

Aus der Klinik für Thorax- und Herz- Gefäßchirurgie

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

Theoretische Medizin und Biowissenschaften bzw. Klinische Medizin

Der Medizinischen Fakultät

Der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

## **Klappenerhaltender Aortenwurzelersatz bei Patienten mit Marfan Syndrom**

Dissertation

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes

Homburg/Saar 2021

vorgelegt von

Tristan Ehrlich

geboren am 02.01.1990 in Forbach FRANKREICH

Tag der Promotion: 20. September 2021  
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael. D. Menger  
Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schäfers  
Prof. Dr. med. Tanja Rädle-Hurst

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1 Zusammenfassung .....</b>	<b>9</b>
<b>1.1 Deutsche Zusammenfassung.....</b>	<b>9</b>
<b>1.2 Summary .....</b>	<b>11</b>
<b>2 Einleitung.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1 Marfan Syndrom.....</b>	<b>12</b>
2.1.1 Definition .....	12
2.1.2 Epidemiologie des Marfan Syndroms.....	13
<b>2.2 Klinische Manifestationen des Marfan Syndroms .....</b>	<b>14</b>
2.2.1 Skelettsystem .....	14
2.2.2 Ophthalmologische Manifestationen .....	16
2.2.3 Lunge und Haut.....	16
<b>2.3 Kardiovaskuläre Komplikationen .....</b>	<b>16</b>
2.3.1 Mitralklappeninsuffizienz .....	16
2.3.2 Pulmonalklappe und Pulmonalarterie.....	17
2.3.3 Kardiomyopathie .....	17
2.3.4 Herzinsuffizienz .....	17
2.3.5 Aortenaneurysma .....	18
2.3.6 Aortendissektion.....	18
<b>2.4 Therapie des Aortenaneurysma bei Patienten mit Marfan Syndrom .....</b>	<b>19</b>
2.4.1 Medikamentöse Therapie.....	19
2.4.2 Operative Therapie.....	20
<b>2.5 Fragestellung.....</b>	<b>22</b>
<b>3 Material und Methoden .....</b>	<b>24</b>
<b>3.1 Patientenpopulation.....</b>	<b>24</b>
<b>3.2 Echokardiographie.....</b>	<b>24</b>
<b>3.3 Follow-up .....</b>	<b>25</b>
<b>3.4 Anästhesiologisches Management .....</b>	<b>26</b>
<b>3.5 Operationstechnik.....</b>	<b>26</b>
3.5.1 Remodellieren der Aortenwurzel nach Yacoub .....	26
3.5.2 Anuloplastie .....	29
3.5.3 Aortenklappenrekonstruktion.....	30

<b>3.6 Erhobene Parameter .....</b>	<b>31</b>
<b>3.7 Statistik .....</b>	<b>32</b>
<b>3.8 Perioperative Patientendaten.....</b>	<b>33</b>
<b>4 Ergebnisse.....</b>	<b>34</b>
<b>4.1 Patientenpopulation.....</b>	<b>34</b>
<b>4.2 OP-Techniken und Intraoperativ Daten.....</b>	<b>34</b>
<b>4.3 Mortalität und Morbidität .....</b>	<b>36</b>
<b>4.4 Reoperationen .....</b>	<b>37</b>
<b>4.5 Freiheit von Reoperation.....</b>	<b>37</b>
<b>4.6 Residuelle Insuffizienz.....</b>	<b>38</b>
<b>4.7 Freiheit von AI <math>\geq</math> II .....</b>	<b>38</b>
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>40</b>
<b>5.1 Historische Entwicklung der Aortenklappenrekonstruktion .....</b>	<b>40</b>
<b>5.2 Von improvisiert zu reproduzierbar, Einführung des Konzepts der effektiven und geometrischen Höhe.....</b>	<b>41</b>
<b>5.3 Reimplantation der Aortenklappe.....</b>	<b>43</b>
<b>5.4 Remodellieren der Aortenwurzel .....</b>	<b>45</b>
<b>5.5 Yacoub vs. David: Aktuelle Ergebnisse.....</b>	<b>46</b>
<b>5.6 Limitationen .....</b>	<b>47</b>
<b>5.7 Fazit .....</b>	<b>48</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>49</b>
<b>7 Publikationen.....</b>	<b>58</b>
<b>7.1 Vortrag .....</b>	<b>58</b>
<b>7.2 Publikationen.....</b>	<b>58</b>
<b>8 Danksagung.....</b>	<b>60</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1</b> Klinische Zeichen des Marfan-Syndromes.....	15
<b>Abbildung 2</b> Daumenszeichen Negative (Steinberg-Zeichen).....	15
<b>Abbildung 3</b> Aortenwurzel Anatomie .....	21
<b>Abbildung 4</b> Intraoperative Beurteilung der Aortenklappe.....	25
<b>Abbildung 5</b> Intraoperative Exposition.....	27
<b>Abbildung 6</b> Inspektion und Ausmessung der Aortenklappe.....	28
<b>Abbildung 7</b> Koronarien Anastomose.....	29
<b>Abbildung 8</b> Anuloplastie.....	30
<b>Abbildung 9</b> Taschen Plikation mittels Prolene 5.0. ....	31
<b>Abbildung 10</b> Überleben nach Ersatz der Aortenwurzel bei Marfan Syndrom .....	36
<b>Abbildung 11</b> Freiheit von Reoperationen für beide Populationen. ....	37
<b>Abbildung 12</b> Freiheit von Reoperation nach Einführung der Naht-Anuloplastie. ....	38
<b>Abbildung 13</b> Freiheit von erneut AI $\geq$ II in beide Populationen. ....	39
<b>Abbildung 14:</b> Deskriptive Analyse der Aortenwurzel; Swanson et al., Circ Res. 1974 .....	41
<b>Abbildung 15</b> Messung der effektiven Höhe mittels caliper.....	42
<b>Abbildung 16</b> Intraoperative Messung der geometrischen Höhe mittels Lineals.....	43
<b>Abbildung 17 : Freiheit von reoperation: Remodellieren versus tubuläre ascendens Ersatz (p=0,99)</b> .....	47

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1</b> Perioperative Patientendaten .....	33
<b>Tabelle 2</b> Perioperative Patientendaten Ergebnisse .....	35

## **Abkürzungsverzeichnis**

### **A**

ACT Activated clotting time  
AI Aortenklappeninsuffizienz  
AK Aortenklappe  
AR Aortic regurgitation  
ASD Vorhofseptumdefekt  
AV Aorto-ventrikuläre

### **E**

eH Effektive Höhe  
EKZ Extrakorporale Zirkulation

### **F**

FBN1 Fibrillin 1

### **G**

GH Geometrische Höhe

### **K**

KÖF Körperoberfläche

### **M**

MFS Marfan Syndrom  
MKR Mitralklappenrekonstruktion

### **S**

ST Sino-tubuläre

### **T**

TGFB Transforming growth factor  $\beta$   
TKR Trikuspidalklappenrekonstruktion

## **1 Zusammenfassung**

### **1.1 Deutsche Zusammenfassung**

#### **Klappenerhaltender Aortenwurzelersatz bei Patienten mit Marfan Syndrom**

##### **Hintergrund**

Die aortalen Komplikationen sind die häufigste Todesursache bei Patienten mit Marfan Syndrom. Die klappenerhaltenden Verfahren nach Yacoub und David haben immer mehr an Bedeutung gewonnen und zeigten gute mittel.- und langfristige Ergebnisse. In dieser Arbeit wurden die Ergebnisse den beiden Verfahren analysiert.

##### **Methodik**

Von November 1996 bis Juli 2016 wurden 61 Patienten mit Marfan Syndrom mit einem klappenerhaltende Aortenwurzelersatz behandelt. Bei der Mehrzahl wurde ein Remodellieren der Aortenwurzel (Operation nach Yacoub) durchgeführt (n=49, 80,3%), bei 12 Patienten (19,7%) wurde die Aortenklappe reimplantiert (Operation nach David). Bei anulärer Dilatation wurde ab 2009 eine Nahtanuloplastie eingesetzt. Bei etwa 90% erfolgte eine elektive Operation (Aneurysma, n=54, 88,5%), bei 11% in ein Notfalleingriff bei akuter Dissektion. Die Aortenklappe war hauptsächlich trikuspid angelegt (91,8%), bei fünf Patienten war die Aortenklappe bikuspid (8,2%). Bei mehr als einem Drittel der Patienten lag eine relevante Aortenklappeninsuffizienz vor (34,4%). Das Follow-up war vollständig für 98,4% der Patienten, im Mittel betrug es  $95 \pm 64$  Monate.

##### **Ergebnisse**

Es verstarben 3 Patienten während des Follow-ups (5,1%), das Überleben nach 15 Jahren war 90,8%. Vier Patienten mussten reoperiert werden. Die Freiheit von Reoperation unabhängig vom durchgeführten Eingriff nach 5 Jahren war 98,2% und 85,0% nach 10 und 15 Jahren. Die Freiheit von Reoperation nach 10 Jahren betrug 95,8% nach Remodellieren und 71,6% nach Reimplantation. Der Unterschied war nicht signifikant ( $p=0,11$ ), allerdings sieht man einen positiven Trend Richtung Remodellieren. Die Freiheit von mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz betrug 90,7% nach 5 Jahren, 90,7% und 77,7% nach 10 und 15 Jahren. Die Freiheit von mittelgradige AI war 72,2% nach 10 und 15 Jahren nach Reimplantation der Aortenklappe und 77,3% nach 10 Jahren nach Remodellieren der Aortenwurzel ( $p=0,55$ ).

## **Zusammenfassung**

Zusammenfassend, ist der klappenerhaltende Wurzelersatz bei Patienten mit Marfan Syndrom ein Verfahren, das zu guten mittel.- und langfristigen Ergebnissen führt. Reoperationen an der Aortenklappe und das Auftreten einer relevanten Aortenklappeninsuffizienz sind selten. Die beiden etablierten Techniken führen zu vergleichbaren Ergebnissen. Remodellieren der Aortenwuzel kombiniert mit Aortenklappenrekonstruktion und Anuloplastie führt zu exzellenten mittelfristigen Ergebnissen.

## **1.2 Summary**

### **Valve-sparing Aortic Root Replacement in Patients with Marfan Syndrome-The Homburg Experience**

#### **Background**

Aortic complications are the most common causes of death in patients with Marfan syndrome. Valve-sparing aortic root replacement in the presence of ascending aortic aneurysm has shown good mid- and long-term stability. The purpose of this study was to analyze our experience of more than 20 years.

#### **Patients**

From 11/1996 to 07/2016, 61 patients with Marfan syndrome were operated by valve-sparing aortic root replacement. The majority underwent root remodeling (n=49, 80.3%), in 12 patients (19.7%) aortic valve reimplantation was performed. Since 2009 a suture annuloplasty for correction of annular dilatation was added to root remodeling (n=34, 55.7%). The primary indication for surgery was ascending aortic aneurysm (n=54, 88.5%) or acute aortic dissection (n=7, 11.5%). Valve anatomy was either bicuspid (n=5, 8.2%) or tricuspid (n=56, 91.8%), preoperative aortic regurgitation varied from trace to severe. All patients were followed, follow-up was complete in 98.4% with a mean of 95±64 months.

#### **Results**

Three patients died during follow-up (5.1%), survival at 15 years was 90.8%. Four patients required reoperation on the aortic valve, freedom from reoperation was 98.2% at 5 years and 85.0% at 10 and 15 years. Valve reimplantation led to slightly inferior freedom from reoperation at 10 and 15 years (71.6%) compared to root remodeling at 10 years (95.8%; p=0.11). Since the introduction of suture annuloplasty no patient required reoperation. Freedom from moderate aortic regurgitation at 5 years is 90.7% and 77.7% at 10 and 15 years. At 10 and 15 years it was 72.7% after valve reimplantation and 77.3% at 10 years after root remodeling (p=0.55).

#### **Conclusion**

Valve-preserving aortic replacement in patients with Marfan syndrome leads to good stability in mid- and long-term follow-up. Reoperations are rare and valve function remains stable in the majority of patients. Valve reimplantation and root remodeling lead to comparable results over time. With the introduction of intraoperative effective height measurement and consecutive prolapse correction the need for reoperation could be minimized.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Marfan Syndrom**

#### **2.1.1 Definition**

Das Marfan Syndrom (MFS) ist eine autosomal-dominant vererbte Bindegewebserkrankung, deren Ursache eine genetische Mutation im Gen FBN1 ist (1). Dieses Gen kodiert für das Protein Fibrillin 1, und ist auch für die Regulation von Transforming growth factor  $\beta$  (TGF $\beta$ ) verantwortlich (2,3). Die Dysregulation von des TGF $\beta$ -Pathways führt zu einer Instabilität des Bindegewebes, von der unter anderem Muskeln, Knochen, Augen, Lunge und Gefäße betroffen sein können (4).

Bereits 1896 präsentierte Antoine Bernard Marfan erstmalig den Fall der fünfjährigen Gabrielle vor der Société des Hôpitaux de Paris (5). Die Junge war auffällig durch bestimmte Merkmale, die sich als charakteristisch für dieses Syndrom erweisen sollten. Die Junge hatte sehr lange und feine Gliedmaßen, dies bezeichnete er als Dolichostenomelie. Sie hatte auch sehr lange und schmale Finger, was er als Arachnodactylie bezeichnet. Eine aneurysmatische Dilatation von der Aorta wurde bereits im Jahre 1943 beschrieben (6). Vor der chirurgischen Behandlung der Aortenaneurysmas starben 80% die Patienten in Folge der Komplikationen eines Aneurysmas. Die Lebenserwartung erreichte in dieser Zeit 44 Jahre (5,6).

Inzwischen existiert eine allgemein konsentierte Klassifikation (9–12), die diese und andere Stigmata zusammenfasst und in das Stellen der klinischen Diagnose erlaubt (sogenannte Ghent Kriterien).

Die Diagnose des Marfan-Syndroms muss eine der folgenden Bedingungen erfüllen:

- Aortenaneurysma und Linsenverschiebung (Ectopia lentis)
- Aortenaneurysma und nachgewiesene FBN1-Mutation (FBN1 = Fibrillin1)
- Aortenaneurysma und systemische Beteiligung mit  $\geq 7$  Punkten (siehe Liste „Bewertungssystem der systemischen Beteiligung“)
- Linsenverschiebung und gesichertes Marfan-Syndrom in der Familie des Betroffenen
- Gesichertes Marfan-Syndrom in der Familie des Betroffenen und systemische Beteiligung mit  $\geq 7$  Punkten (Liste „Bewertungssystem der System Beteiligung“)
- Aortenaneurysma und gesichertes Marfan-Syndrom in der Familie des Betroffenen

#### Bewertungssystem der systemischen Beteiligung:

Handgelenk- und Daumenzeichen positiv

Handgelenk- oder Daumenzeichen positiv

Trichterbrust oder asymmetrischer Brustkorb

Kielbrust

Hinterfuß-Deformation (Knickfuß)

Plattfüße

Pneumothorax

Dura-Ektasie

Protrusio acetabuli

Armspannweite größer als Körperlänge **und** herabgesetztes Verhältnis von Oberlänge zu Unterlänge **ohne** schwere Skoliose

Skoliose oder Kyphose

Streckdefizit der Ellenbogen

Unterkiefer-Rücklage

Unterentwicklung der Wangenknochen

Hautstreifen (Striae)

Kurzsichtigkeit (Myopie) > 3 Dioptrien

Mitralklappenprolaps

Mindestens 3 von 5 möglichen Gesichtsmerkmalen:

-schmäler, langer Schädel

-nach unten abgeschrägte Lidachse

-eingefallene Augen

Eine systemische Beteiligung ist vorhanden, wenn 7 oder mehr Punkte erreicht werden.

