9 Fällen (gerechnet auf 41 Patienten).

#### 4.4.4 Herzinsuffizienzmedikation

In unserer Studie erfragten wir die aktuelle Medikamenteneinnahme bezüglich der Basistherapie der Herzinsuffizienz. Wir fragten also nach der dauerhaften Einnahme eines Betablockers, ACE-Hemmers oder AT1-Antagonisten sowie eines Diuretikums. Hierzu lagen uns Daten von 72 der 77 befragten Patienten (94 %) vor. Fünf Patienten konnten in dieser Untersuchung nicht mit eingeschlossen werden, da durch den Hausarzt oder Kardiologen kein aktueller Medikamentenplan übersendet werden konnten und die Patienten sich nicht exakt an alle Namen der Präparate erinnern konnten. Demnach gaben 52 von 72 Studienteilnehmern (72 %) an, dauerhaft einen ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten einzunehmen. Ein Betablocker wurde von 60 Patienten (83 %) eingenommen. Weitere 35 Patienten (49 %) sagten aus, regelmäßig ein Diuretikum einzunehmen.

Weiterhin interessierte uns, welche Patienten, gemäß dem Stufenschema, eine Doppel- oder sogar Dreifachtherapie der Herzinsuffizienz erhielten. Wir fanden heraus, dass 48 Patienten (67 %) eine Kombinationstherapie aus einem ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten und einem Betablocker erhielten. Eine dreifache Kombinationstherapie aus einem ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten, Betablocker und einem Diuretikum erhielten 34 der befragten Studienteilnehmer (47 %). Der Chi-Quadrat-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied einer der beiden Gruppen ( $p=0,637$ ) in der Notwendigkeit einer Dreifachherzinsuffizienztherapie.



**Figur 6: Vergleich beider Gruppen in der Notwendigkeit, bestimmte Medikamente (Betablocker, ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten und Diuretika) einzunehmen. Monotherapie bedeutet, dass nur eines der genannten Medikamente, Zweifachtherapie eine entsprechende Kombination 2er der genannten Medikamente und Dreifachtherapie eine Kombination aller genannten Medikamente eingenommen wurde. Die X-Achse stellt den Prozentanteil der jeweiligen Patienten in der jeweiligen Gruppe dar, welche die genannte Medikamentenkombination erhielten.**

#### 4.4.5 Auswertung Elektrokardiogramm (EKG)

Uns interessierte im Nachbeobachtungszeitraum vor allem, welche Patienten sich in einem stabilen Sinusrhythmus befinden. Daten hierzu lagen uns von 70 Patienten (91 %) vor. Bei sieben Patienten war es nicht möglich, ein aktuelles EKG zu erhalten oder die Patienten für diese Untersuchung einzubestellen. Es befanden sich zum Untersuchungszeitraum 42 von 70 untersuchten Patienten (60 %) in einem Sinusrhythmus. Von den 28 Patienten, bei denen kein Sinusrhythmus vorlag, waren 19 Patienten (27 %) in einem permanenten Vorhofflimmern. Insgesamt hatten elf der befragten Patienten (16 %) einen Schrittmacherrhythmus bei AV-Block III°.

Bei drei Patienten mit Vorhofflimmern wurde zusätzlich ein Schrittmacher implantiert. Weitere drei Patienten wiesen einen AV-Block II. Grades ohne Schrittmacherimplantation auf.

Zudem zeigten sich bei zehn Patienten (14 %) im Elektrokardiogramm verschiedene Depolarisationsstörungen, darunter Patienten mit einem kompletten Linksschenkelblock (sechs Patienten), Rechtsschenkelblock (ein Patient), linksanteriorer Hemiblock (ein Patient) sowie zwei Patienten mit einem bifaszikulären Blockbild. Der Chi-Quadrat-Test ergab keinen statistisch signifikanten Vorteil einer der beiden Gruppen ( $p=0,626$ ) in Bezug auf das Vorhandensein eines Sinusrhythmus.

## 4.5 Regressionsanalysen

Weiterhin war es das Ziel der vorliegenden Untersuchung, Risikofaktoren der perioperativen Sterblichkeit und der Gesamtsterblichkeit zu ermitteln. Zu diesem Zweck haben wir eine uni- und multivariate Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei wurden beide Gruppen gemeinsam betrachtet, da andernfalls aufgrund der geringen Fallzahl keine statistisch validen Ergebnisse zu erwarten waren. Ausgeschlossen wurden zudem in dieser Auswertung jene Patienten, die eine Operation nach Ross oder ein aortenklappenerhaltendes Verfahren erhielten. Diese Operationen unterscheiden sich technisch besonders von den kompletten AWE mittels gerüstfreier Bioprothese oder mechanischer Kombinationsprothese und wären aufgrund der geringen Patientenzahlen ( $n=9$  und  $n=8$ ) unterrepräsentiert.

Als Hauptrisikofaktoren für eine höhere perioperative Mortalität überprüften wir zunächst in univariablen Modellen mittels binomial logistischer Regression ein höheres Alter, die Notwendigkeit der Durchführung eines Zusatzeingriffes, im Speziellen die Anlage eines ACB, die Notwendigkeit einer Re-Thorakotomie aufgrund einer vermehrten postoperativen Blutung, eine Bypasszeit über 180 Minuten sowie einen logistischen EuroSCORE über 30 %.



Für alle Variablen zeigte sich, auch nach der Korrektur der Alphafehler-Inflation durch die Methode von Holm, ein statistisch signifikantes Ergebnis. Anschließend wurden die Prädiktoren in einem multivariablen Modell zusammen modelliert. Hierbei zeigte sich, dass bei einem höheren Alter (OR 1,088;  $p=0,006$ ), der Notwendigkeit eines Zusatzeingriffes (OR 6,863;  $p=0,002$ ), dem ACB (OR 6,984;  $p=0,007$ ) und einer postoperativen Re-Thorakotomie (OR 11,679;  $p<0,001$ ) von einem statistisch signifikant erhöhten Risiko, bei der Operation – oder 30 Tage danach – zu versterben, ausgegangen werden kann.

Als Risikofaktoren für eine höhere Gesamltletalität wurden zunächst in einer univariablen rückwärtsselektierten Cox-Regressionsanalyse folgende Faktoren untersucht: ein höheres Alter, Geschlecht, eine Endokarditis, koronare Herzerkrankung, die Notwendigkeit eines Zusatzeingriffes, ein Gruppenunterschied I gegen II, die Verwendung einer gerüstfreien Bioprothese gegen eine mechanische Kombinationsprothese sowie eine Bypasszeit über 180 Minuten und ein logistischer EuroSCORE über 30 %. Signifikant zeigten sich hierbei in der univariablen Auswertung ein höheres Alter, das Vorhandensein einer aktiven Endokarditis und die Notwendigkeit der Durchführung eines Zusatzeingriffes sowie eine Bypasszeit über 180 Minuten und ein logistischer EuroSCORE über 30 %.

Die anschließende Auswertung in der multivariablen Regressionsanalyse ergab, dass ein höheres Alter (HR 1,059;  $p<0,001$ ), das Vorhandensein einer aktiven Endokarditis (HR 3,175;  $p<0,001$ ) und die Notwendigkeit der Durchführung eines Zusatzeingriffes (HR 2,300;  $p=0,007$ ) als unabhängige Faktoren mit einem schlechteren Langzeitüberleben assoziiert sind.

## 5 Diskussion

### 5.1 Hintergrund

In den letzten 85 Jahren hat es enorme Fortschritte und Weiterentwicklungen in der Aorten-chirurgie gegeben. Dabei blieb das Aneurysma der proximalen Aorta ascendens mit Beteiligung des Koronarsinus weiterhin eines der am schwierigsten zu therapierenden Pathologien der Aorta. Von den anfänglichen Versuchen, die Aorta ascendens zu ummanteln, hat sich die Technik weiterentwickelt zum standardisierten Ersatz der Aorta mittels Dacronprothese bzw. Kombinationsersatz der Aorta und Aortenklappe.

Die Idee, thorakale Aortenaneurysmen vor einer drohenden Ruptur mit einer Ummantelung oder Umwicklung zu bewahren, wurde erstmalig in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts beschrieben. Erste Versuche hierzu gab es 1938 mit einer Drahtumwicklung. Fast zehn Jahre später beschrieben Poppe et al. (POPPE, 1949) die sehr populär gewordene Technik der aortalen Cellophanumhüllung. Der Vorteil all dieser Ideen war stets die einfachere technische Durchführung und das geringere Operationsrisiko im Vergleich zur Resektion der betroffenen Aortenanteile. Heutzutage findet das sogenannte Wrapping-Konzept nur noch in Randbereichen Anwendung, etwa bei sehr alten Patienten mit mittelgroßen Ascendensaneurysmata, welche eine sehr dünne und besonders verkalkte Gefäßwand ausweisen (REITER, 2005). Operationstechnisch wird bei dieser Variante ein etwa bananenförmiges Segment der dilatierten Aorta ausgeschnitten, wieder vernäht und anschließend mit einer Dacronprothese ummantelt. Die Aortenklappe kann hierbei je nach Technik mit ersetzt werden oder in situ belassen werden, wobei die Abgänge der Arteriae coronariae in situ belassen werden (KUROCZYNSKI, 2001).

Bei der Standardtechnik für das Ascendensaneurysma wird heutzutage in der Operation nach Wheat (WHEAT et al., 1964) nur der tubuläre Anteil der Aorta ascendens reseziert und durch eine Rohrprothese ersetzt. Voraussetzung für diesen suprakoronaren Ersatz ist demnach eine intakte Aortenwurzel bzw. -basis. Patienten in unserem Kollektiv benötigten demnach eine erweiterte Operation, bei der neben dem Ersatz der aneurysmatischen Aorta auch noch eine Rekonstruktion der Aortenwurzel erfolgen musste. Hierfür standen im Wesentlichen die bereits genannten Verfahren wie der Kombinationsersatz von Aortenklappe und Aorta in der Technik nach Bentall oder Ross sowie der klappenerhaltende Ersatz der Aorta ascendens in der Technik nach David oder Yacoub zur Verfügung.