#### **2.1.2 Epidemiologie des Marfan Syndroms**

Das Marfan-Syndrom tritt mit einer Häufigkeit von ca. 1:5000 auf (13). Das bedeutet, dass es in Deutschland zwischen 8.000 und 16.000 betroffene Menschen gibt (13). Es gibt dabei keine geschlechtsbezogenen oder geographischen Unterschiede.

Der Erbgang ist autosomal dominant. In ungefähr 30% der Fälle handelt es sich um de novo-Mutationen (13).

## **2.2 Klinische Manifestationen des Marfan Syndroms**

Aufgrund seiner genetischen Ursache betrifft das Marfan Syndrom alle Organe oder Organteile des Körpers, in denen elastische Fasern vorkommen. Da elastische Fasern ubiquitär im Körper vorkommen, kann das Marfan Syndrom verschiedene Organe betreffen. Das Marfan Syndrom betrifft hauptsächlich das Skelett, die Augen und das kardiovaskuläre System.

### **2.2.1 Skelettsystem**

Die überdurchschnittliche Körpergröße und die abnorme Länge von Händen und Füßen sind Zeichen, die häufig als erstes den Verdacht auf das Marfan Syndrom wecken. Typischerweise ist ein positives Daumenszeichen (Steinberg-Zeichen) und/oder Handgelenkszeichen (Murdoch-Zeichen) durch die Arachnodaktylie zu sehen (14). Eine Brustdeformität kann durch ein übermäßiges Wachstum der Rippen entstehen, die das Sternum entweder nach anterior (pectus carinatum) oder posterior (pectus excavatum) drücken (12).

Überdurchschnittliche Größe von Armen und Beinen kann zu einem Quotienten von Armspanne zu Körpergröße von über 1,05 führen (Abbildung 1). Außerdem ist häufig eine thorakolombale Skoliose zu sehen. Eine Skoliose über 20° Grad bildet ein Kriterium für die Diagnostik des Marfan Syndroms.

Protrusio acetabuli, Pes planus (Plattfüße) können zu Hüft- und Kniegelenks- Komplikationen führen. Marfan Patienten haben ebenso überdehbare Gelenke. Manchmal eine verminderte Streckfähigkeit des Ellenbogengelenks zu sehen.

Kraniofaziale Manifestationen wie z.B. ein hoher Gaumenbogen sind häufig vorhanden. Als weitere diagnostische Nebenkriterien gelten: schmaler, langer Schädel (Dolichocephalie), eingefallene Augen (Endophthalmus), Unterkiefer-Rücklage (Retrognathie), Wangenknochenhypoplasie und antimongoloide Lidstellung.



**Abbildung 1** Klinische Zeichen des Marfan-Syndromes

Links: Überdurchschnittliche Größe von Armen und Beinen (Quotienten von Armspanne zu Körpergröße > 1,05). Rechts: abnormale Länge von Händen.



**Abbildung 2** Daumenszeichen Negative (Steinberg-Zeichen).

Bei einem positiven Daumenszeichen sollte der Daume beim Einklappen bzw. beim Faustschluss um den Daumen die ulnare Handkante überragen.

## **2.2.2 Ophthalmologische Manifestationen**

Bei circa 50% der Patienten wird das Marfan Syndrom in Rahmen der Abklärung ophthalmologische Beschwerden diagnostiziert (15). Häufigste Ursachen sind Linsenluxation (Ectopia lentis), Amblyopie, Netzhautablösung (Ablatio retinae), Refraktionsfehler, Katarakt und Glaukom. Die visuelle Funktion ist ein wichtiger Faktor für die Lebensqualität.

## **2.2.3 Lunge und Haut**

Aufgrund von Pectus excavatum oder Skoliose können bei Patienten mit Marfan Syndrom restriktive pulmonale Einschränkungen vorkommen. Mit einer Häufigkeit von 4- 15% tritt ein Spontanpneumothorax auf, nicht selten bei apikalen Emphysem-Bullae (16).

Eine häufige Manifestation der Haut bei Marfan Syndrom sind die Striae atrophicae.

## **2.3 Kardiovaskuläre Komplikationen**

Die kardiovaskulären Manifestationen sind die wichtigsten und vor allem die prognostisch bedeutendsten Folgen des Marfan Syndroms. Ihre Folgeerscheinungen waren dafür verantwortlich, dass noch vor 50 Jahren die mittlere Lebenserwartung bei 44 Jahren lag (5, 6). Mit zunehmender Verbesserung des Screenings und der chirurgischen Optionen können Menschen mit dem Marfan-Syndrom eine normale Lebenserwartung und eine akzeptable Lebensqualität erzielen.

### **2.3.1 Mitralklappeninsuffizienz**

An der Mitralklappe kommt es häufig zu einer Überdehnung oder Ruptur der Chordae tendineae. Die Folge ist ein Prolaps der Mitralklappe mit konsekutiver Insuffizienz dieser Klappe. Diese wiederum führt zu einer erhöhten Anfälligkeit für Endokarditis sowie einer linksventrikulären Volumenbelastung. Die Dysfunktion des linken Ventrikels mit Herzinsuffizienz, seltener auch der plötzliche Herztod sind die Folge (17).

### **2.3.2 Pulmonalklappe und Pulmonalarterie**

Sowohl wie bei einem Aortenwurzel Dilatation kann die Pulmonalarterie aneurysmatische sein. Dilatation von der Pulmonalarterie in Abwesenheit von einer pulmonalen Hypertonie vor 40 Lebensjahre war ein diagnostisches Kriterium für das Marfan Syndrom in die erste Ghent Nosologie, wurde jedoch von der aktuellen Nosologie entfernt. Die Prävalenz von Pulmonalarterie Dilatation liegt zwischen 8-16% bei den Kindern und 37-74% bei dem Erwachsenen (18). Ebenfalls kann, wie bei der Aortenklappe eine anuläre Dilatation mit Prolaps und hochgradige Insuffizienz bestehen.

### **2.3.3 Kardiomyopathie**

Eine dilative Kardiomyopathie, charakterisiert durch einen dilatierten linken Ventrikel und eine eingeschränkte systolische Funktion ohne valvuläre Dysfunktion ist selten bei Patienten mit Marfan Syndrome (19). Die FBN1 Mutation als Ursache für eine primäre Kardiomyopathie ist umstritten (20,21). Die Entwicklung von dreidimensionalem speckle-tracking hat zu besserer und genauerer Beurteilung der links und rechts Ventrikuläre Funktion geführt (22–24). In einer Studie konnte so eine globale linksventrikuläre Dysfunktion bei asymptomatischen Marfan Patienten dargestellt werden (25). Zudem konnte gezeigt werden, dass die Schwere der linksventrikulären Dysfunktion mit dem Schweregrad der genetischen Mutation zusammenhängt. Diese Daten unterstützen die Hypothese einer primären Kardiomyopathie bei Marfan Patienten. Myokardiale strukturelle Veränderungen kamen ebenso zur Darstellung (26–29). Isoliert dilatiert enddiastolische linksventrikuläre Durchmesser sind aber relativ häufig (30).

Die Kardiomyopathie kann zu Notwendigkeit einer Transplantation führen. Wie sonst auch kann die ventrikuläre Dysfunktion ventrikulären Arrhythmien führen.

### **2.3.4 Herzinsuffizienz**

In mehreren Serien über die Todesursache beim Marfan Syndrom wird die Herzinsuffizienz als eine der Hauptursache genannt (31). Die Häufigkeit variiert zwischen 5 bis 30%, und sind damit in einer ähnlichen Größenordnung wie die Aortendissektion.

Wenn Patienten mit Marfan-Syndrom aufgrund eines valvulären Defektes eine Herzinsuffizienz, ist die Korrektur des Klappenfehlers die beste Therapie. Bei rein myogenem Versagen ist die Herztransplantation die derzeit einzige wirksame Therapieform.

### **2.3.5 Aortenaneurysma**

Die Dilatation der Aorta, am häufigsten der Aorta ascendens, ist sicherlich die wichtigste kardiovaskuläre Manifestation des Marfan Syndroms.

Die FBN1 Mutation führt zur Mediadegeneration mit Zersplitterung der elastischen Membranen. Dies beeinträchtigt die Stabilität der Aorta und bedingt ihre Dilatation (4,32).

Die Leitlinien aus 2014 empfehlen bereits bei einem Durchmesser der Aorta ascendens und Aortenbogen von  $\geq 55$  mm eine Operation. Liegt ein Marfan-Syndrom vor ohne Risikofaktoren, so liegt der Grenzwert bei  $\geq 50$  mm. Zu den Risikofaktoren zählen die Aortenisthmusstenose, die Hypertonie, die familiäre Belastung mit Dissektion und die Zunahme des Aortendurchmessers > 2 bis 3 mm/Jahr. Liegen diese Risiken oder eine familiäre Belastung bei Marfan-Syndrom vor, so wird die Indikation zur Operation bereits ab einer Größe  $\geq 45$  mm gesehen (33). Um Größenunterschiede der Betroffenen zu berücksichtigen wird die Dilatation am besten über den sogenannten Z-Score definiert. Der Z-Score entspricht der Standardabweichung eines Alters-, Geschlechts-, und Körpergrößenkorrigierten Normwertes. Ein Z-Score von +/- 2 wird als normal betrachtet.

Eine Dilatation der Aortenwurzel kommt häufig vor und tritt bei ungefähr 50- 60% der Erwachsenen mit Marfan-Syndrom auf. Die durchschnittliche Wachstumsrate bei MFS-Patienten betrug 0,5-1,0mm pro Jahr. Ungefähr 96% der Patienten im Alter von 60 Jahren haben ein Aneurysma der Aorta (34).

Die aneurysmatische Aufweitung der Aortenwurzel und der Aorta ascendens kann zwei unterschiedliche Konsequenzen nach sich ziehen. Zum einen beeinträchtigt die Erweiterung der Aortenwurzel die Geometrie und Schlussfähigkeit der Aortenklappe. Zum anderen können auch die Taschen der Aortenklappe durch die myxomatöse Degeneration betroffen sein und einen Prolaps entwickeln (35). Die Folge ist eine Aortenklappeninsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion und letztendlich zu einer Herzinsuffizienz und Tod. Häufig tritt auch eine Aortendissektion auf.

### **2.3.6 Aortendissektion**

Die gefährlichste Komplikation und häufigste Todesursache der Marfan Syndroms ist die akute Dissektion (36). Sie verursacht in aller Regel plötzlich und heftig auftretende Schmerzen und ist unmittelbar lebensbedrohlich. Der Tod kann verursacht werden durch eine Perikardtamponade mit plötzlichem Kreislaufversagen. Andere Todesursachen sind die freie Ruptur, oder Malperfusion vitaler Organe (37).

Laut „The International Registry of Acute Aortic Dissection“ sind 50% der Patienten unter 40 Jahren, die eine Dissektion der Aorta erlitten haben, vom Marfan Syndrom betroffen (38).

Die akzeptierten Risikofaktoren für eine Dissektion sind:

- Aorta > 5cm
- Größenprogression >5%/Jahre oder >3mm/Jahre
- Positive Familien-Anamnese

## **2.4 Therapie des Aortenaneurysma bei Patienten mit Marfan Syndrom**

### **2.4.1 Medikamentöse Therapie**

In der Therapie des Aneurysmas der proximalen Aorta (typischerweise der Aortenwurzel) gilt es im Wesentlichen, das Auftreten einer Dissektion zu verhindern. Durch Gabe von  $\beta$ -Blockern konnte in historischen Kollektiven die Wahrscheinlichkeit einer Dissektion vermindert werden (39,40). Auch eine Größenzunahme der Aortenwurzel wurde verlangsamt (40).  $\beta$ -Blocker stellen auch heute die primär akzeptierte medikamentöse Therapie beim Marfan Syndrom dar.

Aufbauend auf experimentelle Befunde an einem Maus-Modell des Marfan Syndroms besteht auch der Ansatz der medikamentösen Therapie in Form von Losartan (41,42). Bislang steht ein eindeutiger Beweis der Wirksamkeit einer solchen Therapie noch aus. In einer größeren Studie wurde eine positive Wirkung von ACE-Hemmern gefunden (43,44); diese konnte bislang nicht reproduziert werden. Neu entwickelt und vielversprechend ist die Einsatz von microRNA als diagnostische, prognostische und auch therapeutische Alternative (45).

Die primäre Therapie des Aortenaneurysmas besteht nach wie vor im Ersatz der erweiterten Aorta.

## **2.4.2 Operative Therapie**

### **2.4.2.1 Composite Ersatz (Bentall)**

Da das Aortenaneurysma am häufigsten die Aortenwurzel befällt ist für eine chirurgische Therapie der Wurzlersatz erforderlich. Dies wurde als erstes von Bentall und De Bono 1968 publiziert (46). Bei dieser Technik erfolgte der Ersatz der Aorta ascendens mittels klappentragendem Rohrprothese (mechanischer Aortenklappenprothese sog. Composite-graft). Der chirurgischen Entwicklung und der Composite Ersatz der Aortenwurzel haben zu einer deutlichen besseren Lebenserwartung geführt (47).

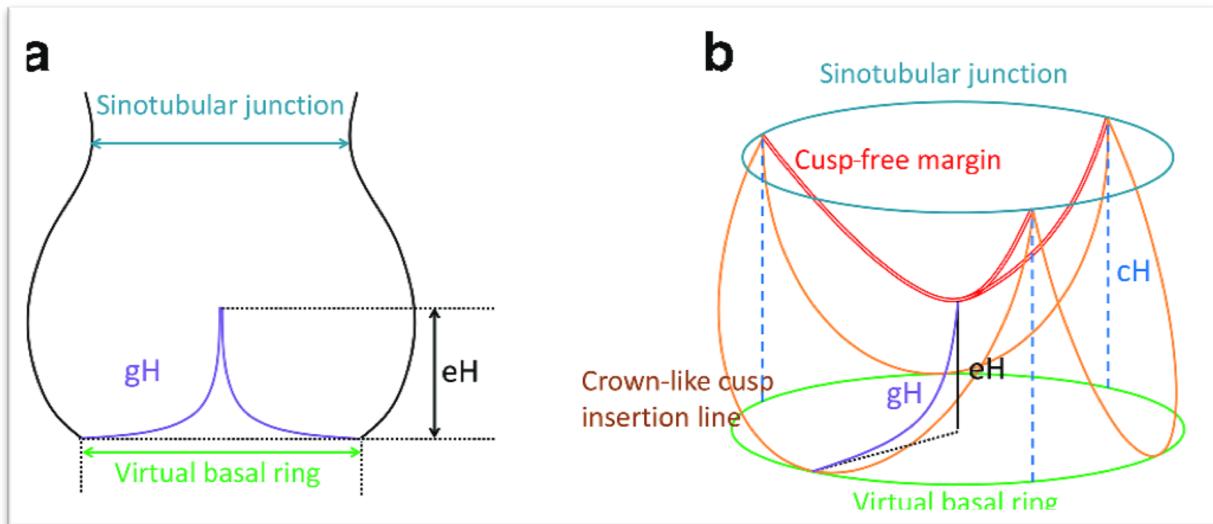
Diese Operation war und ist immer noch der Standard in den meisten Zentren weltweit mit guten Früh- und Spätergebnissen. In einer Meta-Analyse von Burgstaller & al. (48) betrug die Krankenhausmortalität 3,4% und das Überleben nach 10 Jahren 82,6%. Die Freiheit von Reoperation nach 10 Jahren lag bei 88,6% in diese Studie. Jedoch ist eine Lebenslange Antikoagulation erforderlich, die das Risiko von Blutungskomplikationen nach sich zieht. Weitere klappenassoziierte Komplikationen können auftreten, wie z.B. Thromboembolie oder Endokarditis (10% laut Burgstaller & al) (48).