Gleichzeitig hat es auch in der Klappenchirurgie zahlreiche Weiterentwicklungen gegeben. Der Ersatz der Aortenklappe ist heutzutage ein Standardeingriff in der Herzchirurgie, welcher mit sehr guten Ergebnissen und einer geringen Anzahl an Komplikationen (vgl. Kapitel 2.4.1; STS National Database 2009: isolated aortic valve replacement. Abrufbar unter: <http://www.sts.org/national-database>. Daten abgerufen am 1. November 2016) in nahezu allen herzchirurgischen Kliniken weltweit durchgeführt wird. Dabei ist der Ersatz der Aortenklappe nach dem aortokoronaren Bypass die absolut am zweithäufigsten durchgeführte Operation in der Herzchirurgie in den USA (STS National Database 2009: general report. Abrufbar unter: <http://www.sts.org/national-database>. Daten abgerufen am 1. November 2016).

Eine der größten Herausforderungen bleibt jedoch die Therapie der Endokarditis. Die Therapie der bakteriellen Endokarditis kann sowohl konservativ durch Antibiotikagabe als auch chirurgisch erfolgen. Die Indikation zur Operation und der optimale Zeitpunkt werden durchaus kontrovers diskutiert und sind immer einzelfallabhängig. Eine zu großzügige Indikationsstellung zur Operation führt nicht in jedem Fall zu einem verbesserten Ergebnis (TLEYJEH et al., 2007). Damit stellt die Endokarditis eine interdisziplinäre Herausforderung für Kardiologen und Herzchirurgen dar.

Der komplette Aortenwurzelersatz stellt hierbei eine Therapieoption für Aortenwurzelaneurysmen und Endokarditiden der Aortenklappe mit paravalvulärer Abszessbildung dar. Er ist eine der letzten Möglichkeiten einer kurativen chirurgischen Therapie. Der Eingriff bietet damit eine hohe Heilungschance für den jeweiligen Patienten, birgt jedoch auch eine Reihe an schwerwiegenden Risiken und Komplikationen.

Bei der Betrachtung des Risikoprofils von Eingriffen am Herzen fällt auf, dass Operationen an der Aortenwurzel (STS National Database 2009: ascending aorta. Abrufbar unter: <http://www.sts.org/national-database>. Daten abgerufen am 1. November 2016.) eine höhere perioperative Letalität haben und mehr postoperative Komplikationen bedingen als vergleichbare Eingriffe an der Aortenklappe (STS National Database 2009: isolated aortic valve replacement. Abrufbar unter: <http://www.sts.org/national-database>. Daten abgerufen am 1. November 2016.) oder den Herzkranzgefäßen (STS National Database 2009: isolated cardiopulmonary bypass. Abrufbar unter: <http://www.sts.org/national-database>. Daten abgerufen am 1. November 2016.). Anhand einiger Studien konnte gezeigt werden, dass ein Aortenwurzelersatz als Ersteingriff mit einer sehr guten Letalität durchgeführt werden kann (ETZ et al., 2010; ETZ et al., 2007; GOTT et al., 1999; SIORIS et al., 2004; URBANSKI et al., 2010; ZEHR et al., 2004). Zudem zeigen vorliegende Langzeitdaten zufriedenstellende Ergebnisse in Bezug auf das Überleben wie auf die Rate an notwendigen Re-Operationen. Dies gilt sowohl für die gerüstfreien Bioprothesen als auch für die mechanischen Kombinationsprothesen, die klappenerhaltenden Verfahren nach David oder Yacoub (AICHER et al., 2007; BADIU et al., 2014; SCHÄFERS et al., 2015) und die Implantation eines Autograftes in der Technik nach Ross (BOHM et al., 2003; DA COSTA et al., 2009; DUEBENER et al., 2005; PASQUALI et al., 2007; SIEVERS, 2002; SIEVERS et al., 2006).

Für Patienten, die bereits am Herzen voroperiert sind, zeigt sich, dass ein Wurzelersatz in dieser Situation schlechtere Ergebnisse erbringt, was sich in einer höheren perioperativen Letalität und Rate an postoperativen Komplikationen (DAVID, 2002; DI EUSANIO et al., 2011; DOUGENIS et al., 1997; KIRSCH et al., 2006; SILVA et al., 2010; VALLELY et al., 2000) widerspiegelt. Ähnlich schlechtere Ergebnisse, im Vergleich zum Ersteingriff, erbringt die Literaturrecherche für den kompletten Re-Wurzelersatz. Jedoch ergibt sich ein sehr inhomogenes Bild innerhalb der publizierten Daten. Vorliegende Studien zeigen teils sehr deutliche Unterschiede in Bezug auf Letalität und Rate an postoperativen Komplikationen (ELHAMAMSY et al., 2011; ESAKI et al., 2017; GARRIDO-OLIVARES et al., 2013; JASSAR et al., 2015; SZETO et al., 2007), wobei sich diese Untersuchungen ebenfalls ausgeprägt unterscheiden in Bezug auf Patientenalter und Komorbiditäten. Eine Vergleichbarkeit innerhalb dieser sehr unterschiedlichen Gruppen ist demnach nicht gegeben. Daher lässt sich nur festhalten, dass der Aortenwurzelersatz als Re-Operation schwieriger und komplexer durchzuführen ist im Vergleich mit dem Ersteingriff und daher eine höhere Letalität und Rate an postoperativen Komplikationen bedingt, ebenso wie der komplette Wurzelersatz als Re-Operation. Fraglich bleibt, ob generell die Re-Operation am Herzen das entscheidende Kriterium ist oder die technische Durchführung eines kompletten Wurzelersatzes in dieser Situation.

### **Besonderheiten des Re-Wurzelersatzes im Vergleich zum Wurzelersatz als Ersteingriff**

Hat ein Patient bereits einen vollständigen Wurzelersatz erhalten und benötigt einen erneuten vollständigen Wurzelersatz, so kann davon ausgegangen werden, dass die Re-Operation eine wesentlich höhere Komplexität im Vergleich zum Ersteingriff aufweist. Schwierige anatomische Verhältnisse in Kombination mit starken Verwachsungen erschweren dem Operateur von Beginn an den Zugang zum Herzen.

In Fällen von ausgedehnten Wurzelaneurysmen sind sehr großzügige Resektionen notwendig, welche die Re-Implantation der neuen Prothese schwierig machen. Bei Patienten mit Prothesenendokarditis und paravalvulärer Abszedierung sind häufig ein ausgedehntes Debridement und eine radikale Resektion der betroffenen Aorten- und Herzanteile notwendig. Dies führt in einigen Fällen zu einer Ausweitung der Operation auf den gesamten linksventrikulären Ausflusstrakt mit entsprechender Neumodellierung desselbigen. Für dieses Procedere gibt es keinerlei standardisierte Techniken, und schwerwiegende postoperative Komplikationen wie Herzwandaneurysmen sind möglich.

Zudem scheint die Re-Implantation der Koronararterien im Falle einer Re-Operation ein zusätzliches Hindernis zu sein. Dies lässt sich vordergründig auf die veränderte Anatomie und die Vernarbungen zurückführen, welche eine Mobilisation der Koronararterien erschweren. Hierzu wird in der Literatur die Verwendung eines Cabrol-Shuntes (CABROL et al., 1981) als Möglichkeit, die Re-Implantation der Koronararterien durch die Verwendung eines Interponates zu vereinfachen, vorgestellt. Dies bedingt jedoch eine Reihe an möglichen zusätzlichen Komplikationen wie Stenosen und Aneurysmen der Herzkranzgefäße (KITAMURA et al., 2011; MADDALO et al., 2014), die in Fallberichten sogar Notfalloperationen bedingen, um einen letalen Ausgang zu vermeiden (URIBE GONZALEZ et al., 2012).

Obwohl es auch Studien gibt, die ein gutes Langzeitergebnis nach Anwendung der Cabrol-Prozedur bescheinigen (MAUREIRA et al., 2012), kommen andere Studien neben der höheren Komplikationsrate auch zu dem Schluss, dass es eine höhere Mortalität und ein schlechteres Langzeitüberleben gibt im Vergleich zur standardisierten Button-Technik (GELSOMINO et al., 2003). Daher kann der Cabrol-Shunt nur als Notlösung dienen, wenn die Re-Implantation der Koronararterien sich sehr schwierig gestaltet. In der vorliegenden Untersuchung wurde diese Technik nur bei zwei Patienten (2 %) angewendet.

Andere Studien berichten von deutlich höheren Raten bei der Notwendigkeit der Implantation eines Cabrol-Shunts, reichend von 5 % bis 22,6 % (ESAKI et al., 2017; GARRIDO-OLIVARES et al., 2013; JASSAR et al., 2015) der Fälle, in denen auf diese Lösung zurückgegriffen werden musste.

Ziel der vorliegenden Studie war es, das Risiko eines kompletten Ersatzes der Aorta ascendens mit Ersatz oder Rekonstruktion der Aortenklappe und Re-Implantation der Koronararterien bei bereits kardial voroperierten Patienten zu untersuchen. Hierfür wurden zwei Gruppen untersucht und hinsichtlich des kurzfristigen und langfristigen Überlebens miteinander verglichen. Patienten, die der Gruppe I zugeordnet wurden, hatten alle einen kompletten AWE (mechanische Kombinationsprothese, gerüstfreie Bioprothese, klappenerhaltender Ersatz nach Yacoub / David oder Kombinationsersatz in der Technik nach Ross) als Voroperation erhalten. Patienten der Gruppe II hatten eine Voroperation an der Aortenklappe (Aortenklappenersatz oder Aortenklappenrekonstruktion) ohne Wurzelersatz erhalten.

Ziel war es herauszufinden, ob es gerechtfertigt ist, bei Patienten, die bereits einen vollständigen Wurzelersatz erhalten haben, einen Re-Wurzelersatz durchzuführen. Zudem interessierte uns, ob es einen Unterschied zwischen den Patienten mit einem Re-Wurzelersatz und jenen Patienten, die eine weniger radikale Voroperation am Herzen hatten, in Bezug auf Letalität und Morbidität gibt. Weiterhin wollten wir an unserem Patientenkollektiv überprüfen, ob es tatsächlich möglich ist, einen Aortenwurzelersatz als Re-Operation mit einer Letalität, vergleichbar dem Ersatz der Aortenklappe, durchzuführen. Ergänzend interessierte uns auch, ob es häufiger zu postoperativen Komplikationen wie Sepsis, Sternuminfektion oder der Notwendigkeit zur Implantation eines Schrittmachers bei Patienten mit Re-Wurzelersatz kommt.

Im letzten Schritt wollten wir jene prä- und perioperativen Faktoren herausfinden, welche die perioperative Letalität und das Langzeitüberleben negativ beeinflussen.