### **2.4.2.2 Klappenerhaltender Wurzlersatz**

Aufgrund der Komplikationen nach einem Composite-Ersatz der Aortenwurzel haben klappenerhaltende Verfahren des Aortenersatzes seit Beginn der 1990er zunehmend an Bedeutung gewonnen. Mit diesem Ansatz wurden zwei unterschiedliche Verfahren entwickelt.

Um das Prinzip dieser Operationen zu verstehen soll die Anatomie der Aortenklappe und -wurzel kurz skizziert werden. Die Aortenwurzel beginnt kaudal am sogenannten „basalen Ring“, auf Höhe der Tiefpunkte der drei Taschenansatränder (49,50). Kranial endet sie im sino-tubulären Übergang. Die Wurzel beinhaltet drei Sinus, auch Sinus von Valsalva genannt. Zwei der Sinus sind koronartragend. Die Aortenklappe mit ihren Taschen ist die hämodynamische Grenze zwischen Ventrikel und Aorta. Die Taschen inserieren in der Wurzel in bogenförmigen Linien in einer kronenähnlichen Form. Der anatomische Anulus ist die Kombination der Ansatzränder der Klappentaschen. Funktionell wird die Form der Aortenklappe bestimmt durch den basalen „Ring“ als virtuelle Struktur (entspricht dem echokardiographischen Anulus) und den sino-tubulären Übergang. Zusätzlich existiert ein anatomischer Übergang von Ventrikel Gewebe (Myokard) zu Aortenwand, der sog. aorto-

ventrikuläre Übergang. Dieser besitzt keine konstante Lagebeziehung zum basalen Ring; er kann auf identischer Höhe sein, kann aber auch in den Sinus hineinreichen. Die Größe der Taschenklappen kann in ihrer Gewebshöhe durch die sog. geometrische Höhe bestimmt werden (51). Diese liegt bei einer normalen Aortenklappe bei 20 mm. Zusätzlich beschreibt die effektive Höhe den Höhenunterschied zwischen dem freien Rand der Taschen in Diastole und der basalen Ebene (52) (Abbildung 3).



**Abbildung 3 Aortenwurzel Anatomie.**

gH, geometrische Höhe. eH, effektive Höhe. cH, Kommissur Höhe.

Quelle: Matsushima S, Karlova I, Gauer S, Miyahara S, Schäfers H-J. Geometry of cusp and root determines aortic valve function. Indian J Thorac Cardiovasc Surg. 1 janv 2020;36(1):64-70.

#### 2.4.2.2.1 David

Bei dem Verfahren nach David (53) wird die Aorta ascendens einschließlich der Sinus der Aortenwurzel komplett exzidiert. Die Aortenklappe wird bis zum linksventrikulären Ausflusstrakt mobilisiert. Anschließend wird sie mit zwei Nahtreihen in der Prothese refixiert und die Koronarien werden in die Gefäßprothese reimplantiert (53).

Die David Operation bietet exzellente frühe und späte Ergebnisse. Eine frühe Mortalität von 0,3% wurde publiziert (48). Das Überleben nach 10 Jahren liegt bei 93% (48). Blutungskomplikationen waren selten (48). Die Freiheit von Reoperation nach 20 Jahren betrug 95% (48).

#### **2.4.2.2.2 Yacoub**

Bei der Yacoub Operation wird die native Aortenklappe ebenfalls skelettiert und eine Rohrprothese so zugeschnitten, dass sie zungenförmig in die drei Klappensinus hineinreicht (54). Bei dieser Methode bleibt der Aortenklappenanulus unberührt. Die Koronararterien werden, wie auch bei der Operationstechnik nach David, in die Rohrprothese reimplantiert (54).

Für das Remodellieren der Aortenwurzel fand man, im Gegensatz zu der Reimplantation, eine physiologische Beweglichkeit der Aortenklappe (55). Benedetto & al beschrieben in ihre Meta-Analyse ein erhöhtes Reoperationsrate wenn Vergleich zu Reimplantation (56). Die Autoren führten dies auf eine bessere anuläre Stabilisierung mit der Reimplantation zurück (56).

### **2.5 Fragestellung**

Auf der Basis der publizierten Daten erscheint die Operation der Reimplantation als die langfristig stabilere. Auf der anderen Seite ist aus der genannten Veröffentlichung nicht zu entnehmen, wie stark die Patienten jeweils selektiert wurden. So wurden in Toronto z.B. nur 30% die Patienten mit einer Reimplantation der Aortenklappe behandelt (57). Darüber hinaus war aus den Publikationen nicht zu entnehmen, dass die Chirurgen sich sorgfältig mit der Konfiguration der Aortenklappe auseinandergesetzt hatten. Somit ist eine objektive, vergleichende Bewertung der beiden Verfahren anhand der publizierten Daten schwierig.

In der Homburger Klinik wurden bislang alle Patienten ohne Selektion mit einem klappenerhaltenden Verfahren behandelt. Zusätzlich wurden seit 2004 alle Aortenklappen mit einem intraoperativen Messverfahren überprüft, so dass eine besser reproduzierbare Konfiguration erzielt wurde (52). Sowohl die Reimplantation als auch das Remodellieren wurden beim Marfan Syndrom eingesetzt. In dieser Arbeit wurde die Ergebnisse nach 22 Jahren von 61 Patienten mit Marfan Syndrom erfasst. Die Daten waren prospektiv erfasst worden und wurden retrospektiv analysiert.

Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

1. Wie ist die Freiheit von Reoperation nach Remodellieren der Aortenwurzel bei Patienten mit Marfan Syndrome im Vergleich zu der Reimplantation?
2. Wie ist die Freiheit von relevanter Aortenklappeninsuffizienz (AI>II) nach Remodellieren der Aortenwurzel bei Patienten mit Marfan Syndrome im Vergleich zu der Reimplantation?
3. Wirkt sich die Naht-Anuloplastie positiv aus auf die Freiheit von Reoperation nach Remodellieren der Aortenwurzel?

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Patientenpopulation**

Von November 1996 bis Juli 2016 wurden 61 Patienten mit Marfan Syndrom mit einen klappenerhaltende Aortenwurzelersatz behandelt. Alle Patienten erfüllten gemäß der aktuellen Leitlinie die Kriterien zur Marfan Syndrom (9–12).

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes zugelassen (Ärztekammer des Saarlandes, 202/19).

Einschlusskriterien waren:

- Marfan Syndrom mit Indikation zur chirurgischen Versorgung der Aortenwurzel und Aorta ascendens
- Aortenwurzel Remodellieren nach Yacoub
- Aortenklappenreimplantation nach David

Beide operative Vorgehen wurden verglichen. Die Patienten, die sich einem Remodellieren der Aortenwurzel nach Yacoub unterzogen haben, waren die Studiengruppe. Als Kontrollgruppe nahmen wir die Patienten, bei denen eine Reimplantation der Aortenklappe durchgeführt wurde. Die Daten wurden prospektiv erhoben und retrospektiv analysiert.

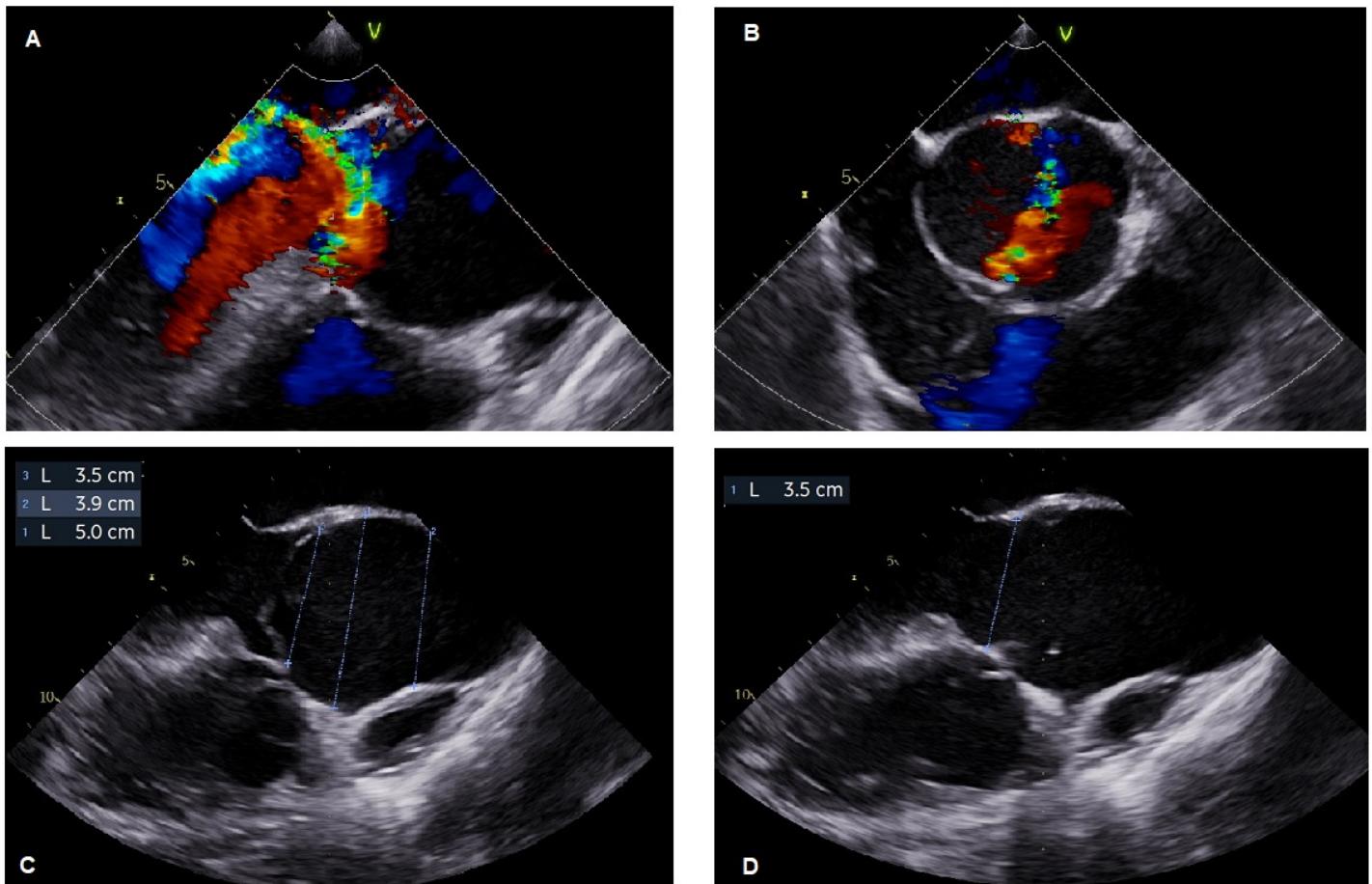
Für die Patientenpopulation Analyse wurde folgenden Parametern erhoben: Alter, Geschlecht, basale Durchmesser, Sinus Durchmesser, Aortenklappe Morphologie, Grad der Aortenklappeninsuffizienz, Vor-Herzoperation und Zusatzoperation.

Alle Parameter wurden in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Die beide gestaltete Gruppen waren bezüglich der Häufigkeit der verschiedenen Variablen in den meisten Punkten vergleichbar.

#### **3.2 Echokardiographie**

Die echokardiographischen Untersuchungen erfolgten nach den aktuellen Leitlinien zur Beurteilung von Klappeninsuffizienzen und Messung der Sinus Durchmesser (58). Mittels transösophagealer Farbdoppler-Echokardiographie wurde intraoperativ semiquantitativ der Schwergrad der Aortenklappeninsuffizienz bestimmt. Die Weite der Aorta wurde in einer langen Achse quantifiziert. In einer kurzen Achse wurde die Aortenklappen Morphologie beurteilt und die Vena contracta vermessen (Abbildung 4).



**Abbildung 4** Intraoperative Beurteilung der Aortenklappe.

Farbdoppler Echographie zur Quantifizierung der Aortenklappeninsuffizienz in langer (A) und kurze Achse (B). Präoperative Messung die Aortenwurzel Durchmessern (C und D).

Insbesondere wurden die Dimensionen der Aortenwurzel nochmals genau bestimmt und die Operationsstrategie festgelegt.

Im stationären Verlauf wurde standardmäßig am 4. Postoperativen Tag eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt, in der alle Parameter erneut bestimmt und dokumentiert wurden.

### 3.3 Follow-up

Nach Entlassung wurden regelmäßige echokardiographische Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Diese erfolgten entweder in unserer Ambulanz oder wurden von dem behandelnden Kardiologen durchgeführt. Durch regelmäßigen Kontakt zum Patienten oder Kardiologen wurden die Informationen erhoben.

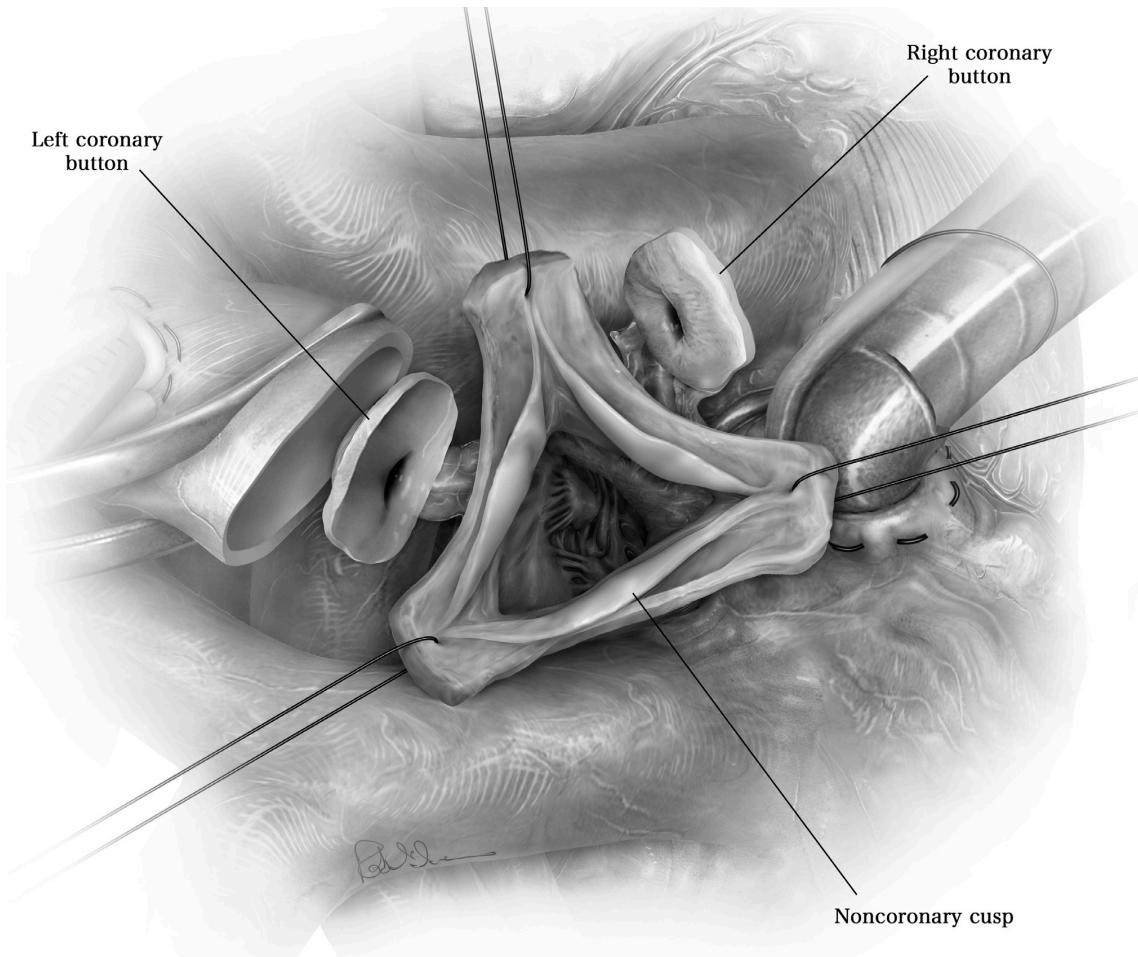
### **3.4 Anästhesiologisches Management**

Die Narkoseeinleitung wurde mit Fentanyl als Analgetikum und Etomidat zur Hypnose durchgeführt. Nach ausreichender Narkotisierung wird ein Muskelrelaxans (Rocuronium) verabreicht. Zur Aufrechthaltung der Narkose wird zunächst volatile Anästhetika inhaliert. Ab dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine wechselte man zur total intravenösen Anästhesie mit Propofol und Remifentanil. Zum Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ist eine Heparinisierung (500 IE/kg) obligat. Eine ACT > 480s ist anzustreben und wird engmaschig kontrolliert. Die Antagonisierung erfolgte mit Protamin. Anschließend nach der Operation wurden die Patienten intubiert und beatmet auf unsere Intensivstation verlegt.

### **3.5 Operationstechnik**

#### **3.5.1 Remodellieren der Aortenwurzel nach Yacoub**

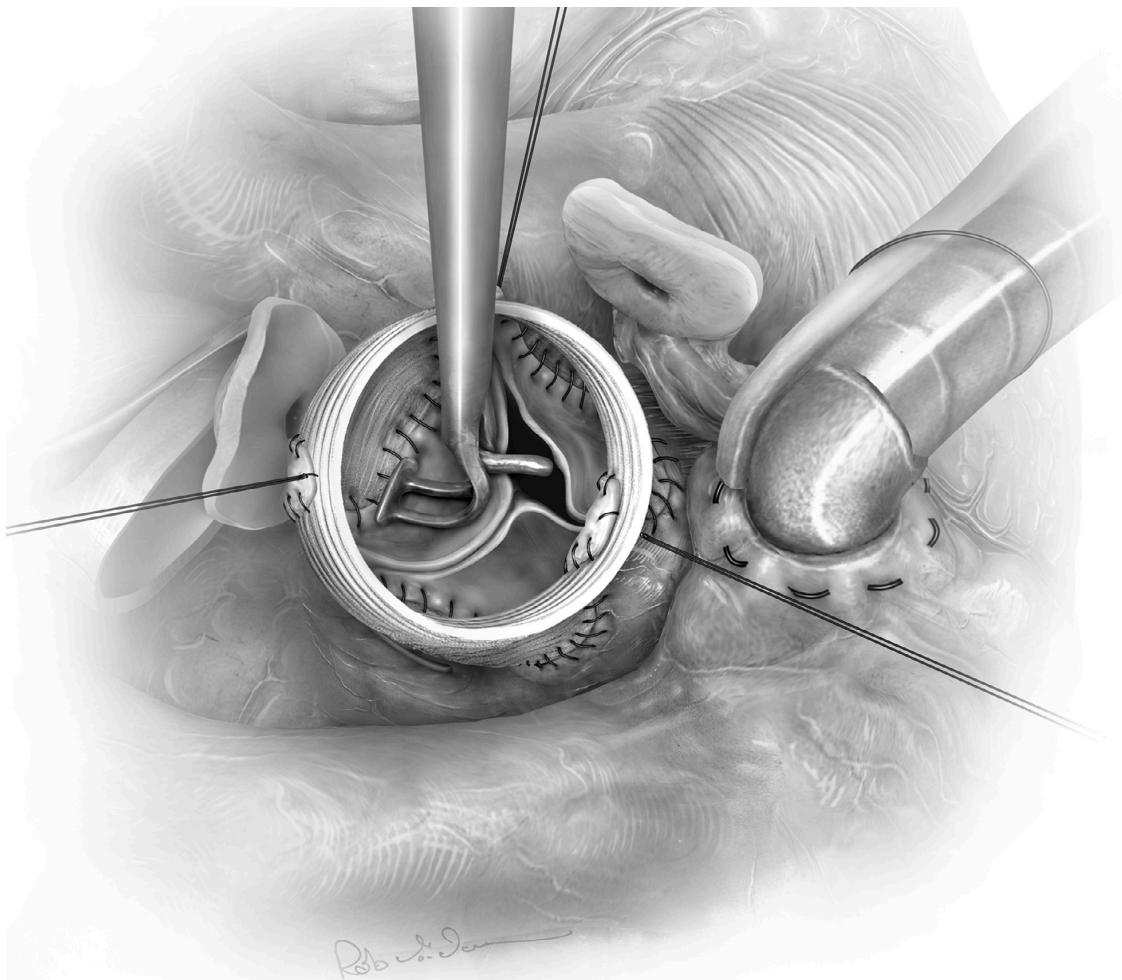
Der Thorax wurde durch eine mediale Sternotomie eröffnet. Der Anschluss an die extrakorporale Zirkulation (EKZ) erfolgte durch Kanülierung von rechtem Vorhof und Aorta. Nach Abklemmung der Aorta ascendens wurde sie 5 bis 10mm oberhalb des Sino-tubulären Übergangs (49,50) durchgetrennt und Kardioplegie direkt in die Koronarostien verabreichte. Durch die Kommissuren der Klappentaschen wurden Haltenähte vorgelegt und gemäß ihrer geometrischen Orientierung aufgespannt (Abbildung 5) (60).



**Abbildung 5 Intraoperative Exposition**

Quelle: Schneider U, Schäfers H-J. Aortic Root Remodeling. Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg

Danach wurden die Sinus exzidiert und die Koronarostien isoliert und mobilisiert. Eine Dacronprothese wurde zurechtgeschnitten, so dass drei symmetrische Lefzen entstehen. Anschließend wurde die Prothese in die Wurzel eingenäht. Der basale Ring (50) wurde schließlich mittels eines Hegar-Stiften in verschiedenen Größen vermessen. Bei anulärer Dilatation erfolgte ab 2009 die Anlage einer Naht-Anuloplastie (61). Anschließend erfolgten die Inspektion und Ausmessen der Aortenklappe (Abbildung 6).

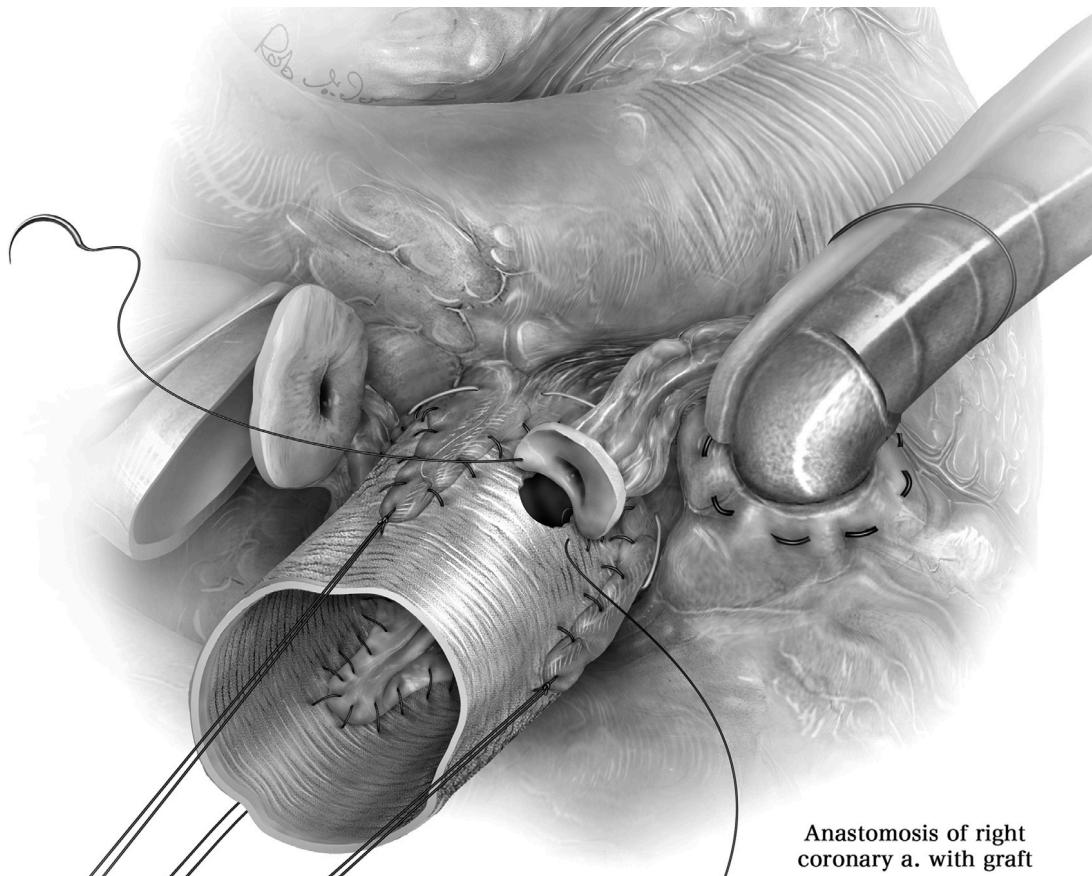


**Abbildung 6** Inspektion und Ausmessung der Aortenklappe.

Quelle: Schneider U, Schäfers H-J. Aortic Root Remodeling. Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg.

Zum Ausschluss einer Retraktion wird die geometrische Höhe (GH) (52) unter Zug am freien Rand der Tasche mit Hilfe eines Lineals bestimmt. Die Klappensegel wurden ebenfalls inspiziert um Verkalkungen, Fenestrationen oder Perforationen zur identifizieren.

Es erfolgte die Taschenkorrektur (entsprechend den Messungen der Inspektion). Schließlich wurden zwei Öffnungen geschaffen, korrespondierend zur Lage der Koronarostien, und die Koronarien wurden in die Wurzelprothese reimplantiert (Abbildung 7). Die Prothese wurde danach gekürzt und End-zu-End mit der distalen Aorta anastomosiert.



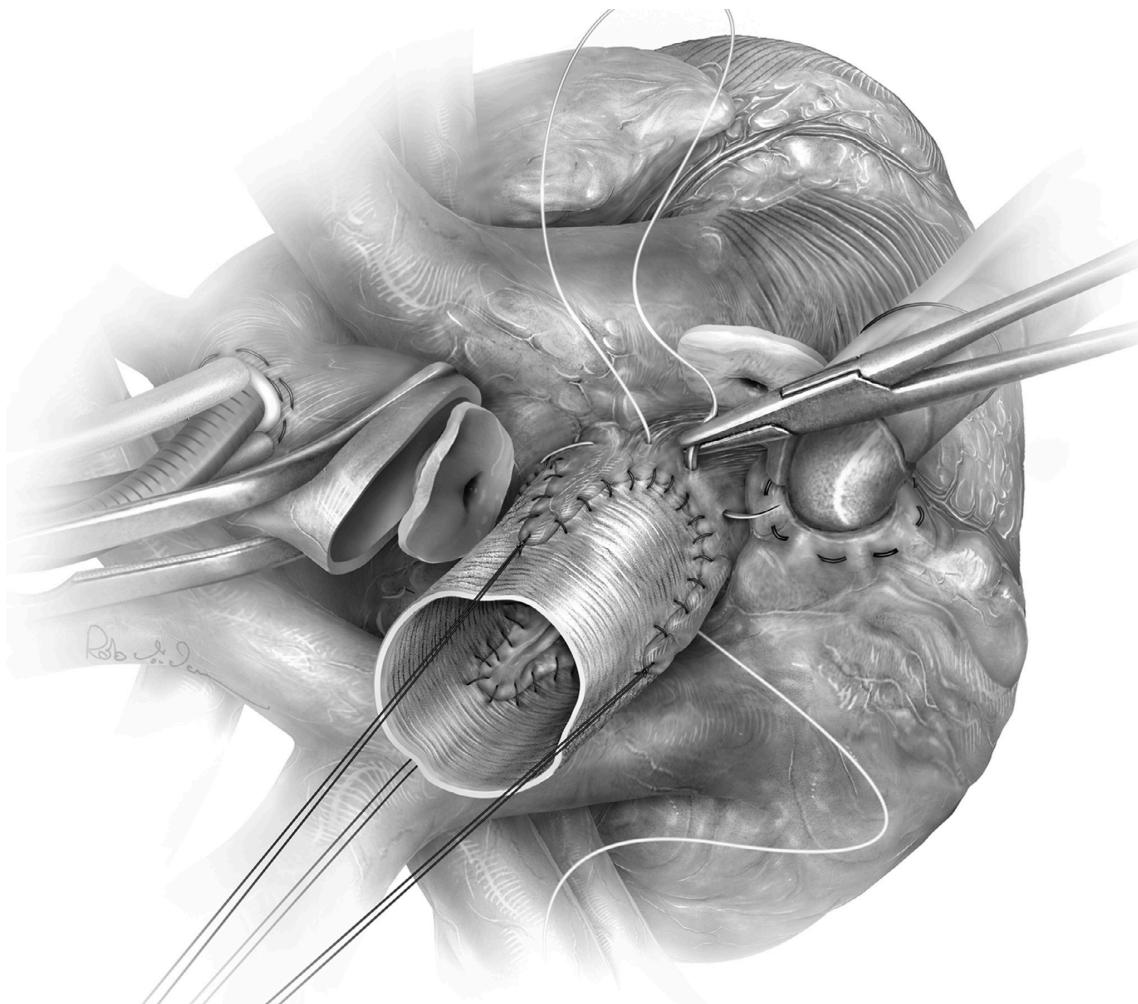
**Abbildung 7** Koronarien Anastomose.

Quelle: Schneider U, Schäfers H-J. Aortic Root Remodeling. Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg.

Zum Schluss wurde das Herz sorgfältig entlüftet und die Koronarzirkulation freigegeben. Es erfolgte die Entwöhnung von der EKZ und schrittweise die Dekanülierung. Nach sorgfältiger Blutstillung wurde der Thorax schichtweise verschlossen.

### 3.5.2 Anuloplastie

Bei anulärer Dilatation verwendete man seit 2009 eine zirkuläre Nahtanuloplastie (Abbildung 8) (61). Die Naht wurde um den aorto-ventrikulären Übergang vorgelegt und dann um einen Hegar-Stift der gewählten Größe geknotet. Die Hegargröße richtet sich nach der Körperoberfläche (KÖF) des Patienten ( $>2\text{m}^2$ : 25mm,  $\leq 2\text{m}^2$ : 23mm). Die Anuloplastie führt zu einer Erhöhung der effektiven Höhe (62).