## 5.2 Diskussion Methodik

Die vorliegende Studie wurde retrospektiv durchgeführt. Dies bedeutet, dass die Datenerhebung hauptsächlich anhand der vorhandenen Krankenakten und den durchgeführten Befragungen erfolgte. Für die Erhebung wurde ein standardisierter Fragebogen benutzt, um vergleichbare Variablen für alle Studienteilnehmer zu erfassen. Um mögliche Verzerrungen bei der Analyse aufgrund von Co-Faktoren zu minimieren, wurden zahlreiche prä-, intra- und postoperative Parameter aufgenommen, von denen anzunehmen war, dass sie einen Einfluss auf das kurz- und langfristige Überleben haben. Um eine Aussage bezüglich des präoperativen Sterblichkeitsrisikos im Vergleich mit anderen Studiendaten treffen zu können, wurde bei allen Patienten der EuroSCORE erhoben.

Der EuroSCORE ist ein weltweit verbreitetes und etabliertes Klassifizierungssystem zur Risikostratifizierung von Patienten vor kardialen Interventionen (ROQUES et al., 2003). Er berechnet anhand von 17 verschiedenen Faktoren durch Addition oder logistischer Regression das Risiko der 30-Tage-Letalität für Patienten, denen ein kardiochirurgischer Eingriff bevorsteht (NASHEF et al., 2002). Der logistische EuroSCORE berücksichtigt, im Vergleich zum additiven EuroSCORE, das kombinierte Vorliegen mehrerer sich potenzierender Risikofaktoren. Er gibt die Wahrscheinlichkeit der Frühsterblichkeit in Prozent an und kann unter [www.EuroSCORE.org](http://www.EuroSCORE.org) berechnet werden. Definitionsgemäß liegt ein niedriges Risiko, bei der Operation zu versterben, vor, wenn der logistische EuroScore  $< 10\%$  ist, ein mittleres Risiko bei  $10\text{--}20\%$  und ein hohes Risiko bei über  $20\%$ . Eine Reihe von Publikationen im Bereich der Aortenwurzelchirurgie verwendeten ebenfalls den EuroSCORE oder EuroSCORE II zur Risikostratifizierung (BENKE et al., 2016; CHONG et al., 2016; LEONTYEV et al., 2016; WILBRING et al., 2012), weshalb hier eine gute Vergleichbarkeit gegeben ist.



Entsprechend des Studiendesigns kann jedoch zwischen den einzelnen Faktoren keine Kausalität im Hinblick auf die gezogenen Schlussfolgerungen hergestellt werden, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass es weitere Störfaktoren gibt, welche nicht berücksichtigt wurden. Eindeutige Kausalzusammenhänge können nur von randomisierten, kontrollierten und prospektiven Studien erbracht werden. Weiterhin ist nur eine eingeschränkte Übertragbarkeit auf eine größere Population aufgrund des kleinen und sehr spezialisierten Patientenkollektivs mit entsprechend niedriger Fallzahl gegeben. Zudem gab es gewisse Ein- und Ausschlusskriterien für diese Studie, weshalb nicht alle Patienten abgebildet werden konnten.

Abschließend ist eine direkte Vergleichbarkeit mit anderen Studien nicht unmittelbar gegeben, da sich die Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Komorbiditäten) und die angewandten Operationstechniken immer unterscheiden und nicht vollständig standardisiert werden können. Wir haben versucht, die Unterschiede innerhalb der jeweiligen Operationsverfahren zu minimieren, indem wir ausschließlich Patienten in die Studie eingeschlossen haben, bei welchen der erfahrenste Operateur in dieser Klinik entweder selbst operiert oder assistiert hat. Daher konnte sichergestellt werden, dass alle Operationen auf einem technisch sehr hohen Niveau durchgeführt wurden. Jedoch kann auch hierbei nicht ausgeschlossen werden, dass es innerhalb der letzten 20 Jahre – wenn auch statistisch nicht signifikant – einen Zuwachs an Kompetenz und Professionalisierung mit den angewendeten Verfahren gegeben hat.

## 5.3 Diskussion Ergebnisse

### 5.3.1 Primäranalyse

Die 30-Tages-Sterblichkeit für den Wurzelersatz betrug in unserem Kollektiv 10,0 % (13 von 130 Patienten). In der Gruppe der Re-Wurzelersätze (Gruppe I) gab es 4 Todesfälle, was einer perioperativen Letalität von 8,0 % entspricht. Dabei starben zwei Patienten postoperativ an einer Sepsis, davon in einem Fall mit einer schweren *Candida albicans* Besiedlung.

Von den anderen beiden Patienten verstarben ein Patient bereits intraoperativ an einem biventrikulären Herzversagen und ein Patient auf der Intensivstation an einem protrahierten rechtsventrikulären Herzversagen. Bei den Patienten mit einem Wurzelersatz als Re-Operation betrug die Krankenhaussterblichkeit 11,3 % (neun Patienten). Von diesen Patienten verstarben sieben im septischen Multiorganversagen auf der Intensivstation. Die zwei weiteren Patienten verstarben bereits in tabula an einem therapierefraktären rechtsventrikulären Pumpversagen.

Somit kann festgehalten werden, dass sich unser Kollektiv im Vergleich zu den hierzu vorliegenden Studien zwischen den sehr guten Ergebnissen von Garrido-Olivares (GARRIDO-OLIVARES et al., 2013) 6 %, Jassar (JASSAR et al., 2015) 5 %, El-Hamamsy (EL-HAMAMSY et al., 2011) 2,4 % und den suboptimalen Ergebnissen von beispielsweise Szeto (SZETO et al., 2007) 11,5 %, Kirsch (KIRSCH et al., 2006) 17,9 %, Esaki (ESAKI et al., 2017) 14,3 % oder Vallely (VALLELY et al., 2000) 28,2 % befindet. Insgesamt kann geschlossen werden, dass der Wurzelersatz als Re-Operation in beiden Fällen mit einem vertretbaren und nachvollziehbaren Risiko, bei der Operation zu versterben, durchgeführt werden kann.

Vergleicht man die Patientencharakteristika zwischen den beiden Gruppen I und II, ist zu erkennen, dass Patienten der Gruppe II, die einen Wurzelersatz als Re-Operation erhielten, tendenziell älter waren und einen höheren EuroSCORE sowie eine höhere Rate an Notfalleingriffen aufwiesen.

Für alle drei Faktoren – Alter (DI MARCO et al., 2016; SZETO et al., 2007), EuroSCORE (BENKE et al., 2016) und die Durchführung der Operation als Notfalleingriff (BENKE et al., 2016; DHURANDHAR et al., 2016; DI MARCO et al., 2016; ETZ et al., 2013) – konnte in der Literatur bereits gezeigt werden, dass diese mit einem schlechteren Früh- und Langzeitüberleben assoziiert sind.

Es kann demnach davon ausgegangen werden, dass Patienten der Gruppe II bereits präoperativ ein höheres Risiko hatten, bei der Operation zu versterben. Dies kann den – wenn auch nicht signifikanten – Vorteil der Re-Wurzelersatzgruppe (Gruppe I) in Bezug auf die perioperative Letalität, 8,0 % gegen 11,3 %, erklären ( $p=0,343$ ), was zunächst überraschend ist, da Patienten der Gruppe I (Re-Wurzelersatz) die komplexere Operation erhielten. Weiterhin benötigten Patienten der Gruppe II perioperativ mehr Erythrozytenkonzentrate und FFPs. Dies kann ebenfalls durch die höhere Anzahl an Komorbiditäten und dem höheren Alter innerhalb dieser Gruppe erklärt werden.

In Bezug auf die Rate an postoperativen Komplikationen fand sich zwischen Gruppe II und Gruppe I kein signifikanter Unterschied, wobei Patienten der Re-Wurzelersatzgruppe eine geringfügig höhere Morbidität von 42 % gegen 35 % als Patienten bei den der Wurzelersatz als Re-Operation Gruppe durchgeführt wurde, aufwiesen ( $p=0,423$ ). Auffallend war, dass bei Patienten, bei denen eine Endokarditis als Indikation für die Re-Operation bestand, tendenziell ebenfalls eine höhere Rate an postoperativen Komplikationen vorlag – 42 % gegen 34 % ( $p=0,366$ ).

Besonders die Notwendigkeit der Implantation eines permanenten transvenösen Herzschrittmachers trat bei Patienten mit Endokarditis wesentlich häufiger (15 %) auf als bei Patienten ohne Endokarditis (6 %,  $p=0,090$ ). Häufig wird die Implantation eines permanenten Schrittmachers nach herzchirurgischen Eingriffen dann notwendig, wenn der linke Fasciculus des HIS-Bündels intraoperativ verletzt wurde.

Dieser verläuft in einer bindegewebigen Schicht direkt unterhalb des rechtskoronaren Sinus. Damit ist er bei jeder Operation an der Aortenwurzel tendenziell gefährdet. Als besonders komplikationsreich anzusehen sind jedoch ausgedehnte Resektionen in diesem Bereich, wie sie beispielsweise bei Abszessen im Rahmen einer Endokarditis notwendig sind (LEONTYEV et al., 2016). Zudem scheint das Vorhandensein von Anlageanomalien wie etwa einer bikuspiden Aortenklappe bei Patienten mit komplettem Aortenwurzelersatz das Risiko für einen permanenten postoperativen Schrittmacher zusätzlich zu erhöhen (GUGLIELMETTI et al., 2016).

Für beide Gruppen ergeben sich im Literaturvergleich reproduzierbare Ergebnisse für die Häufigkeit an postoperativen Komplikationen. Betrachtet man die für den Re-Wurzelersatz hierzu vorliegenden Daten aus anderen Studien, so kann festgehalten werden, dass unser Patientenkollektiv hierbei tendenziell eher bessere Ergebnisse erbrachte. Vor allem die Rate an postoperativen Sternuminfektionen war bei uns mit jeweils einem Patienten in jeder Gruppe (1,5 %), verglichen mit Szeto (SZETO et al., 2007) 6,4 %, Garrido-Olivares (GARRIDO-OLIVARES et al., 2013) 3,6 %, Jassar (JASSAR et al., 2015) 3 % und El-Hamamsy (EL-HAMAMSY et al., 2011) 2,4 %, sehr niedrig.

Im Follow-up zeigte sich, dass beide Gruppen eine gute mittel- und langfristige Überlebenswahrscheinlichkeit haben. Die 5-, 10- und 15-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten betragen für Gruppe I 80,6 % (SE 6,4 %), 71,5 % (SE 8,4 %) und 62,5 % (SE 11,1 %) sowie für Gruppe II 80,7 % (SE 4,5 %), 56,2 % (SE 6,2 %) und 35,4 % (SE 7,0 %).