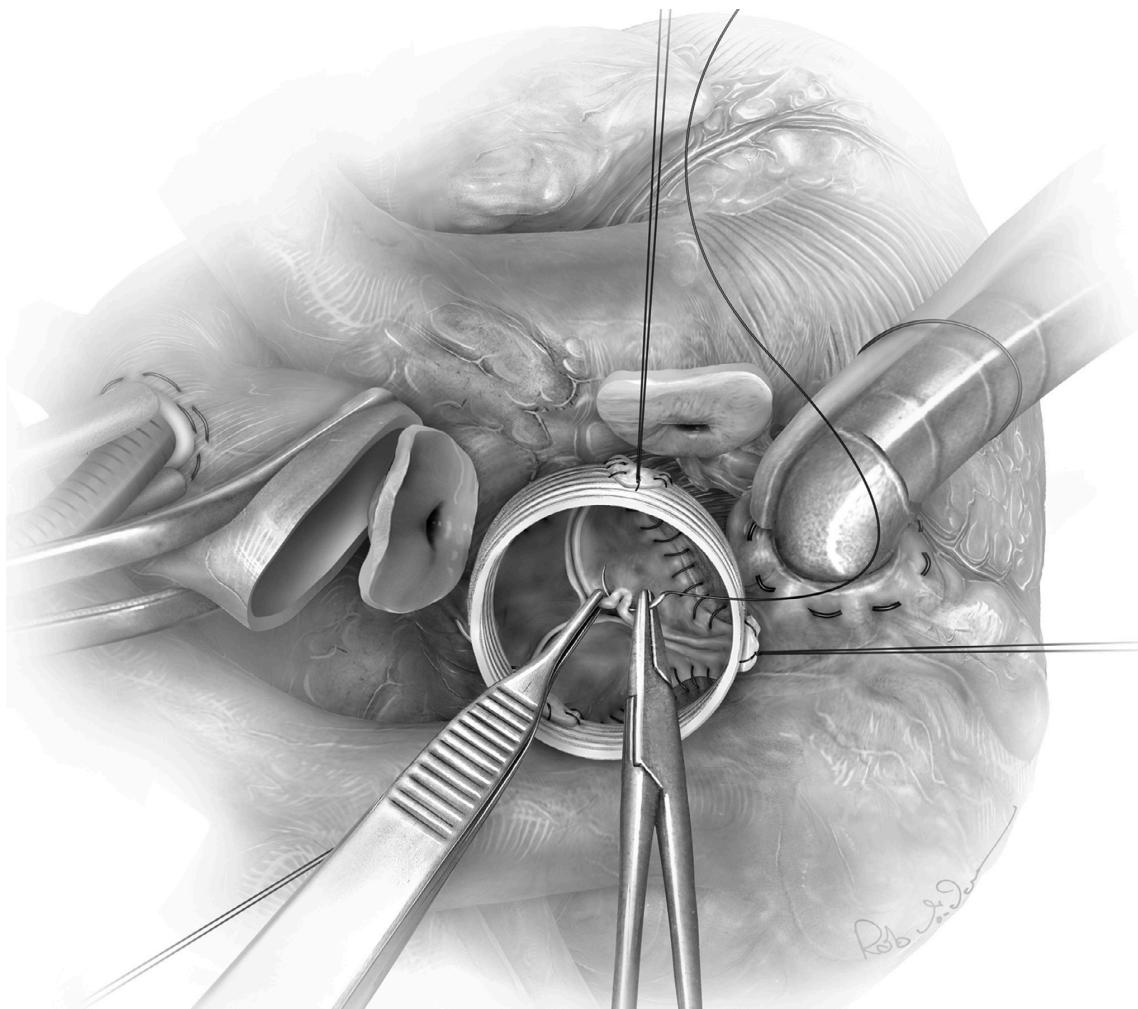


**Abbildung 8 Anuloplastie.**

Quelle: Schneider U, Schäfers H-J. Aortic Root Remodeling. Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg.

### 3.5.3 Aortenklappenrekonstruktion

Bei der Rekonstruktion wurde die Taschenkorrektur entsprechend der Messungen durchgeführt. Einen Prolaps, definiert als eine effektive Höhe von weniger als 9mm – wurde mittels zentraler Plikation an dem freien Rande mittels Einzelknopfnähten (5-0 Prolene) korrigiert (Abbildung 9). Lagen Fenestrationen oder Perforationen, wurden autologes und in Glutaraldehyd vorbehandeltes Perikard zum Abdeckung benutzen. Bei zu großer Geweberedundanz wurde Gewebe in triangulärer Weise exzidiert und das verbliebene Gewebe direkt adaptiert (Trianguläre Resektion).



**Abbildung 9 Taschen Plikation mittels Prolene 5.0.**

Quelle: Schneider U, Schäfers H-J. Aortic Root Remodeling. Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg.

### 3.6 Erhobene Parameter

Folgende Parameter wurden aus den präoperativen, intraoperativen und postoperativen Daten erhoben: Geschlecht, Alter, Grad der prä- und postoperativ Aortenklappeninsuffizienz, präoperativer Diameter von Sinus und basalem Ring, Aortenklappenmorphologie, zentrale Plikation, trianguläre Resektion, Verwendung einer Nahtanuloplastie, Zusatzoperationen, intraoperative Zeiten der extrakorporalen Zirkulation und myokardialen Ischämie. Alle Parameter wurden in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Tod und Todeszeitpunkt, Zeitpunkt der erst aufgetretene mittelgradige (AI II), Reoperation und Zeit der Reoperation wurden als primäre Endpunkte erhoben.

### **3.7 Statistik**

Deskriptiven Daten werden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Die zeitabhängigen Analysen wurden mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet. Vergleiche zwischen beide Gruppen wurden mittels Log-Rank-Test durchgeführt. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurden als signifikant festgelegt. Unterschiede bezüglich kontinuierlicher Variablen wurden mittels Student's-Tests bzw. Welch's Test im Falle inhomogener Verteilung evaluiert. Kategoriale Daten wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Alle Daten wurden analysiert mittels SPSS Version 20 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

### 3.8 Perioperative Patientendaten

n	12	49
Männlich	7 (58.3%)	29 (59.2%)
Weiblich	5 (41.7%)	20 (40.8%)
Alter (years)	30±9	29±12
AI prä-OP		
<I	0	7 (14.3%)
I	3 (25%)	14 (28.6%)
II	4 (33.3%)	12 (24.5%)
III	5 (41.7%)	14 (28.6%)
IV	0	2 (4.1%)
Sinus Durchmesser (mm)	59±9	52±10
Basaler ring (mm)	32±3	31±4
AK-Morphologie		
Trikuspide	12 (100%)	44 (89.8%)
Bikuspide	0	5 (10.2%)
Taschen Plikation	7 (58.3%)	42 (85.7%)
Trianguläre Resektion	1 (8.3%)	0
Einsatz eines Perikard-Patches	0	2 (4.1%)
Naht-Anuloplastie	0	34 (69.4%)
Begleitende Eingriffe		
Partieller Bogen-Ersatz	3 (25%)	5 (10.2%)
Totaler Bogen-Ersatz	1 (8.3%)	2 (4.1%)
Rüssel Verlängerung	1 (8.3%)	2 (4.1%)
MKR	1 (8.3%)	4 (8.2%)
TKR	0	2 (4.1%)
ASD Verschluss	0	1 (2.0%)
Ablation	0	1 (2.0%)
HLM (min)	148±31	105±29
Myokardialer Ischämie (min)	119±24	78±19

**Tabelle 1** Perioperative Patientendaten

AI, Aortenklappeninsuffizienz ; AK, Aortenklappe; MKR, Mitralklappenrekonstruktion; TKR, Trikuspidalklappenrekonstruktion; ASD, Vorhoffseptumdefekt

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Patientenpopulation**

Das Patientalter variierte zwischen 2 und 56 Jahren, 36 Patienten (59%) waren männlich. Der anuläre Durchmesser variierte von 18 bis 45 mm, der maximale Sinusdurchmesser betrug im Mittel  $54 \pm 10$  mm. Der präoperative Sinusdurchmesser war signifikant größer bei Patienten die sich einem Remodellieren der Aortenwurzel (Yacoub Operation) unterzogen haben ( $59 \pm 9$  vs.  $52 \pm 10$  mm). Die Aortenklappe war in der Mehrzahl trikuspid angelegt (91,8%), bei fünf Patienten war die Aortenklappe bikuspide (8,2%). Bei mehr als einem Drittel der Patienten lag eine relevante Aortenklappeninsuffizienz vor (34,4%). Sechs Patienten (9,8%) hatten sich zuvor einer Herzoperation unterzogen, bei 16 Patienten (26,2%) waren eine Zusatzoperation notwendig.

### **4.2 OP-Techniken und Intraoperativ Daten**

Bei etwa 90% erfolgte eine elektive Operation, bei 11% ein Notfalleingriff bei akuter Dissektion. Alle Aortenklappen konnten erfolgreich erhalten bzw. rekonstruiert werden. Extrakorporale Zirkulation und Myokardischämie waren bei Reimplantation signifikant länger ( $p < 0,001$ ) im Vergleich zum Remodellieren der Aortenwurzel. Zur Klappenrekonstruktion wurden bei Reimplantation und Remodellieren die gleichen Techniken angewendet. Die Korrektur eines Taschenprolaps war beim Remodellieren der Aortenwurzel häufiger ( $p=0,03$ ).

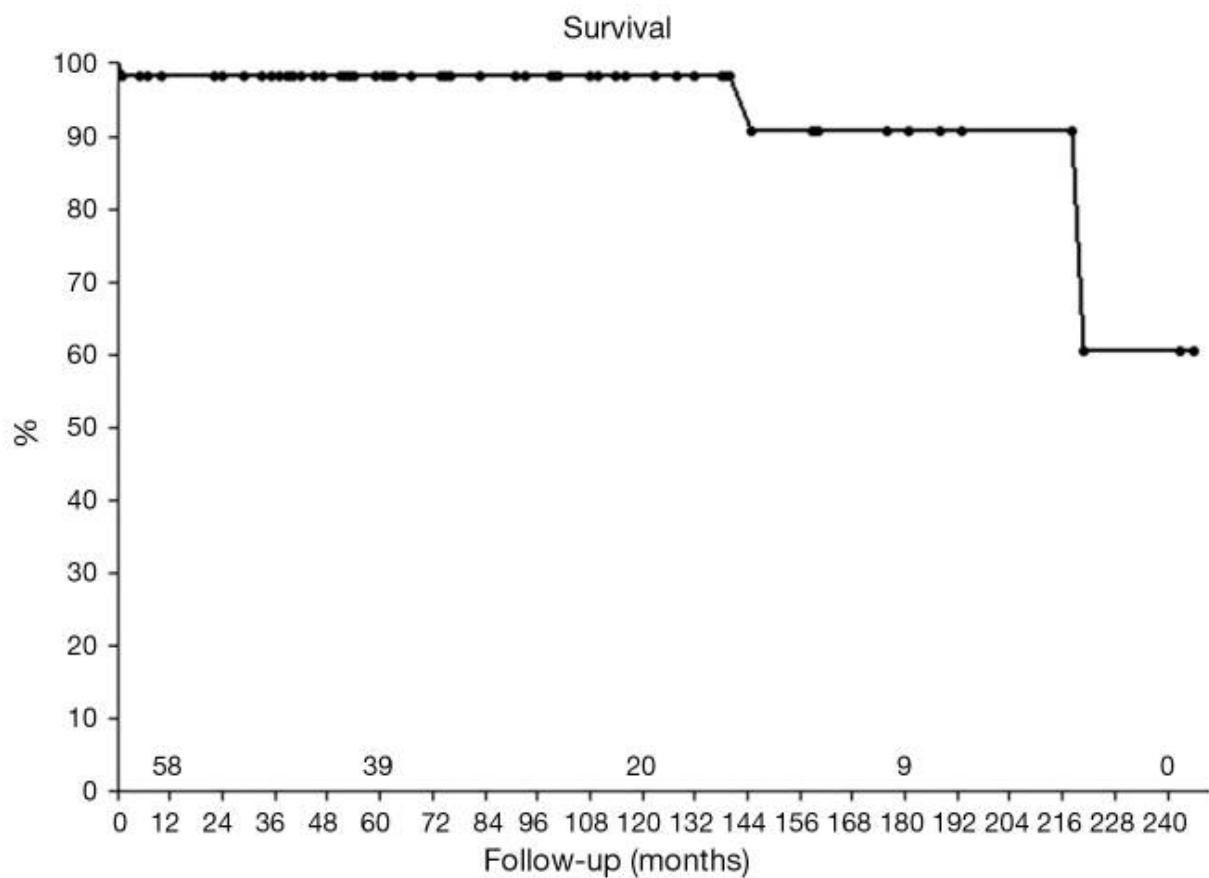
<b>n</b>	<b>12</b>	<b>49</b>	<b>0.96</b>
Männlich	7 (58.3%)	29 (59.2%)	
Weiblich	5 (41.7%)	20 (40.8%)	
Alter (years)	30±9	29±12	0.86
AI pre-OP			0.55
<I	0	7 (14.3%)	
I	3 (25%)	14 (28.6%)	
II	4 (33.3%)	12 (24.5%)	
III	5 (41.7%)	14 (28.6%)	
IV	0	2 (4.1%)	
Sinus Durchmesser (mm)	59±9	52±10	0.03
Basaler Ring (mm)	32±3	31±4	0.30
AK-Morphologie			
Trikuspide	12 (100%)	44 (89.8%)	0.25
Bikuspide	0	5 (10.2%)	
Taschen Plikation	7 (58.3%)	42 (85.7%)	0.03
Trianguläre Resektion	1 (8.3%)	0	0.04
Einsatz eines Perikard-Patches	0	2 (4.1%)	0.48
Naht-Anuloplastie	0	34 (69.4%)	-
Begleitende Eingriffe			-
Partieller Bogen-Ersatz	3 (25%)	5 (10.2%)	
Totaler arch replacement	1 (8.3%)	2 (4.1%)	
Rüsselverlängerung	1 (8.3%)	2 (4.1%)	
MKR	1 (8.3%)	4 (8.2%)	
TKR	0	2 (4.1%)	
ASD Verschluss	0	1 (2.0%)	
Ablation	0	1 (2.0%)	
HLM (min)	148±31	105±29	<0.001
Myocardial ischemia (min)	119±24	78±19	<0.001

**Tabelle 2** Perioperative Patientendaten Ergebnisse

#### 4.3 Mortalität und Morbidität

Kein Patient verstarb intraoperativ. Ein pädiatrischer Patient verstarb während des stationären Aufenthalts aufgrund einer linksventrikulären Dysfunktion im Rahmen einer bereits präoperative bestehende Kardiomyopathie. Weil die Eltern der Einsatz weiterführender Maßnahmen verweigerten, verstarb das Kind im Rahmen einem Herz-Kreislauf-Versagen. Zwei Patienten verstarben spät an nicht kardialen Ursachen.

Das Überleben für das Gesamtkollektiv nach fünf und zehn Jahren betrug 98,4%, es war 90,8% nach 15 Jahren (Abbildung 10).



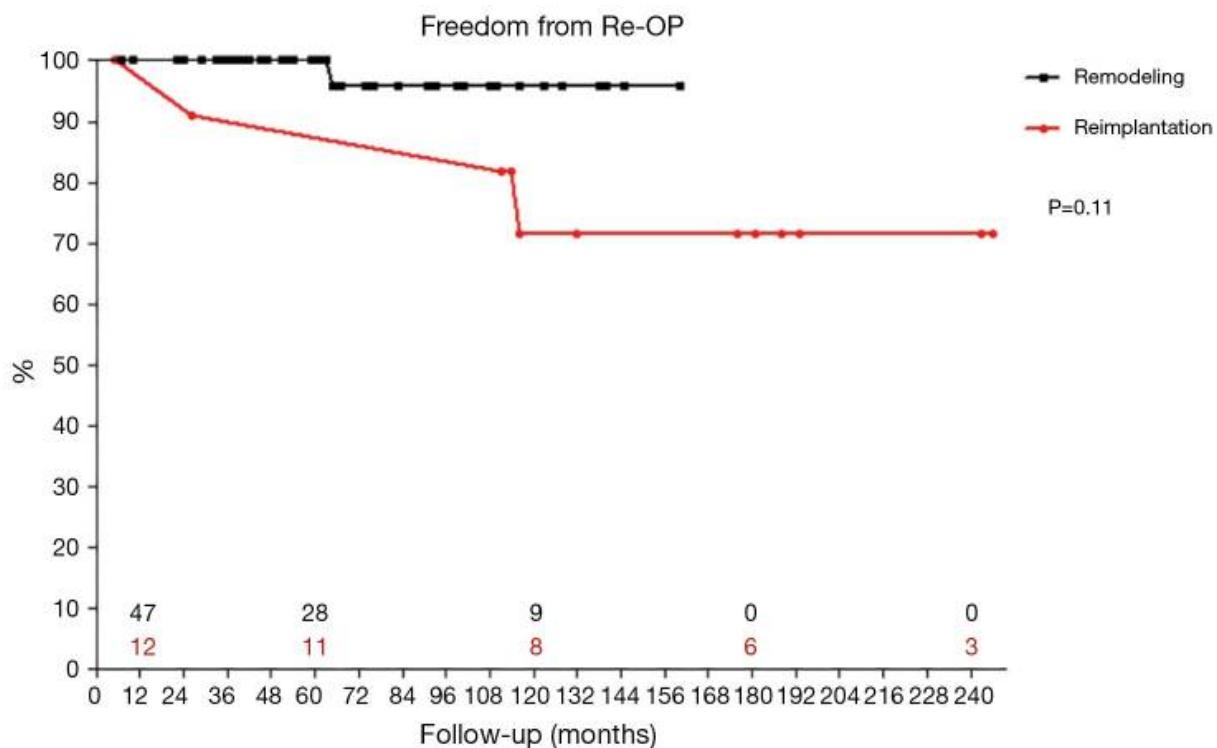
**Abbildung 10** Überleben nach Ersatz der Aortenwurzel bei Marfan Syndrom

#### 4.4 Reoperationen

Vier Patienten wurden insgesamt nach 26 und 116 Monaten reoperiert. Bei 3 (75,0%) war eine Reimplantation durchgeführt worden. Gründe für die Reoperationen waren rezidivierender Prolaps (n=1), Taschen-Retraktion (n=1) und Abriss einer Kommissur nach Operation bei akuter Aortendissektion. Bei einem Patienten war bei Prolaps der rechtskoronaren Tasche eine erneute Aortenklappenrekonstruktion möglich. Bei den anderen beiden wurde ein Ersatz der Aortenklappe durchgeführt. Der vierte Patient wurde in einen externen Krankenhaus reoperiert nach Remodellieren aufgrund einer Mitralklappeninsuffizienz. Bei einer mittelgradigen Aortenklappeninsuffizienz wurde gleichzeitig die Klappe ersetzt.

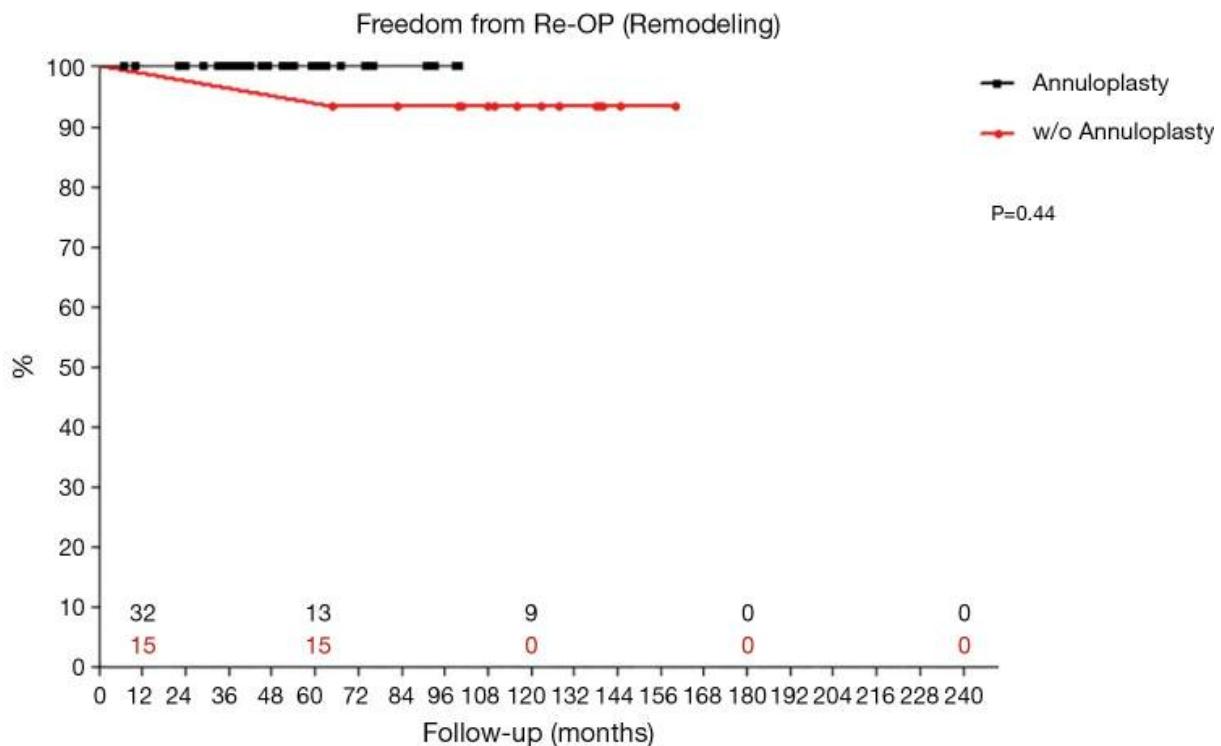
#### 4.5 Freiheit von Reoperation

Die Freiheit von Reoperation betrug 98,2% nach 5, und 85,0% nach 10 und 15 Jahren. Das Remodellieren der Aortenwurzel führt zu einer besseren Freiheit von Reoperation nach 10 Jahre (95,8%) verglichen mit 71,6% für die Reimplantation der Aortenklappe. Der Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,11$ ; Abbildung 11), stellt aber einer positiven Tendenz für das Remodellieren dar.



**Abbildung 11** Freiheit von Reoperationen für beide Populationen.

Seit dem Einsatz der Anuloplastie wurde keine Patienten mehr an der Aortenklappe reoperiert. Die Freiheit von Reoperation betrug 100% nach 8 Jahren (Abbildung 12).



**Abbildung 12** Freiheit von Reoperation nach Einführung der Naht-Anuloplastie.

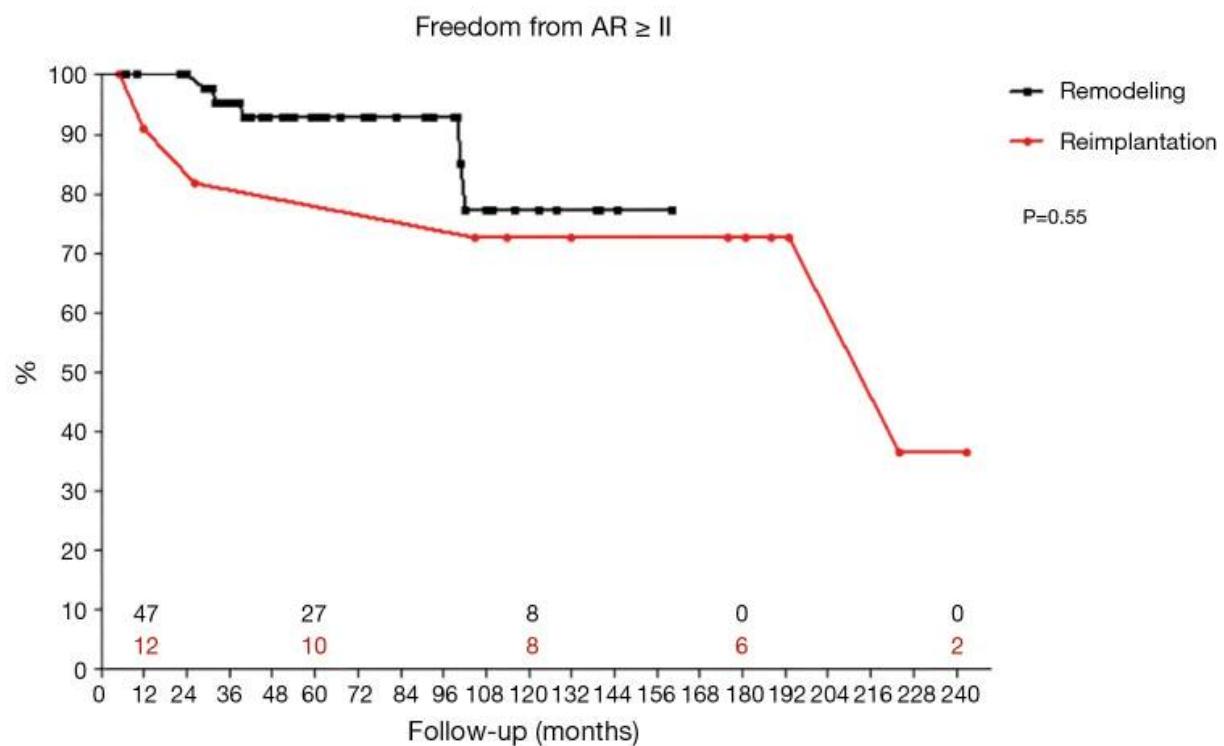
#### 4.6 Residuelle Insuffizienz

Alle Patienten wurden mit einer Aortenklappeninsuffizienz von 0° bis I° entlassen. Nach 15 Jahren haben mehr als 40% der Patienten keine oder eine nur minimale Aortenklappeninsuffizienz. Neun Patienten (14,8%) entwickelten eine mittelgradige bis hochgradige Aortenklappeninsuffizienz im Verlauf.

#### 4.7 Freiheit von AI $\geq$ II

Die Freiheit von Rezidiv-AI  $\geq$  II betrug nach 5 Jahren 90,7% und 77,7% nach 10 und 15 Jahren. Die Freiheit von wiederaufgetretene AI  $\geq$  II nach Remodellieren betrug 92,8% nach 5 Jahre und 77,3% nach 10 Jahre. Die Ergebnisse waren vergleichbar in der Kontrollgruppe

( $p = 0,55$ , Abbildung 13). Nach 5 Jahren betrug die Freiheit von Rezidiv-AI  $\geq II$ , 81,8% und 72,7% nach 10 und 15 Jahren.



**Abbildung 13** Freiheit von erneut AI  $\geq II$  in beide Populationen.

Seit Anwendung der Naht-Anuloplastie betrug die Freiheit von einer Rezidiv-AI  $\geq II$  92,2% nach 5 und 8 Jahren ( $p = 0,92$ ). Die Freiheit von hochgradige Aortenklappeninsuffizienz betrug 91,0% nach 15 Jahren.

## 5 Diskussion

### 5.1 Historische Entwicklung der Aortenklappenrekonstruktion

Die ersten dokumentierten Fälle von Aortenklappenrekonstruktionen stammen aus den 1950er und 60er Jahren (63–65). Mit der Hypothese, dass eine anuläre Dilatation zu Aortenklappeninsuffizienz führt, wurde die erste Anuloplastie durch Circumclusion von Taylor und Kollegen entwickelt (66). Der Effekt dieses Konzepts war nur gering und wurde später von dem Konzept der subkommissuralen Plikation (67) überboten. Hier wurde die Aortenwurzel unterhalb der Kommissuren gerafft. Diese Technik wurde lange verwendet und die frühen Ergebnisse waren zuerst sehr erfolgversprechend. Dennoch waren die langfristigen Ergebnisse entmutigend (68), unter anderem auch da keine dieser Techniken die Taschen der Aortenklappe adressiert.

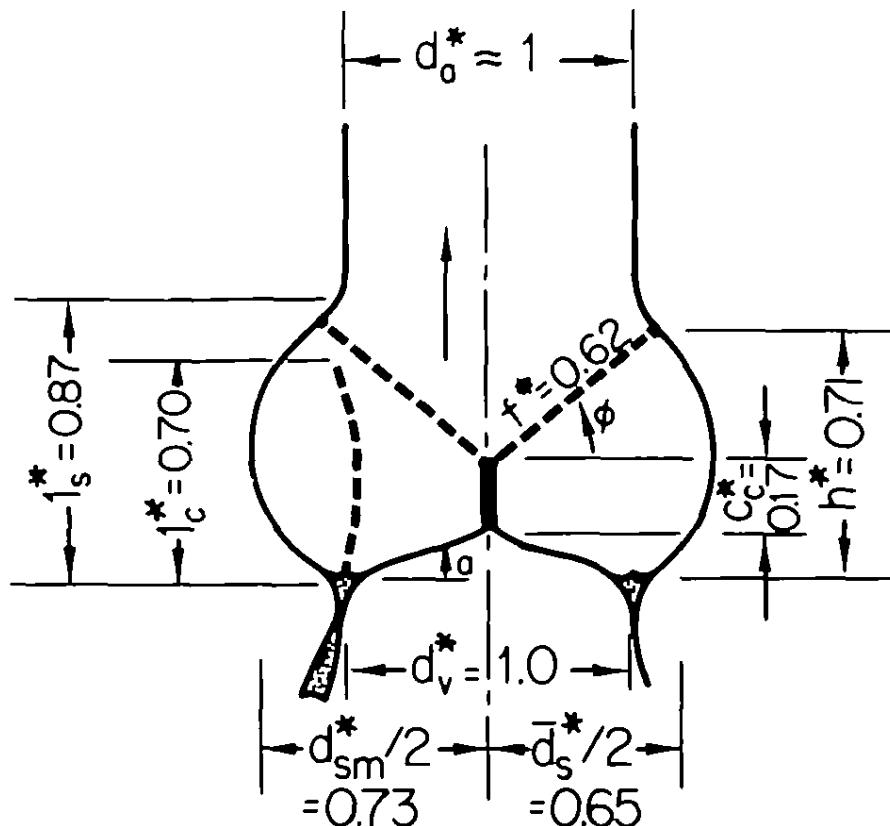
Erst Ende der 1980er, Anfang der 1990er Jahre konzipierten Duran und Cosgrove Operationen an den Taschen der Aortenklappe (69,70). In der Folgezeit wurden bei Aortenklappeninsuffizienz im Rahmen von Aneurysmen der Aorta ascendens Techniken entwickelt zum Ersatz der Aorta ascendens. Die Hypothese war, dass die Aortenklappeninsuffizienz leicht durch einen dimensionierten Aortenersatz zu behandeln sei. Zunächst wurde von Frater und Kollegen 1986 das Konzept der Remodellierung des sino-tubulären Übergangs mittels suprakommissuralem Aortenersatz publiziert (71). Im Weiteren wurden klappenerhaltende Aortenwurzelersätze entwickelt. 1992 publizierte David seine Technik zur Reimplantation der Aortenklappe (53). Ein Jahr später veröffentlichte Sir Yacoub seine Technik zum Remodellieren der Aortenwurzel (54). Beide Verfahren adressieren die Aortenwurzel und der Erfolg der Operation wurde daran gemessen, ob alle freien Ränder der Taschen auf einer Höhe sind. Alle Konzepte haben gemeinsam, dass sie isolierte Behandlungen entweder der Taschen oder der Aortenwurzel sind.