Betrachtet man hierzu für den Re-Wurzelersatz vergleichend die Daten von Garrido-Olivares (GARRIDO-OLIVARES et al., 2013), 82,5 %  $\pm$  4,7 % nach fünf Jahren und 72,5 %  $\pm$  6,4 % nach 10 Jahren, Szeto (SZETO et al., 2007), 72,6 %  $\pm$  4,3 % nach 5 Jahren und 58,4 %  $\pm$  7,8 % nach 10 Jahren, El-Hamamsy (EL-HAMAMSY et al., 2011), 89 %  $\pm$  4 % und 81 %  $\pm$  nach 5/10 Jahren oder neuere Untersuchungen von Chong (CHONG et al., 2016) aus Korea, 81,5 % und 57,6 % nach 5/10 Jahren und Esaki (ESAKI et al., 2017) mit 74,0 % nach 5 Jahren sowie Jassar (JASSAR et al., 2015) aus der gleichen Arbeitsgruppe wie Szeto, 77,3 %  $\pm$  4,6 % nach 5 Jahren, finden sich ähnlich gute Ergebnisse.

Es konnte gezeigt werden, dass beide Gruppen ein gutes Langzeitüberleben und eine niedrige Rate an Spätkomplikationen aufwiesen. Besonders die 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit für alle kardialen Todesfälle oder jene, von denen wir wissen, dass sie im Zusammenhang mit der Operation stehen, ist mit 79,8 % (SE 6,8 %) in Gruppe I und 66,8 % (SE 6,1 %) in Gruppe II als sehr positiv zu bewerten. Damit haben unsere Patienten, verglichen mit einer Normalpopulation, keine wesentlich verminderte Überlebenswahrscheinlichkeit. Dies ist vor allem bedeutsam vor dem Hintergrund, dass wir unsere Patienten über einen sehr langen Nachbeobachtungszeitraum untersuchten.

Damit liefert die vorliegende Arbeit, vor allem in Bezug auf die Patienten, bei denen ein Re-Wurzelersatz durchgeführt wurde, eine der weltweit größten und aussagekräftigsten Langzeitstudien.

Um mögliche Verzerrungen bei der Analyse aufgrund von Gruppeninhomogenitäten zu vermeiden, haben wir die statistische Auswertung um eine weitere Untersuchung ergänzt. Hierbei haben wir Variablen, von denen wir annahmen, dass sie das Sterblichkeitsrisiko beeinflussen, in einem Cox-Regressionsmodell adjustiert. Eingegangen in diese Untersuchung sind folgende Faktoren: **Alter** (DI MARCO et al., 2016; SZETO et al., 2007), **Geschlecht** (DHURANDHAR et al., 2016; ETZ et al., 2013; GIRRBACH et al., 2014), **Notfalleingriff** (BENKE et al., 2016; DHURANDHAR et al., 2016; DI MARCO et al., 2016; ETZ et al., 2013), **Endokarditis** (DHURANDHAR et al., 2016; DI EUSANIO et al., 2011; HABIB et al., 2008; MADDALO et al., 2014; SHERRAH et al., 2014; THUNY et al., 2012; VONGPATANASIN et al., 1996), **koronare Herzkrankheit** (DUNNE et al., 2013; VAN PUTTE et al., 2012), **Zustand nach Thromboembolie** (BENKE et al., 2016; DHURANDHAR et al., 2016), **COPD** (DI MARCO et al., 2016; ESTRERA et al., 2004), **sowie dialysepflichtige Niereninsuffizienz** (BENKE et al., 2016; DI MARCO et al., 2016; DUNNE et al., 2013; ESTRERA et al., 2004).

Für alle diese genannten Faktoren wurde in anderen Studien, mit vergleichbaren Eingriffen an der Aortenklappe oder der Aorta ascendens, bereits ein negativer Einfluss auf das kurz- oder langfristige Überleben hergestellt. Die statistische Auswertung erbringt eine korrigierte Hazard-Ratio von 0,711 ( $p=0,352$ ), was auch nach dieser Analyse weiterhin den Schluss zulässt, dass es keinen relevanten Unterschied in Bezug auf das Langzeitüberleben bei Patienten mit Aortenwurzelersatz als Re-Operation oder dem „echten“ Re-Wurzelersatz gibt.

Herauszuheben ist jedoch die Tatsache, dass eine Endokarditis als Operationsindikation mit einem signifikant schlechteren Langzeitüberleben assoziiert ist. Statistisch haben Patienten in unserem Kollektiv, bei denen ein Wurzelersatz durchgeführt wurde, ohne Endokarditis eine 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 81,8 % (SE 5,4 %) gegenüber Patienten mit Endokarditis von 34,5 % (SE 8,1 %,  $p<0,001$ ).

Damit decken sich unsere Ergebnisse weitestgehend mit den hierzu vorliegenden Daten aus anderen Studien (DI EUSANIO et al., 2011; MUSCI et al., 2010; VONGPATANASIN et al., 1996) und unterstreichen die hohe prognostische Relevanz einer Endokarditis bei Patienten mit Aortenwurzelersatz. Es bleibt jedoch die Frage offen, warum sich insbesondere das Langzeitüberleben bei Patienten mit Endokarditis so negativ darstellt. Üblicherweise wäre zu erwarten, dass eine erneute Endokarditis nach 2 bis 3 Jahren auftritt. Jedoch konnte diese nur bei den wenigsten unserer Patienten (3,1 %; n=4) nachgewiesen werden. Ein Aspekt hierbei könnten die bislang wenig erforschten systemischen Auswirkungen der Endokarditis auf alle Organsysteme und die damit verbundene Verringerung der Lebenserwartung sein (vgl. Kapitel 2.2.3; (HABIB et al., 2015; THUNY et al., 2012)). Dies wirft die Frage auf, ob die derzeitigen Therapiekonzepte zur Behandlung der infektiösen Endokarditis ausreichend sind (SCHÄFERS, 2017).

Es sei zudem darauf hingewiesen, dass in der Hälfte aller Fälle (50 %) bei unseren Patienten eine Endokarditis als Operationsindikation vorlag. Damit unterscheidet sich unser Kollektiv signifikant von den meisten Patientenkollektiven, die in den hierzu vergleichbaren anderen Studien vorgestellt wurden: Garrido-Olivares (GARRIDO-OLIVARES et al., 2013) 21 %, Szeto (SZETO et al., 2007) 35 %, El-Hamamsy (EL-HAMAMSY et al., 2011) 15%. Eine Ausnahme stellt die Studie von Jassar (JASSAR et al., 2015) dar. In der genannten Erhebung hatten ebenfalls 50 % der Studienteilnehmer in der Re-Operationsgruppe eine Endokarditis.

Es bleibt die Feststellung, dass Patienten in unserer Studie aufgrund der hohen Anzahl an Endokarditiden einen höheren prädiktiven Wert besaßen, bei der Operation zu versterben. Weiterhin kann im Rahmen der Endokarditis bei der Hälfte aller Studienteilnehmer insgesamt von einer schlechteren Langzeitprognose ausgegangen werden.

Des Weiteren konnten wir mit unserer Studie aufzeigen, dass Patienten, die eine gerüstfreie Bioprothese implantiert bekommen hatten, eine schlechtere Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit hatten als Patienten, bei denen ein anderes Verfahren zur Anwendung gekommen war. In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass Patienten, bei denen eine gerüstfreie Bioprothese verwendet wurde, signifikant älter waren ( $p < 0,001$ ) als alle anderen Patienten. Im Durchschnitt waren Patienten, die eine gerüstfreie Bioprothese implantiert bekamen, 68 Jahre (SD 11,0) alt, Patienten mit mechanischer Kombinationsprothese 51 Jahre (SD 14,6), Patienten mit der Ross-Operation 31 Jahre (SD 14,9) und Patienten, bei denen ein klappenerhaltendes Verfahren angewendet wurde, 41 Jahre (SD 20,1) alt.

Die Erklärung hierfür ist die kürzere Haltbarkeit von Bioprothesen im Vergleich zu den anderen Verfahren. Zudem wurde bei Patienten mit Endokarditis häufiger eine gerüstfreie Bioprothese implantiert ( $p < 0,001$ ). Von den 65 Patienten mit Endokarditis bekamen 47 Patienten (72 %) eine gerüstfreie Bioprothese, 14 Patienten (22 %) eine mechanische Kombinationsprothese, vier Patienten (6 %) eine Ross-Operation. Bei keinem dieser Patienten wurde ein klappenerhaltendes Verfahren angewendet.

Weiterführend zeigte sich auch, dass Patienten, bei denen eine gerüstfreie Bioprothese zur Anwendung kam, durchschnittlich einen höheren logistischen EuroSCORE aufwiesen ( $p < 0,001$ ). Patienten mit einer mechanischen Kombinationsprothese erreichten durchschnittlich hier einen Wert von 16,7 % (SD 13,2), Patienten mit gerüstfreier Bioprothese 27,9 % (SD 22,6), Patienten mit Ross-Operation 10,0 % (SD 10,9) und Patienten mit klappenerhaltendem Verfahren 11,5 % (SD 6,9).

Abschließend kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass Patienten, die mit einer gerüstfreien Bioprothese versorgt wurden, älter und kränker waren sowie häufiger eine Endokarditis hatten.



Damit kann ebenfalls per se von einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit aufgrund der prä- und perioperativen Faktoren ausgegangen werden. Daher sei die Verwendung der Bioprothese als Faktor für ein schlechteres Überleben kritisch zu hinterfragen.

Betrachtet man hierzu vergleichend eine Studie von Sherrah et al. (SHERRAH et al., 2016) aus dem Jahr 2016, kann sich der Eindruck aus unserer Untersuchung, dass Patienten mit gerüstfreier Bioprothese ein schlechtes Langzeitüberleben haben, nicht bestätigen. In der genannten Studie haben die australischen Kollegen 237 Patienten, welche mit einer gerüstfreien „Freestyle“-Aortenprothese versorgt wurden, über einen Zeitraum von zehn Jahren nachbeobachtet. Dabei zeigte sich, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren noch  $82,8 \% \pm 3,8 \%$  und nach zehn Jahren  $56,5 \pm 10,5 \%$  betrug. Damit konnte diese Studie an einem großen Patientenkollektiv – mit einem durchschnittlich hohen Patientenalter von  $63,2 \pm 13,0$  Jahren – nachweisen, dass gerüstfreie Bioprothesen auch mittelfristig gute Ergebnisse liefern. Zu erwähnen ist jedoch, dass nur 13 % der Studienteilnehmer eine Voroperation am Herzen hatten und lediglich 6,3 % eine aktive Endokarditis.

Zudem zeigte sich, dass auch hier ebenfalls eine aktive Endokarditis als unabhängige Variable für ein schlechteres Langzeitüberleben festgestellt werden konnte. Eine andere Studie aus derselben Arbeitsgruppe verglich zudem die „Freestyle“ gerüstfreie Bioprothese, welche auch in unserem Klinikum verwendet wird, mit anderen Bioprothesen und Homografts in einer Literaturrecherche (SHERRAH et al., 2014). Dabei wurden drei randomisierte, prospektive Studien und 15 Fallstudien eingeschlossen. Es zeigte sich kein Nachteil der gerüstfreien Bioprothese in Bezug auf die perioperative Letalität und das Langzeitüberleben.

Es sei an dieser Stelle zu vermuten, dass gerüstfreie Bioprothesen bei der Re-Operation der Aortenwurzel den anderen Verfahren nicht generell unterlegen sind. Um diesen Zusammenhang zu überprüfen, benötigt es jedoch randomisierte Kontrollstudien.

Weiterhin bemerkenswert erscheint die Feststellung, dass die Notwendigkeit eines Zusatzeingriffes am Herzen (Mitral- oder Trikuspidalklappenersatz/-rekonstruktion oder ACB) im Gesamtkollektiv und auch bei den weniger kranken Patienten, jene ohne eine Endokarditis, das Überleben deutlich verschlechterte. Die entsprechende 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit bei allen Patienten betrug 66,0 % (SE 5,7 %) ohne Zusatzeingriff gegen 31,6 % (SE 11,5 %) mit Zusatzeingriff. Bei den Patienten ohne Endokarditis ließ sich diese Feststellung ebenfalls bestätigen. Hier betrug die 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit 85,3 % (SE 8,6 %) ohne Zusatzeingriff gegen 60,0 % (SE 14,5 %) mit Zusatzeingriff. Ähnliche Ergebnisse erbrachte die neueste zu dem Thema erschienene Studie von Esaki (ESAKI et al., 2017). Hierbei konnten die Kollegen aus Japan anhand einer Studie mit 280 Patienten eine zusätzliche Operation an der Mitralklappe als unabhängigen Faktor, der das kurz- und langfristige Überleben vermindert, herausfinden. Vergleichbare Ergebnisse finden sich auch bei Di Marco (DI MARCO et al., 2016).

Der Kausalzusammenhang bedarf an dieser Stelle jedoch weiterführender Analysen. Bei genauer Betrachtung des Kollektivs fällt auf, dass jene Patienten mit Mitral- und Trikuspidalklappenoperationen nicht nur ein strukturelles, sondern vor allem ein funktionelles Defizit mit konsekutiver Klappeninsuffizienz aufwiesen. Diese Klappeninsuffizienz bedingte auch in vielen Fällen eine vermehrte Linksherzinsuffizienz – 36 % LVEF <50 % bei allen Patienten mit Mitral- oder Trikuspidalklappenersatz gegen 29 % ohne Zusatzeingriff bei Patienten ohne KHK ( $p=0,730$ ) – was zusätzlich das schlechtere Langzeitüberleben bedingen könnte. Zudem ist nicht überraschend, dass jene Patienten mit Zusatzeingriff eine signifikant längere Bypasszeit – 200 Minuten (SE 71 Minuten) gegen 134 Minuten (SE 57 Minuten) – sowie Ischämiezeit – 110 Minuten (SE 30 Minuten) gegen 81 Minuten (SE 29 Minuten) – aufgrund der höheren Komplexität der Operation aufwiesen ( $p<0,001$ ).

Vorliegende Daten aus anderen Studien zeigen ähnliche Ergebnisse bzgl. des Einflusses der Dauer der Bypasszeit auf die Gesamtsterblichkeit (ESTRERA et al., 2004; ETZ et al., 2013) oder die Rate an schwerwiegenden postoperativen Komplikationen (DHURANDHAR et al., 2016).

Erwartbarerweise hatten zudem jene Patienten mit vorbestehender koronarer Herzerkrankung ein signifikant schlechteres Langzeitüberleben – 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit mit KHK 47,4 % (SE 10,9 %) gegen 62,7 % (SE 6,0 %) ohne KHK ( $p=0,021$ ). Der Literaturvergleich bestätigt diese Erkenntnis (ESAKI et al., 2017; GARRIDO-OLIVARES et al., 2013; JASSAR et al., 2015; KIRSCH et al., 2006), ebenso wie das schlechtere Langzeitüberleben der älteren Patienten ( $\geq 60$  Jahre) mit einer 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 26,8 % (SE 7,2 %) gegenüber 59,8 % (SE 9,6 %) bei den Jüngeren ( $p<0,001$ ). Entsprechende vergleichbare Ergebnisse zeigen sich auch in anderen Studien (DI MARCO et al., 2016; SZETO et al., 2007).

Bei der Betrachtung der klappenassoziierten Spätkomplikationen fällt auf, dass Patienten der Gruppe II (Wurzelersatz als Re-Operation) in allen Fällen besser abschneiden. Jedoch soll diese Erkenntnis nicht überbewertet werden, da aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen, vier klappenassoziierte Komplikationen und drei Re-Operationen in Gruppe I und drei Patienten mit Spätkomplikationen sowie ein Patient mit einer Re-Operation in Gruppe II, kein statistisch messbarer Unterschied zu erkennen ist. Insgesamt ist die niedrige Anzahl an klappenassoziierten Komplikationen als positiv zu werten. Hierbei überrascht vor allem die geringe Anzahl an Re-Endokarditiden – insgesamt 4 von 57 (7 %), die nach abgelaufener Endokarditis lebend das Krankenhaus verlassen haben.

### 5.3.2 Sekundäranalyse

Hauptgegenstand unserer Sekundäranalyse war die Frage nach der Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Aortenwurzelersatz in unserem Kollektiv. Dazu befragten wir die mitbehandelnden Hausärzte oder Kardiologen nach einer Einschätzung ihrer Patienten anhand der New York Heart Association (NYHA) Skala zur Beurteilung der Herzinsuffizienz. Die NYHA-Klassifikation ist ein etabliertes System zur Einschätzung des Schweregrades der Herzinsuffizienz anhand von klinischen Symptomen, wie vor allem der Luftnot, Angina Pectoris oder Palpationen (DOLGIN M, 1994). Hierbei zeigten die erhobenen Daten, dass sich >90 % der Befragten zum Untersuchungszeitpunkt im NYHA-Stadium I oder II befanden. Es kann davon ausgegangen werden, dass diese Patienten anhand der genannten Klassifikation – im Stadium I oder II – keinerlei Einschränkungen in der Bewältigung alltäglicher Tätigkeiten aufgrund ihrer Herzoperation haben. Dies spricht für eine sehr gute Funktionalität der implantierten Prothese oder der reparierten Aortenklappe.

Die Abschätzung des klinischen Schweregrades einer Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Skala hat sich weltweit in der Praxis durchgesetzt und bewährt. Trotzdem sei darauf hingewiesen, dass diese Art der Erhebung – mittels Patientenbefragungen – nur einen subjektiven Eindruck widerspiegeln kann. Gerade weil die von der New York Heart Association erstellten Stadieneinteilungen nur eine grobe Orientierung für den Untersucher darstellen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass verschiedene Untersucher auch bei dem gleichen Patienten zu einer unterschiedlichen Einteilung kommen (GOLDMAN et al., 1981; PATTERSON et al., 1972; RAPHAEL et al., 2007).

Einheitliche objektive Kriterien hierzu wurden nicht definiert. Schwierig erscheint vor allem die Entscheidung, ob sich ein Patient im Stadium I oder II befindet. Für die höheren Schweregrade scheint die Entscheidung, die jeweilige Stufe dem richtigen Patienten zuzuordnen, leichter zu fallen. Daher haben wir uns auch dazu entschieden, die Gruppen I und II in unserer Auswertung zusammenzufassen.

Weiterhin wurden elektrokardiographische Daten zur Feststellung des aktuellen Herzrhythmus unserer Patienten untersucht. Wie bereits erwähnt, stellen Herzrhythmusstörungen nach Eingriffen an der Aortenwurzel eine der häufigsten postoperativen Komplikationen dar. Besonders gefährdet bei der Operation ist der linke Faszikulus des AV-Knotens. Eine Verletzung desselbigen kann in einem kompletten AV-Block III° resultieren. Weiterhin kommt es postoperativ häufig zu einem Vorhofflimmern. Ist eine elektrische Kardioversion nicht möglich – oder nicht erfolgreich – bedeutet dies für den Patienten in vielen Fällen, dass eine zusätzliche Einnahme von frequenz- oder rhythmuskontrollierenden Medikamenten sowie eine Thromboembolieprophylaxe notwendig sind. Grundsätzlich klagen viele Patienten mit persistierenden Herzrhythmusstörungen über eine schlechtere Lebensqualität. Zudem haben viele der rhythmuskontrollierenden Medikamente zahlreiche Nebenwirkungen und Risiken. Weiterhin sind maligne Herzrhythmusstörungen wie das Kammerflimmern bei Herzpatienten für den größten Teil der plötzlichen Todesfälle verantwortlich (JOHN et al., 2012). Insgesamt ist es durchaus ein überraschendes Ergebnis, dass sich immerhin der Großteil der Patienten (60 %) nach mehreren Operationen am Herzen immer noch in einem Sinusrhythmus befindet. Als mögliche Einschränkung der vorangegangenen Aussage muss festgehalten werden, dass die hier erhobenen Daten einem einmaligen EKG entstammen. Mögliche intermittierende Rhythmusstörungen, wie sie beispielsweise beim paroxysmalen Vorhofflimmern auftreten, können daher mit der durchgeführten Untersuchung nicht immer zuverlässig erkannt werden.

Eine exaktere Aussage könnte ein Langzeit-EKG erbringen, welches aufgrund des höheren Aufwandes jedoch nicht standardmäßig bei allen unseren Patienten durchgeführt wurde. Obwohl alle aufgezeichneten EKG von einem Facharzt für Herzchirurgie oder Kardiologie befundet wurden, sind mögliche Unterschiede zwischen den einzelnen Begutachtern in Bezug auf das Resultat zudem nicht auszuschließen.