Erst später entwickelte sich die Erkenntnis, dass sich die Geometrie sowohl der Aortenklappe als auch der Aortenwurzel zusammen auf die Geometrie der Aortenklappe auswirken (72). Durch die gleichzeitige Korrektur von Taschenprolaps und Aortenwurzeldilatation konnten konstante Ergebnisse erreicht werden (68).

## 5.2 Von improvisiert zu reproduzierbar, Einführung des Konzepts der effektiven und geometrischen Höhe.

Die Analyse von versagenden Aortenklappen und von der normalen Geometrie der Aortenklappe haben zu wichtigen Konzepten geführt: Effektive Höhe und geometrische Höhe.

Bereits in den 1970er Jahren wurden detaillierte Analysen der Aortenklappe publiziert (73) (Abbildung 14). Damit wurde gezeigt, dass die Aortenklappe einem standardisierten Schema folgt.



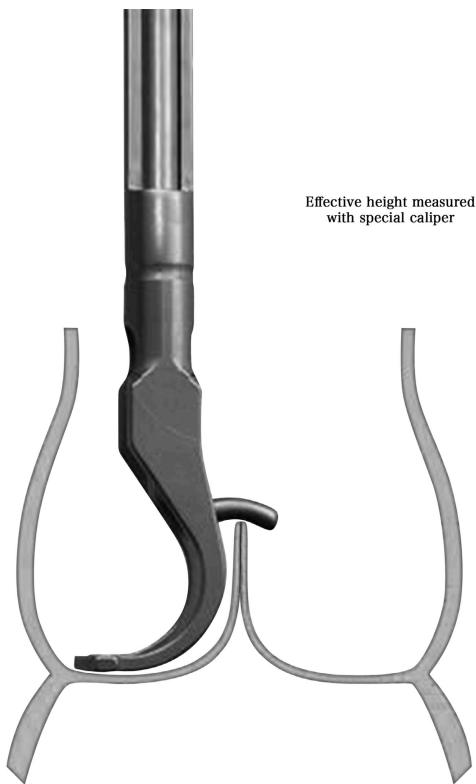
**Abbildung 14:** Deskriptive Analyse der Aortenwurzel; Swanson et al., Circ Res. 1974

Nach diesem Grundsatz wurde in einer Homburger Studie (52) der Höhenunterschied zwischen dem freien Rand der Taschen in Diastole und der basalen Ebene als effektive

Höhe beschrieben. Eine normale effektive Höhe liegt zwischen acht bis zehn Millimetern. Sollte diese Höhe vermindert sein, liegt ein Taschenprolaps vor.

Die Größe der Taschenklappen kann in ihrer Gewebshöhe durch die sog. geometrische Höhe bestimmt werden (51). Diese entspricht der Distanz zwischen dem Nadir des Sinus und dem freien Rand der Tasche und liegt bei einer normalen Aortenklappe bei 20 mm. Wenn die Höhe vermindert ist, z.B. durch eine abgelaufene rheumatische Erkrankung oder aktive Aortitis, so spricht man von einer Taschenretraktion. Ein solches Taschengewebe eignet sich nicht als gutes Substrat für eine sinnvolle Rekonstruktion.

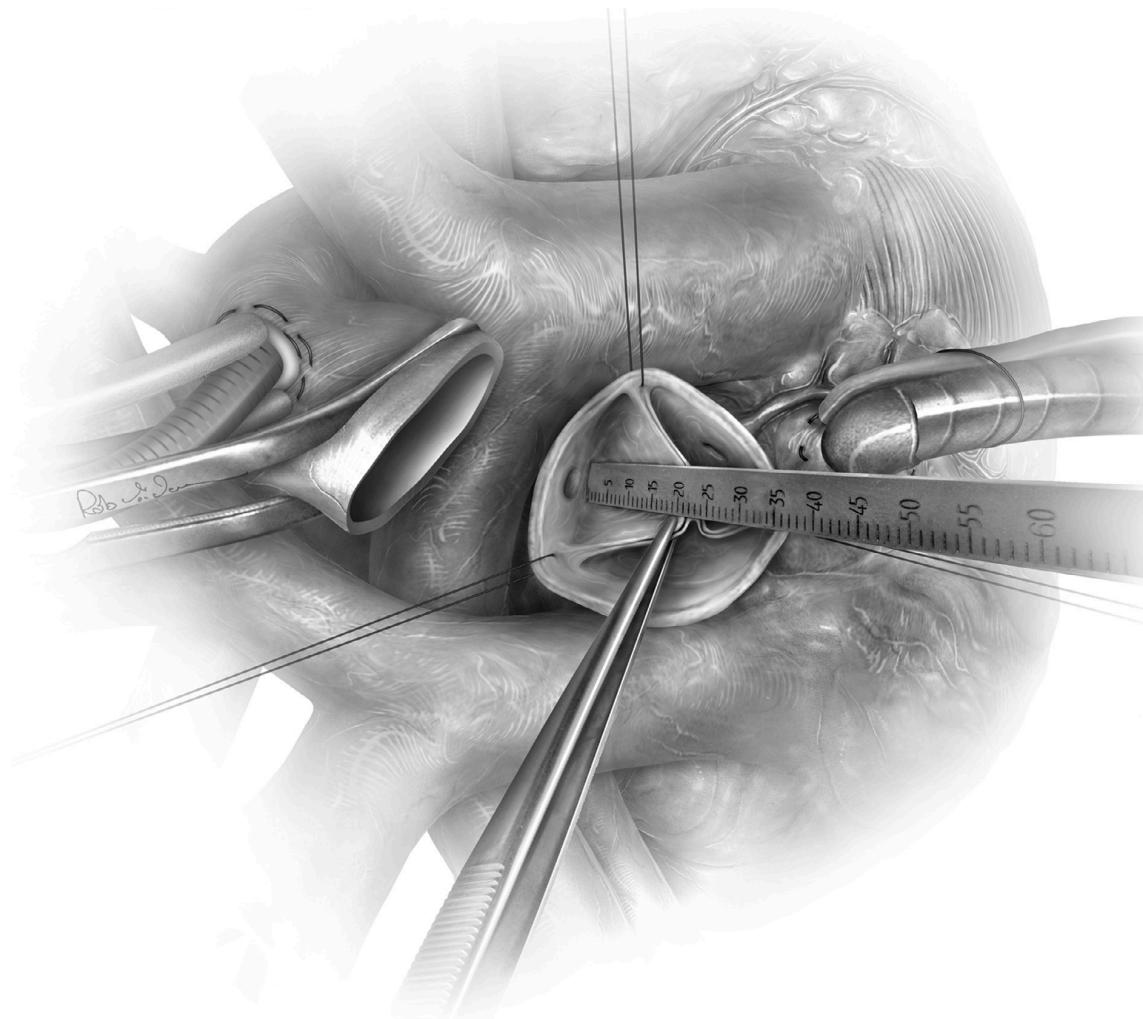
Diese Parameter, als auch die Durchmesser der Aortenwurzel, sind präoperativ und intraoperativ mittels Echokardiographie messbar. In Homburg wurde dementsprechend ein Instrument entwickelt zur Messung der effektiven Höhe (Abbildung 15). Zur Messung der geometrischen Höhe wurde ein Lineal benutzt (Abbildung 16).



**Abbildung 15** Messung der effektiven Höhe mittels caliper

Quelle: Schneider U, Schäfers H-J. Aortic Root Remodeling. Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg.

Die standardisierte Vermessung der Aortenwurzel leitet unsere Operationsstrategie und ermöglicht reproduzierbare und standardisierte Ergebnisse (74). Seit der Einführung der effektiven Höhe und der gleichzeitigen Korrektur von Taschenprolapsen konnten weltweit bessere Langzeitergebnisse erreicht werden (75).



**Abbildung 16** Intraoperative Messung der geometrischen Höhe mittels Lineals

Quelle: Schneider U, Schäfers H-J. Aortic Root Remodeling. Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg.

### 5.3 Reimplantation der Aortenklappe

Die Lebenserwartung von Marfan-Patienten hängt hauptsächlich von den aortalen Komplikationen ab. Der mechanische Composite-Ersatz der Aortenwurzel hat zu einer

deutlich besseren Lebenserwartung geführt (47). Jedoch bedingt dieser eine lebenslange Antikoagulation notwendig. Die klappenassoziierten Komplikationen nach mechanischem Ersatz, wie z.B. Blutung, Thrombose oder Endokarditis, treten mit einer Häufigkeit von ungefähr 1 bis 3% pro Jahr auf (76,77). Außerdem gibt es ein niedriges, aber bestehendes Risiko für die Notwendigkeit einer Reoperation (78).

Im Allgemeinen findet die Operation im jüngeren Alter statt. Ein biologischer Aortenklappenersatz ist dementsprechend selten eine Option. Die Pulmonalklappe ist von der Bindegewebsstörung genauso betroffen wie die Aortenklappe. Eine Ross-Operation verbietet sich somit bei einem Marfan-Syndrom.

Seit seiner Einführung, ist der klappenerhaltende Aortenwurzelersatz bei Patienten mit Bindegewebserkrankungen zunehmend akzeptiert worden. Die beiden Verfahren zeigen gute Langzeitergebnisse und eine niedrige operative Mortalität (79–82). Blutungen oder thromboembolische Komplikationen sind selten bei den klappenerhaltenden Verfahren (56,83). Allerdings sind sie, im Vergleich zu dem Composite-Ersatz, mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Reoperationen verbunden (56).

Im Laufe der Jahre haben sich die Reimplantation der Aortenklappe sowie das Remodellieren der Aortenwurzel gut etabliert. Zwischen den beiden Operationstechniken scheint die Reimplantation zu einer besseren langfristigen Klappenstabilität (56,84–86) zu führen, offensichtlich aufgrund der besseren anulären Stabilisierung (49,50). Die Reimplantation der Aortenklappe wird somit von den aktuellen Leitlinien empfohlen (87).

Ein Nachteil der Reimplantation der Aortenklappe besteht bei relevanter Diskrepanz zwischen dem aortoventrikulären Übergang und dem basalen Ring. In diesem Fall findet man Muskel in dem rechten Sinus. Die notwendige Präparation - um die Prothese auf der Ebene des basalen Rings zu verankern - ist extensiver und es besteht das Risiko einer Verletzung des anterioren Mitralsegels (88) oder einer Ventrikel-Perforation bis hin zu einer Ventrikel-Ruptur. Bei einem Patienten, der sich einer Reimplantation der Aortenklappe vor 23 Jahren unterzogen hatte, entwickelte sich eine progrediente Wurzeldilatation bzw. Prothesendilatation. Bei einem Aortenwurzel Durchmesser von 45mm mit begleitend hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz wurde der Patient reoperiert. Wir führten eine Remodellierung der Aortenwurzel und eine Anuloplastie durch. Der Patient konnte ohne Aortenklappeninsuffizienz entlassen werden. Die Graft Dilatation ist eine bekannte (89–91) jedoch seltene Komplikation.

Solche Komplikationen führten zu der Anwendung des Verfahrens des Remodellierens der Aortenwurzel in unserer Klinik.

#### **5.4 Remodellieren der Aortenwurzel**

Bei der Einführung zeigten sich die ersten Ergebnisse sehr vielversprechend mit einer stabilen Aortenklappe im Laufe der Zeit. Außerdem zeigte sich in einer unserer experimentellen Studien, dass die Aortenklappe nach Remodellieren eine physiologische Bewegung aufweist (55). Diese Hypothese wurde durch mehrere Studien verstärkt (92,93). Es ist besonders wichtig eine normale Aortenwurzel Geometrie wiederherzustellen (94,95). Bei der Verfahren nach David und der fehlenden Aortenwurzel schließt und öffnet die Aortenklappe abrupt, infolgedessen entsteht eine verminderte Öffnung der Aortenklappe mit erhöhter Flussgeschwindigkeit(85,96). Dies führt zu einer dynamischen Belastung alle Taschen. Es ist noch unklar ob eine neue Prothese (Valsalva-Graft) mit neo-Sinus eine physiologischere Bewegung aufweist (97–99).

In einer unserer Analysen von allen Patienten (auch Patienten ohne Marfan-Syndrom) zeigte die Reimplantation keinen Vorteil (100). Eine anuläre Dilatation war einer der wichtigsten Prädiktoren für eine Reoperation. Auf den ersten Blick scheint dies die Hypothese zu bestätigen, dass eine anuläre Dilatation aggressiver korrigiert werden muss. Erstaunlicherweise zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Verfahren in unserer Analyse. Ursache dieser Beobachtung war offensichtlich die veränderte Geometrie der Aortenwurzel, bei dem Ersatz der Aortenwurzel zu einer ausgeprägten Reduktion der interkommissuralen Distanz führt. Dies resultiert in einem symmetrischen Prolaps und in der Folge zu einer Aortenklappeninsuffizienz. Eine intraoperative Inspektion der Aortenklappe und Messung der eH ermöglicht die gleichzeitige Korrektur. Diese Korrektur führte zu einer deutlichen Verbesserung der Langzeitergebnisse (100). Der induzierte Prolaps, anstelle der anulären Dilatation scheint also der Hauptgrund für eine späte Reoperation zu sein. Die intraoperative Messung und Korrektur eines Prolapses gewährleisten die Stabilität und die Reproduzierbarkeit der Aortenklappenrekonstruktion. Eine frühe Analyse, 4 Jahre nach Beginn der Anuloplastie, zeigte dass der Anulus nach Remodellieren nicht dilatiert (101). Allerdings gewährleistet die Anuloplastie eine basale Stabilisierung.