### 5.3.3 Regressionsanalyse

Im letzten Teil der vorliegenden Arbeit haben wir uns damit beschäftigt, unabhängige Faktoren zu ermitteln, die das kurz- und langfristige Überleben negativ beeinflussen. Hierbei bestätigen diese Analysen im Wesentlichen die Erkenntnisse aus den vorangegangenen Statistiken. Hierbei zeigte sich, dass bei einem höheren Alter, der Notwendigkeit eines Zusatzeingriffes, dem ACB und einer postoperativen Re-Thorakotomie, von einem statistisch signifikant erhöhten Risiko, bei der Operation – oder 30 Tage danach – zu versterben, ausgegangen werden kann. Bzgl. des Langzeitüberlebens konnte in der multivariablen Regressionsanalyse festgestellt werden, dass ebenfalls ein höheres Alter, das Vorhandensein einer aktiven Endokarditis und die Notwendigkeit der Durchführung eines Zusatzeingriffes als unabhängige Faktoren mit einem schlechteren Langzeitüberleben assoziiert sind.

Somit bleibt festzustellen, dass für das kurz- und langfristige Überleben insbesondere ein höheres Alter und die Notwendigkeit eines Zusatzeingriffes entscheidend sind. Diesen beiden Faktoren kommt somit in der präoperativen Risikostratifizierung nach unserer Meinung ein besonderer Stellenwert zu. Für die perioperative Sterblichkeit – und damit auch dem OP-Risiko – ist insbesondere die Durchführung eines aortokoronaren Bypasses im Rahmen der KHK und die Re-Thorakotomie entscheidend.

Beides scheint nicht verwunderlich, da bereits belegt wurde, dass eine KHK und die Anlage eines ACB für sich genommen die Letalität erhöhen (vgl. Kapitel 5.3.2) und die Notwendigkeit einer Re-Thorakotomie für sich genommen auch bereits als Komplikation zählt. In Bezug auf das Langzeitüberleben hat sich in der multivariablen Auswertung zudem gezeigt, dass zusätzlich das Vorhandensein einer Endokarditis als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Spätsterblichkeit zu werten ist. Diese Erkenntnis wurde bereits ausführlich diskutiert (vgl. Kapitel 5.3.2) und an dieser Stelle unterstreicht demnach die Berechnung in der Regressionsanalyse die vorangegangenen Aussagen.

## 5.4 Schlussfolgerung

Die vorliegende Untersuchung hat gezeigt, dass ein Re-Aortenwurzelersatz nach vorherigem kompletten Wurzelersatz mit einem vergleichbaren Risiko wie ein Aortenwurzelersatz als Re-Operation durchgeführt werden kann. Der komplette Aortenwurzelersatz bleibt eine technisch sehr anspruchsvolle Operation, welche weiterhin ein entsprechendes Risiko, bei der Operation zu versterben, mit sich bringt. Langfristig haben Patienten nach Aortenwurzelersatz jedoch ein gutes Überleben und eine niedrige Wahrscheinlichkeit, eine klappenassoziierte Komplikation zu erleiden. So zeigt sich insbesondere die Rate an Re-Operationen als erfreulich niedrig sowie die Anzahl an Thromboembolien, Re-Endokarditiden oder Blutungskomplikationen. Prognostisch entscheidend ist, ob eine Endokarditis zum Zeitpunkt der Re-Operation vorlag und weitere Eingriffe am Herzen notwendig waren. Insbesondere die Analyse der Daten von älteren Patienten mit Endokarditis und älteren Patienten mit einem Zusatzeingriff am Herzen zeigt weiterhin keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Innerhalb dieses schwerkranken Patientenkollektivs müssen die jeweiligen Risiken und die Erfolgsaussicht der Operation individuell gut abgewogen werden. Die Behandlung der Endokarditis ist weiterhin sehr anspruchsvoll und stellt auch heutzutage eine Herausforderung dar. Insbesondere nach unkompliziertem kurz- und mittelfristigem Verlauf versterben die Patienten im Langzeitvergleich trotzdem früher als Patienten, die aufgrund eines Aneurysmas oder einer Klappeninsuffizienz – bzw. Prothesendegeneration – operiert wurden. Dies wirft zwangsläufig die Frage auf, ob die derzeitigen Prinzipien zur Behandlung der infektiösen Endokarditis ausreichend sind.



## 6 Literaturverzeichnis

1. Aicher D, Langer F, Lausberg H, Bierbach B, SCHÄFERS HJ (2007) Aortic root remodeling: ten-year experience with 274 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 134:909-915
2. Anderson RH (2007) The surgical anatomy of the aortic root. *Multimed Man Cardiothorac Surg* 2007:mmcts.2006.002527
3. Badiu CC, Deutsch MA, Sideris C, Krane M, Hettich I, Voss B, Mazzitelli D, Lange R (2014) Aortic root replacement: comparison of clinical outcome between different surgical techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 46:685-692; discussion 692
4. Benke K, Agg B, Szabo L, Szilveszter B, Odler B, Polos M, Cao C, Maurovich-Horvat P, Radovits T, Merkely B, Szabolcs Z (2016) Bentall procedure: quarter century of clinical experiences of a single surgeon. *J Cardiothorac Surg* 11:19
5. Bentall H, De Bono A (1968) A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax* 23:338-339
6. Bohm JO, Botha CA, Hemmer W, Starck C, Blumenstock G, Roser D, Rein JG (2003) Older patients fare better with the Ross operation. *Ann Thorac Surg* 75:796-801; discussion 802
7. Cabrol C, Pavie A, Gandjbakhch I, Villemot JP, Guiraudon G, Laughlin L, Etievent P, Cham B (1981) Complete replacement of the ascending aorta with Re-Implantation of the coronary arteries: new surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 81:309-315
8. Carr-White GS, Kilner PJ, Hon JK, Rutledge T, Edwards S, Burman ED, Pennell DJ, Yacoub MH (2001) Incidence, location, pathology, and significance of pulmonary homograft stenosis after the Ross operation. *Circulation* 104:I16-20
9. Chong BK, Jung SH, Choo SJ, Chung CH, Lee JW, Kim JB (2016) Reoperative Aortic Root Replacement in Patients with Previous Aortic Root or Aortic Valve Procedures. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 49:250-257
10. Clouse WD, Hallett JW, Jr., Schaff HV, Spittell PC, Rowland CM, Ilstrup DM, Melton LJ, 3rd (2004) Acute aortic dissection: population-based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture. *Mayo Clin Proc* 79:176-180

11. da Costa FD, Santos LR, Collatusso C, Matsuda CN, Lopes SA, Cauduro S, Roderjan JG, Ingham E (2009) Thirteen years' experience with the Ross Operation. *J Heart Valve Dis* 18:84-94
12. Daily PO, Trueblood HW, Stinson EB, Wuerflein RD, Shumway NE (1970) Management of acute aortic dissections. *Ann Thorac Surg* 10:237-247
13. David TE, Feindel CM (1992) An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103:617-621; discussion 622
14. David TE (1998) Aortic valve replacement with stentless porcine bioprostheses. *J Card Surg* 13:344-351
15. David TE (2002) Re-Operations on the aortic valve combined with replacement of the ascending aorta. *J Card Surg* 17:46-50
16. de Kerchove L, Jashari R, Boodhwani M, Duy KT, Lengele B, Gianello P, Mozala Nezhad Z, Astarci P, Noirhomme P, El Khoury G (2015) Surgical anatomy of the aortic root: implication for valve-sparing Re-Implantation and aortic valve annuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg* 149:425-433
17. DeBakey ME, Beall AC, Jr., Cooley DA, Crawford ES, Morris GC, Jr., Garrett HE, Howell JF (1966) Dissecting aneurysms of the aorta. *Surg Clin North Am* 46:1045-1055
18. Dhurandhar V, Parikh R, Saxena A, Vallely MP, Wilson MK, Black DA, Tran L, Reid CM, Bannon PG (2016) The Aortic Root Replacement Procedure: 12-year Experience from the Australian and New Zealand Society of Cardiac and Thoracic Surgeons Database. *Heart Lung Circ* 25:1245-1251
19. Di Eusanio M, Berretta P, Bissoni L, Petridis FD, Di Marco L, Di Bartolomeo R (2011) Re-operations on the proximal thoracic aorta: results and predictors of short- and long-term mortality in a series of 174 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 40:1072-1076
20. Di Marco L, Pacini D, Pantaleo A, Leone A, Barberio G, Marinelli G, Di Bartolomeo R (2016) Composite valve graft implantation for the treatment of aortic valve and root disease: Results in 1045 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 152:1041-1048.e1041

21. Dolgin M AN, Fox AC, Gorlin R, Levin RI (1994) New York Heart Association. Criteria Committee. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. MA: Lippincott Williams and Wilkins 9th ed. Boston
22. Dougenis D, Daily BB, Kouchoukos NT (1997) Re-Operations on the aortic root and ascending aorta. *Ann Thorac Surg* 64:986-992
23. Duebener LF, Stierle U, Erasmi A, Bechtel MF, Zurakowski D, Bohm JO, Botha CA, Hemmer W, Rein JG, Sievers HH (2005) Ross procedure and left ventricular mass regression. *Circulation* 112:I415-422
24. Dunne B, Marr T, Andrews D, Larbalestier R, Edwards M, Merry C (2013) Aortic root replacement for ascending aortic disease: a 10 year review. *Heart Lung Circ* 22:81-87
25. Durack DT, Lukes AS, Bright DK (1994) New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 96:200-209
26. El-Hamamsy I, Ibrahim M, Stevens LM, Witzke H, Clark L, Yacoub MH (2011) Early and long-term results of reoperative total aortic root replacement with Re-Implantation of the coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 142:1473-1477
27. Eleftheriades JA (2005) Beating a sudden killer. *Sci Am* 293:64-71
28. Esaki J, Leshnower BG, Binongo JN, Lasanajak Y, McPherson L, Thourani VH, Chen EP (2017) Reoperative aortic root replacement: Outcome in a contemporary series. *J Thorac Cardiovasc Surg* 154:800-808.e803
29. Estrera AL, Miller CC, 3rd, Porat E, Mohamed S, Kincade R, Huynh TT, Safi HJ (2004) Determinants of early and late outcome for Re-Operations of the proximal aorta. *Ann Thorac Surg* 78:837-845; discussion 837-845
30. Etz CD, Homann TM, Silovitz D, Spielvogel D, Bodian CA, Luehr M, DiLullo G, Plestis KA, Griepp RB (2007) Long-term survival after the Bentall procedure in 206 patients with bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 84:1186-1193; discussion 1193-1184
31. Etz CD, Bischoff MS, Bodian C, Roder F, Brenner R, Griepp RB, Di Lullo G (2010) The Bentall procedure: is it the gold standard? A series of 597 consecutive cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 140:S64-70; discussion S86-91

32. Etz CD, von Aspern K, Gírrbach FF, Battellini RR, Akhavuz O, Leontyev S, Borger MA, Dohmen PM, Mohr FW (2013) Long-term survival after composite mechanical aortic root replacement: a consecutive series of 448 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 145:S41-47
33. Flachskampf FA (2004) Kursbuch Echokardiographie: unter Berücksichtigung der Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der KBV. 2., vollständig überarbeitete und aktualisierte Aufl. (Stuttgart; New York, Thieme).
34. Garrido-Olivares L, Maganti M, Armstrong S, David TE (2013) Clinical outcomes of aortic root replacement after previous aortic root replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 146:611-615
35. Gelsomino S, Frassani R, Da Col P, Morocutti G, Masullo G, Spedicato L, Livi U (2003) A long-term experience with the Cabrol root replacement technique for the management of ascending aortic aneurysms and dissections. *Ann Thorac Surg* 75:126-131
36. Giebels C, Aicher D, Kuniyara T, Rodionychewa S, Schmied W, SCHÄFERS HJ (2013) Causes and management of aortic valve regurgitation after aortic valve Re-Implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 145:774-780
37. Gírrbach F, Etz CD, Dohmen PM, von Aspern K, Luehr M, Borger MA, Misfeld M, Eifert S, Mohr FW (2014) Longevity after mechanical aortic root replacement--do men live longer? *J Thorac Cardiovasc Surg* 148:2087-2095
38. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A (1981) Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 64:1227-1234
39. Gott VL, Greene PS, Alejo DE, Cameron DE, Naftel DC, Miller DC, Gillinov AM, Laschinger JC, Pyeritz RE (1999) Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 340:1307-1313
40. Guglielmetti L, Nazif T, Sorabella R, Akkoc D, Kantor A, Gomez A, Wang C, Takayama H, Dizon J, Borger M, George I (2016) Bicuspid aortic valve increases risk of permanent pacemaker implant following aortic root replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 50:497-503

41. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, Garcia M, Lefevre J, Biou F, Maximovitch-Rodaminoff A, Fournier PE, Ambrosi P, Velut JG, Cribier A, Harle JR, Weiller PJ, Raoult D, Luccioni R (1999) Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 33:2023-2029
42. Habib G, Thuny F, Avierinos JF (2008) Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis* 50:274-281
43. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snugg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL, Erol C, Nihoyannopoulos P, Aboyans V, Agewall S, Athanassopoulos G, Aytekin S, Benzer W, Bueno H, Broekhuizen L, Carerj S, Cosyns B, De Backer J, De Bonis M, Dimopoulos K, Donal E, Drexel H, Flachskampf FA, Hall R, Halvorsen S, Hoen B, Kirchhof P, Lainscak M, Leite-Moreira AF, Lip GY, Mestres CA, Piepoli MF, Punjabi PP, Rapezzi C, Rosenhek R, Siebens K, Tamargo J, Walker DM (2015) 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 36:3075-3128
44. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, Evangelista A, Fattori R, Suzuki T, Oh JK, Moore AG, Malouf JF, Pape LA, Gaca C, Sechtem U, Lenferink S, Deutsch HJ, Diedrichs H, Marcos y Robles J, Llovet A, Gilon D, Das SK, Armstrong WF, Deeb GM, Eagle KA (2000) The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *Jama* 283:897-903
45. Harris KM, Strauss CE, Eagle KA, Hirsch AT, Isselbacher EM, Tsai TT, Shiran H, Fattori R, Evangelista A, Cooper JV, Montgomery DG, Froehlich JB, Nienaber CA (2011) Correlates of delayed recognition and treatment of acute type A aortic dissection: the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation* 124:1911-1918
46. Herold G, ed. (2014) Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln, Herold

47. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, Jr., Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, Kazerooni EA, Kouchoukos NT, Lytle BW, Milewicz DM, Reich DL, Sen S, Shinn JA, Svensson LG, Williams DM (2010) 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation* 121:e266-369
48. Hirst AE, Jr., Johns VJ, Jr., Kime SW, Jr. (1958) Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases. *Medicine (Baltimore)* 37:217-279
49. Huygens SA, Mokhles MM, Hanif M, Bekkers JA, Bogers AJ, Rutten-van Molken MP, Takkenberg JJ (2016) Contemporary outcomes after surgical aortic valve replacement with bioprostheses and allografts: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 50:605-616
50. Jassar AS, Desai ND, Kobrin D, Pochettino A, Vallabhajosyula P, Milewski RK, McCarthy F, Maniaci J, Szeto WY, Bavaria JE (2015) Outcomes of aortic root replacement after previous aortic root replacement: the "true" redo root. *Ann Thorac Surg* 99:1601-1608; discussion 1608-1609
51. John RM, Tedrow UB, Koplan BA, Albert CM, Epstein LM, Sweeney MO, Miller AL, Michaud GF, Stevenson WG (2012) Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Lancet* 380:1520-1529
52. Keane MG, Wiegers SE, Plappert T, Pochettino A, Bavaria JE, Sutton MG (2000) Bikuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions. *Circulation* 102:iii35-39
53. Khelil N, Sleilaty G, Palladino M, Fouda M, Escande R, Debauchez M, Di Centa I, Lansac E (2015) Surgical anatomy of the aortic annulus: landmarks for external annuloplasty in aortic valve repair. *Ann Thorac Surg* 99:1220-1226

54. Kirsch EW, Radu NC, Mekontso-Dessap A, Hillion ML, Loisanche D (2006) Aortic root replacement after previous surgical intervention on the aortic valve, aortic root, or ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131:601-608
55. Kitamura T, Kigawa I, Fukuda S, Miyairi T, Takamoto S (2011) Long term results with the Cabrol aortic root replacement. *Int Heart J* 52:229-232
56. Kuroczynski Wea (2001) Remodeling of the aorta as a reconstructive procedure for ascending aortic aneurysm. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie* 15:249-252
57. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E, Monin JL, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL (2010) European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 11:223-244
58. Lavall D, SCHÄFERS HJ, Bohm M, Laufs U (2012) Aneurysms of the ascending aorta. *Dtsch Arztebl Int* 109:227-233
59. Leontyev S, Davierwala PM, Krogh G, Feder S, Oberbach A, Bakhtiary F, Misfeld M, Borger MA, Mohr FW (2016) Early and late outcomes of complex aortic root surgery in patients with aortic root abscesses. *Eur J Cardiothorac Surg* 49:447-454; discussion 454-445
60. Maddalo S, Beller J, DeAnda A (2014) A Bentall Is Not a Bentall Is Not a Bentall: The Evolution of Aortic Root Surgery. *Aorta (Stamford)* 2:169-178
61. Maureira P, Vanhuyse F, Martin C, Lekehal M, Carteaux JP, Tran N, Villemot JP (2012) Modified Bentall procedure using two short grafts for coronary Re-Implantation: long-term results. *Ann Thorac Surg* 93:443-449
62. Meszaros I, Morocz J, Szlavi J, Schmidt J, Tornoci L, Nagy L, Szep L (2000) Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest* 117:1271-1278
63. Musci M, Hubler M, Amiri A, Stein J, Kosky S, Meyer R, Weng Y, Hetzer R (2010) Surgical treatment for active infective prosthetic valve endocarditis: 22-year single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 38:528-538

64. Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, Wyse RK, Ferguson TB (2002) Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 22:101-105
65. Nienaber CA, Eagle KA (2003a) Aortic dissection: new frontiers in diagnosis and management: Part I: from etiology to diagnostic strategies. *Circulation* 108:628-635
66. Nienaber CA, Eagle KA (2003b) Aortic dissection: new frontiers in diagnosis and management: Part II: therapeutic management and Follow-up. *Circulation* 108:772-778
67. Pasquali SK, Shera D, Wernovsky G, Cohen MS, Tabbutt S, Nicolson S, Spray TL, Marino BS (2007) Midterm outcomes and predictors of reintervention after the Ross procedure in infants, children, and young adults. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133:893-899
68. Patterson JA, Naughton J, Pietras RJ, Gunnar RM (1972) Treadmill exercise in assessment of the functional capacity of patients with cardiac disease. *Am J Cardiol* 30:757-762
69. Poppe JK (1949) Treatment of aortic aneurysms by wrapping with foreign body. *Dis Chest* 15:726-733
70. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, Mayet J, Francis DP (2007) Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart* 93:476-482
71. Reiter B (2005) Modifizierte Ummantelungstechnik nach Reduktionsplastik der Aorta ascendens zur operativen Therapie von Aneurysmen der Aorta ascendens: klinische Ergebnisse. Hamburg, Univ., Diss., 2005 Hamburg
72. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA (2003) The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 24:881-882
73. Ross DN (1962) Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet* 2:487
74. Ross DN (1967) Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet* 2:956-958
75. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonnier L, Casalta JP, Gouriet F, Riberi A, Avierinos JF, Collart F, Mundler O, Raoult D, Thuny F (2013) Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve



- endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol* 61:2374-2382
76. Sarsam MA, Yacoub M (1993) Remodeling of the aortic valve anulus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:435-438
  77. Schäfers H-J, Böhm M (2004) Ursachen und Behandlungsstrategien der Aortenklappeninsuffizienz. *Dtsch Ärztebl International* 101:A-2475
  78. Schäfers H-J (2011) *Klinische Grundlagen der Herz- und Thoraxchirurgie*. Berlin
  79. Schäfers H-J (2001) Valve-preserving surgery of the proximal aorta. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 42:509-516
  80. Schäfers H-J, Raddatz A, Schmied W, Takahashi H, Miura Y, Kunihara T, Aicher D (2015) Reexamining remodeling. *J Thorac Cardiovasc Surg* 149:S30-36
  81. Schäfers H-J (2017) Reoperative root replacement: To do or not to do. *J Thorac Cardiovasc Surg* 154:809
  82. Sherrah AG, Edelman JJ, Thomas SR, Brady PW, Wilson MK, Jeremy RW, Bannon PG, Valletly MP (2014) The freestyle aortic bioprosthesis: a systematic review. *Heart Lung Circ* 23:1110-1117
  83. Sherrah AG, Jeremy RW, Puranik R, Bannon PG, Hendel PN, Bayfield MS, Wilson MK, Brady PW, Marshman D, Mathur MN, Brereton RJ, Edwards JR, Stuklis RG, Worthington M, Valletly MP (2016) Long Term Outcomes Following Freestyle Stentless Aortic Bioprosthesis Implantation: An Australian Experience. *Heart Lung Circ* 25:82-88
  84. Sievers HH (2002) [Status of aortic valve reconstruction and Ross operation in aortic valve diseases]. *Herz* 27:435-444
  85. Sievers HH, Hanke T, Stierle U, Bechtel MF, Graf B, Robinson DR, Ross DN (2006) A critical reappraisal of the Ross operation: renaissance of the subcoronary implantation technique? *Circulation* 114:I504-511
  86. Silva J, Maroto LC, Carnero M, Vilacosta I, Cobiella J, Villagran E, Rodriguez JE (2010) Ascending aorta and aortic root Re-Operations: are outcomes worse than first time surgery? *Ann Thorac Surg* 90:555-560

87. Sioris T, David TE, Ivanov J, Armstrong S, Feindel CM (2004) Clinical outcomes after separate and composite replacement of the aortic valve and ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 128:260-265
88. Szeto WY, Bavaria JE, Bowen FW, Geirsson A, Cornelius K, Hargrove WC, Pochettino A (2007) Reoperative aortic root replacement in patients with previous aortic surgery. *Ann Thorac Surg* 84:1592-1598; discussion 1598-1599
89. Talwar S, Mohapatra R, Saxena A, Singh R, Kumar AS (2005) Aortic homograft: a suitable substitute for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 80:832-838
90. Thuny F, Giorgi R, Habachi R, Ansaldi S, Le Dolley Y, Casalta JP, Avierinos JF, Riberi A, Renard S, Collart F, Raoult D, Habib G (2012) Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J* 164:94-101
91. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM (2007) A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest* 132:1025-1035
92. Urbanski PP, Hacker RW (2000) Replacement of the aortic valve and ascending aorta with a valved stentless composite graft: technical considerations and early clinical results. *Ann Thorac Surg* 70:17-20
93. Urbanski PP, Heinz N, Zhan X, Hijazi H, Zacher M, Diegeler A (2010) Modified bio-Bentall procedure: 10-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 37:1317-1321
94. Uribe Gonzalez J, Pena Duque MA, Larraga MP (2012) Early stenosis in a Gore-Tex graft connected to the left main: an emergency transradial angioplasty for a complication in a Cabrol procedure. *J Invasive Cardiol* 24:539-542
95. Vallely MP, Hughes CF, Bannon PG, Hendel PN, French BG, Bayfield MS (2000) Composite graft replacement of the aortic root after previous cardiac surgery: a 20-year experience. *Ann Thorac Surg* 70:851-855
96. van Putte BP, Ozturk S, Siddiqi S, Schepens MA, Heijmen RH, Morshuis WJ (2012) Early and late outcome after aortic root replacement with a mechanical valve prosthesis in a series of 528 patients. *Ann Thorac Surg* 93:503-509
97. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA (1996) Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 335:407-416

98. Wheat MW, Jr., Wilson JR, Bartley TD (1964) SUCCESSFUL REPLACEMENT OF THE ENTIRE ASCENDING AORTA AND AORTIC VALVE. *Jama* 188:717-719
99. Wilbring M, Tugtekin SM, Alexiou K, Matschke K, Kappert U (2012) Composite aortic root replacement for complex prosthetic valve endocarditis: initial clinical results and long-term Follow-up of high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 94:1967-1974
100. Zehr KJ, Orszulak TA, Mullany CJ, Matloobi A, Daly RC, Dearani JA, Sundt TM, 3rd, Puga FJ, Danielson GK, Schaff HV (2004) Surgery for aneurysms of the aortic root: a 30-year experience. *Circulation* 110:1364-1371
101. Ziemer G, Haverich A (2010) *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen*. 3., völlig neu bearbeitete Auflage edn. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Sektionsschnitt des Herzens in Anlehnung an die parasternale Achse in der Echokardiographie. Es verdeutlicht die Aortenwurzel als zentralen Bezugspunkt im Herzen. 5

Abb. 2: Schematische dreidimensionale Darstellung einer idealisierten Aortenwurzel. 6

Beide Abbildungen entstammen mit freundlicher Genehmigung des Verfassers:

Anderson RH (2007) The surgical anatomy of the aortic root. *Multimed Man Cardiothorac Surg* 2007: mmcts.2006.002527

## 8 Publikation / Danksagung

### 8.1 Publikation

Heubner L, Schneider U, Giebels C, Karliova I, Raddatz A, Schäfers H-J. Early and long-term outcomes for patients undergoing reoperative aortic root replacement. Eur J Cardiothorac Surg 2018; doi:10.1093/ejcts/ezy237

### 8.2 Danksagung

Ein ganz besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. Hans-Joachim Schäfers, der mich tatkräftig und engagiert bei meiner Dissertation begleitete und selbst am Wochenende Zeit gefunden hat, mir bei wichtigen Fragen beratend zur Seite zu stehen. Weiterhin möchte ich meinem Betreuer Herrn Dr. Ulrich Schneider danken, der mich stets bei allen Fragen zu Grafiken, Tabellen, fachlichen Fragestellungen und speziell bei der Publikation ausdauernd und unermüdlich unterstützt und ermutigt hat. Weiterhin danke ich Herrn Jakob Schöpe vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universität des Saarlandes für die geduldige und exzellente Beratung in allen statistischen Fragestellungen. Meiner Familie und meiner Lebensgefährtin danke ich für die Unterstützung auch in den schwierigen Etappen dieser Arbeit und das Verständnis für die besondere Situation. Besonders danken möchte ich Harald Christa für das kritische Gegenlesen meiner Dissertation und die stilistischen Hinweise. Zudem möchte ich mich bei allen Patienten und Angehörigen bedanken, die mir ihre persönlichen Daten zur Verfügung gestellt und sich Zeit genommen haben, mir ihre Krankheitsgeschichte zu erzählen. Ebenso danke ich den Kollegen der Kardiologie und Allgemeinmedizin für die Unterstützung bei unserer Studie und die Bereitstellung der Patientendaten.

## 9 Lebenslauf

## 10 Anhang

### 10.1 Internes Formular zur Patientenbefragung mittels Telefoninterview oder Konsultation in der herzchirurgischen Studienambulanz des Universitätsklinikums des Saarlandes

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES

Chirurgische Klinik  
Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie  
Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Schäfers  
66421 Homburg/Saar



## Patientenbefragung

Befragungsdatum \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Name

Geb. \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Adresse \_\_\_\_\_

Tel. \_\_\_\_\_

Größe \_\_\_\_\_ cm    Gewicht \_\_\_\_\_ kg

OP-Datum \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ OP \_\_\_\_\_

HA: \_\_\_\_\_

Kardiologe: \_\_\_\_\_

### Diagnosen:

### Verlauf nach Entlassung:

### Klappenassoziierte

Thromboembolie ☐ Endokarditis ☐ Blutung ☐

### Komplikationen:

Re-Operation ☐

Wenn Ja, Wo:

### Aktuelles Befinden:

Keine Luftnot ☐ >4 Stockwerken ☐ 1 Stockwerk ☐ Anziehen/Haushalt ☐ in Ruhe ☐

### Medikamente:

β-Blocker ☐

Diuretika ☐

Marcumar ☐

ACE-Hemmer/AT-1 ☐

### Sonstiges:

## 10.2 Follow-up Fragebogen für die behandelnden Hausärzte und Kardiologen



# UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES

Chirurgische Klinik  
Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie  
Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Schäfers  
66421 Homburg/Saar



## Follow-up Fragebogen für Hausärzte/Kardiologen

Untersuchungsdatum \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Name

Geb. \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Adresse \_\_\_\_\_

Tel. \_\_\_\_\_

Größe \_\_\_\_ cm    Gewicht \_\_\_\_ kg

OP-Datum \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ OP \_\_\_\_\_

HA: \_\_\_\_\_

Kardiologe: \_\_\_\_\_

### Diagnosen:

**Klappenassoziierte**    Thromboembolie ☐    Endokarditis ☐    Blutung ☐

**Komplikationen:**    Re-Operation ☐

Wenn Ja, Wo:

### Aktuelle NYHA-Klassifikation:

I ☐    II ☐    III ☐    IV ☐

### Medikamente:

Aktuelles Herzecho vorhanden? Wenn ja, bitte mitschicken. Siehe 2. Formular.

Aktuelles EKG vorhanden? Wenn ja, bitte mitschicken.

Telefonnummer für Rückfragen : \_\_\_\_\_

**Bitte das Formular mit ggfs. EKG/Echo übersenden an**

**06841 – 16 320 05**

*Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!*

### 10.3 Follow-up Fragebogen zur Erhebung aktueller echokardiographischer und elektrokardiographischer Daten

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES

Chirurgische Klinik  
Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie  
Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Schäfers  
66421 Homburg/Saar



## Follow-up

Untersuchungsdatum \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Name

Geb. \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Adresse \_\_\_\_\_

Tel. \_\_\_\_\_

Größe \_\_\_\_\_ cm    Gewicht \_\_\_\_\_ kg

OP-Datum \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_    OP \_\_\_\_\_

HA: \_\_\_\_\_

## Echo:

AI \_\_\_\_\_ (I-IV)     $dp_{\max}$  \_\_\_\_\_ mmHg     $dp_{\text{mean}}$  \_\_\_\_\_ mmHg    eH \_\_\_\_\_ mm

AV-Diameter \_\_\_\_\_ mm    ST-Diameter \_\_\_\_\_ mm    Sinus-Diameter \_\_\_\_\_ mm

LVESD \_\_\_\_\_ (mm)    LVEDD \_\_\_\_\_ (mm)    FS \_\_\_\_\_ (%)

RR \_\_\_\_/\_\_\_\_

NYHA \_\_\_\_\_

SR ☐

VHF ☐

SM ☐

**Klappenassoziierte  
Komplikationen:**

Thromboembolie ☐    Endokarditis ☐    Blutung ☐  
Re-Operation ☐

## Medikamente:

$\beta$ -Blocker ☐

ACE-Hemmer ☐

Diuretika ☐

Marcumar ☐

Konfiguration der bikuspiden Aortenklappe  
(parasternal, kurze Achse, Systole)