Tirone E. David et al publizierte seine Langzeitergebnisse bei Marfan Patienten in 2015 (84). Zwischen 1988 und 2012, wurden 146 Patienten operiert. Das mittlere Follow-up war 10 Jahre. Das Überleben betrug 93% nach 15 Jahren. Die Freiheit von Reoperation betrug 95% nach 15 Jahren; die Freiheit von AI>II betrug 91% nach 15 Jahren. Diese Ergebnisse

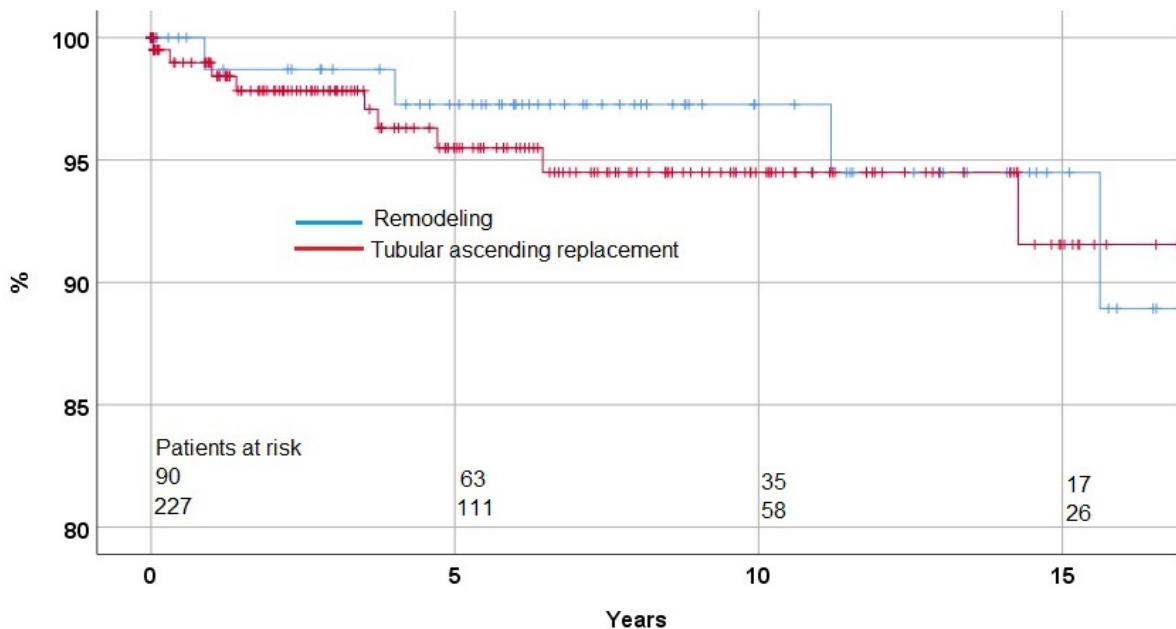
stimmen mit unseren Ergebnissen überein. Die Freiheit von Reoperation betrug in unserer Studie 85% nach 15 Jahren. Nach Remodellieren der Aortenwurzel betrug die Freiheit von Reoperation 96% nach 10 Jahren und 100% nach 8 Jahren seit Nutzung der Nahtanuloplastie.

Anzumerken ist die Inhomogenität der Studie bezüglich der OP-Methode. In seiner Studie werden Remodellierung und Reimplantation nicht getrennt analysiert.

### **5.5 Yacoub vs. David: Aktuelle Ergebnisse**

Zwischen beiden Verfahren bleibt weltweit das Thema umstritten. In einer Meta-Analyse von Arabkhani et al konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Verfahren dargestellt werden hinsichtlich Überleben oder Freiheit von Reoperation (102). Insgesamt wurden von 1569 Studien 31 Studien eingeschlossen. Dieses ergibt ein Kollektiv von 4777 Patienten, davon hatten 24% eine Bindegewebeserkrankung. Das Follow-up variiert zwischen 1,5 bis 13,2 Jahren (mittleres Follow-up 4,4 Jahren). Die gepoolte Frühmortalität betrug 2,2%. Eine niedrige effektive Höhe postoperativ wurde als Risikofaktor für eine frühe Reoperation identifiziert. Eine präoperative hochgradige Aortenklappeninsuffizienz war in dieser Studie mit einem erhöhten Risiko für Reoperation verbunden. Die Autoren betonten abschließend nochmals, dass beide Verfahren zu den gleichen Ergebnissen führen. Allerdings zeigte die Yacoub-Operation eine nahezu physiologische Rekonstruktion der Aortenwurzel.

Bei akuter Dissektion ist das Hauptziel, die richtige Operationsstrategie zu wählen, um die Mortalität zu minimieren (103). Die Standard-Operation besteht typischerweise in einem Ersatz der tubulären Aorta ascendens und partiellem Bogen. Eine Freiheit von proximaler Reoperation nach tubulärem Ascendensersatz von 86 bis 98% nach 10 Jahren wurden publiziert (104–106). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit unseren eigenen (107) (Abbildung 17). Wenn die Aortenwurzel betroffen ist oder bereits dilatiert sollte eine gleichzeitige Korrektur des Wurzelaneurysmas stattfinden, um das Risiko einer proximalen Reoperation zu reduzieren.



**Abbildung 17 :** Freiheit von reoperation: Remodellieren versus tubuläre ascendens Ersatz ( $p=0,99$ )

Quelle: Ehrlich T, Karlova I, Froede L, Giebels C, Kunihara T, Schäfers HJ. Aortic Root Remodeling in Acute Aortic Dissection. Thorac Cardiovasc Surg. 2020.

Die klappenerhaltenden Verfahren nach Yacoub und David haben in solchen Situationen immer mehr an Bedeutung gewonnen. In einer Homburger Studie von 2020 (107) mit einem Kollektiv von 90 Patienten behandelt mit einem klappenerhaltenden Aortenwurzelersatz zeigte sich keine erhöhte intraoperative Mortalität. Die Freiheit von Reoperation war mit 97 (95% CI=96-100) nach 10 Jahren und 94 (95% CI=88-100) nach 15 Jahren ist vergleichbar mit den Patienten, die mit einem Ersatz der tubulären Aorta ascendens und partiellem Bogen und normal dimensionierter Aortenwurzel behandelt wurden (Abbildung 15). Die Ergebnisse stimmen mit anderen Gruppe überein, die die Reimplantationstechnik verwenden (104,108–110). Die Verfahren der Remodellierung oder Reimplantation der Aortenwurzel sind bei Marfan Patienten, auch bei akuter Dissektion, zunehmend akzeptiert.

## 5.6 Limitationen

Die Größe des Patientenkollektivs schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse ein. Zudem ist die Zahl der Patienten mit einem 15-Jahres Follow-up nicht hoch. Eine größere Studienpopulation mit langfristigem Follow-up wird detaillierte Untersuchungen ermöglichen. Der Vergleich zwischen Remodellieren und Reimplantation ist aufgrund weniger Patienten

nur begrenzt zielführend. Daher ist die beschriebene statistische Überlegenheit des Remodellierens der Aortenwurzel mit Vorsicht zu interpretieren. Dennoch hatten 75% der Patienten, die eine Reoperation benötigten, zuvor eine Reimplantation bekommen. Eine Stärke dieser Studie ist, dass die Operation von den gleichen Chirurgen durchgeführt wurde, was die operative Variabilität minimiert.

## 5.7 Fazit

Zusammenfassend kann man folgern, dass der klappenerhaltende Wurzelersatz bei Patienten mit Marfan Syndrom ein valides Verfahren ist. Die beiden etablierten Techniken führen zu vergleichbaren Ergebnissen. Nach unserer Erfahrung bietet die David-Operation keinen Vorteil. Das Remodellieren der Aortenwurzel kombiniert mit Aortenklappenrekonstruktion und Anuloplastie führt zu exzellenten mittelfristigen Ergebnissen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*. 25 juill 1991;352(6333):337-9.
2. Ramirez F, Dietz HC. Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev*. juin 2007;17(3):252-8.
3. Bobik A. Transforming growth factor-betas and vascular disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. août 2006;26(8):1712-20.
4. Kiely CM, Baldoock C, Lee D, Rock MJ, Ashworth JL, Shuttleworth CA. Fibrillin: from microfibril assembly to biomechanical function. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci [Internet]*. 28 févr 2002 [cité 11 nov 2020]; Disponible sur: <https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rstb.2001.1029>
5. Marfan A-B. Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. Paris: Impr. Maretheux; 1896.
6. Etter LE, Glover LP. Arachnodactyly complicated by dislocated lens and death from rupture of dissecting aneurysm of aorta. *J Am Med Assoc*. 1943;123(2):88-9.
7. Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA. Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N Engl J Med*. 13 avr 1972;286(15):804-8.
8. McKusick VA. Hereditary Disorders of Connective Tissue. *Bull N Y Acad Med*. mars 1959;35(3):143-56.
9. McKUSICK VA. The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: a heritable disorder of connective tissue. *Circulation*. mars 1955;11(3):321-42.
10. Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet*. mars 1988;29(3):581-94.
11. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*. 24 avr 1996;62(4):417-26.
12. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. juill 2010;47(7):476-85.
13. Das Marfan-Syndrom - Marfan Hilfe (Deutschland) e.V. [Internet]. [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.marfan.de/krankheit/infos-allgemein/das-marfansyndrom.html>
14. Ramalingam G, Natarajasundaram UMT. Ghent Criteria an Aid to Diagnose Latent Systemic Diseases in Marfan Syndrome. *J Clin Diagn Res JCDR*. mai 2015;9(5):ZJ01-02.
15. Esfandiari H, Ansari S, Mohammad-Rabe H, Mets MB. Management Strategies of Ocular Abnormalities in Patients with Marfan Syndrome: Current Perspective. *J Ophthalmic*

Vis Res. mars 2019;14(1):71-7.

16. von Kodolitsch Y, Robinson PN. Die Lunge bei Marfan-Syndrom. In: Das Marfan-Syndrom [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017 [cité 3 nov 2020]. p. 133-7. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-662-53259-1\\_23](https://doi.org/10.1007/978-3-662-53259-1_23)
17. Thacoor A. Mitral valve prolapse and Marfan syndrome. Congenit Heart Dis. juill 2017;12(4):430-4.
18. von Kodolitsch Y, Demolder A, Girdauskas E, Kaemmerer H, Kornhuber K, Muino Mosquera L, et al. Features of Marfan syndrome not listed in the Ghent nosology - the dark side of the disease. Expert Rev Cardiovasc Ther. déc 2019;17(12):883-915.
19. Meijboom LJ, Timmermans J, van Tintelen JP, Nollen GJ, De Backer J, van den Berg MP, et al. Evaluation of left ventricular dimensions and function in Marfan's syndrome without significant valvular regurgitation. Am J Cardiol. 15 mars 2005;95(6):795-7.
20. Alpendurada F, Wong J, Kiotsekoglou A, Banya W, Child A, Prasad SK, et al. Evidence for Marfan cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2010;12(10):1085-91.
21. Intrinsic biventricular dysfunction in Marfan syndrome | Heart [Internet]. [cité 1 juin 2021]. Disponible sur: <https://heart.bmjjournals.com/content/97/24/2063.long>
22. Abd El Rahman M, Raedle-Hurst T, Rentzsch A, Schäfers H-J, Abdul-Khalil H. Assessment of inter-atrial, inter-ventricular, and atrio-ventricular interactions in tetralogy of Fallot patients after surgical correction. Insights from two-dimensional speckle tracking and three-dimensional echocardiography. Cardiol Young. oct 2015;25(7):1254-62.
23. Kleijn SA, Aly MFA, Terwee CB, van Rossum AC, Kamp O. Reliability of left ventricular volumes and function measurements using three-dimensional speckle tracking echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. févr 2012;13(2):159-68.
24. Hansegård J, Urheim S, Lunde K, Malm S, Rabben SI. Semi-automated quantification of left ventricular volumes and ejection fraction by real-time three-dimensional echocardiography. Cardiovasc Ultrasound. 20 avr 2009;7:18.
25. Abd El Rahman M, Haase D, Rentzsch A, Olchvary J, Schäfers H-J, Henn W, et al. Left ventricular systolic dysfunction in asymptomatic Marfan syndrome patients is related to the severity of gene mutation: insights from the novel three dimensional speckle tracking echocardiography. PloS One. 2015;10(4):e0124112.
26. Cook JR, Carta L, Bénard L, Chemaly ER, Chiu E, Rao SK, et al. Abnormal muscle mechanosignaling triggers cardiomyopathy in mice with Marfan syndrome. J Clin Invest. mars 2014;124(3):1329-39.
27. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, et al. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. Nat Genet. mars 2003;33(3):407-11.
28. Creemers EE, Pinto YM. Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the

- pressure-overloaded heart. *Cardiovasc Res.* 1 févr 2011;89(2):265-72.
29. Li RK, Li G, Mickle DA, Weisel RD, Merante F, Luss H, et al. Overexpression of transforming growth factor-beta1 and insulin-like growth factor-I in patients with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 5 août 1997;96(3):874-81.
30. Aalberts JJJ, van Tintelen JP, Meijboom LJ, Polko A, Jongbloed JDH, van der Wal H, et al. Relation between genotype and left-ventricular dilatation in patients with Marfan syndrome. *Gene.* 15 janv 2014;534(1):40-3.
31. Demolder A, von Kodolitsch Y, Muñoz-Mosquera L, De Backer J. Myocardial Function, Heart Failure and Arrhythmia in Marfan Syndrome: A Systematic Literature Review. *Diagn* Basel Switz. 25 sept 2020;10(10).
32. Perrucci GL, Rurrali E, Gowran A, Pini A, Antona C, Chiesa R, et al. Vascular smooth muscle cells in Marfan syndrome aneurysm: the broken bricks in the aortic wall. *Cell Mol Life Sci CMLS.* 2017;74(2):267-77.
33. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 1 nov 2014;35(41):2873-926.
34. Jondeau G, Boileau C, Milleron O. Marfan Syndrome: Always Evolving. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10(3).
35. Fleischer KJ, Nousari HC, Anhalt GJ, Stone CD, Laschinger JC. Immunohistochemical abnormalities of fibrillin in cardiovascular tissues in Marfan's syndrome. *Ann Thorac Surg.* avr 1997;63(4):1012-7.
36. Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Long-term outcome in patients with Marfan syndrome: is aortic dissection the only cause of sudden death? *J Am Coll Cardiol.* 15 janv 2003;41(2):329-32.
37. Elsayed RS, Cohen RG, Fleischman F, Bowdish ME. Acute Type A Aortic Dissection. *Cardiol Clin.* août 2017;35(3):331-45.
38. Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E, Gleason TG, Eusanio MD, Sechtem U, et al. Insights From the International Registry of Acute Aortic Dissection: A 20-Year Experience of Collaborative Clinical Research. *Circulation.* 24 2018;137(17):1846-60.
39. Halpern BL, Char F, Murdoch JL, Horton WB, McKusick VA. A prospectus on the prevention of aortic rupture in the Marfan syndrome with data on survivorship without treatment. *Johns Hopkins Med J.* sept 1971;129(3):123-9.
40. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 12 mai 1994;330(19):1335-41.

41. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*. 7 avr 2006;312(5770):117-21.
42. Isselbacher EM. Losartan for the Treatment of Marfan Syndrome: Hope Fades. *J Am Coll Cardiol*. 02 2018;72(14):1619-21.
43. Nagashima H, Sakomura Y, Aoka Y, Uto K, Kameyama Ki null, Ogawa M, et al. Angiotensin II type 2 receptor mediates vascular smooth muscle cell apoptosis in cystic medial degeneration associated with Marfan's syndrome. *Circulation*. 18 sept 2001;104(12 Suppl 1):I282-287.
44. Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Usefulness of enalapril versus propranolol or atenolol for prevention of aortic dilation in patients with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 1 mai 2005;95(9):1125-7.
45. Abu-Halima M, Kahraman M, Henn D, Rädle-Hurst T, Keller A, Abdul-Khalil H, et al. Deregulated microRNA and mRNA expression profiles in the peripheral blood of patients with Marfan syndrome. *J Transl Med*. 12 mars 2018;16(1):60.
46. Bentall H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax*. juill 1968;23(4):338-9.
47. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ, et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 15 janv 1995;75(2):157-60.
48. Burgstaller JM, Held U, Mosbahi S, Stak D, Steurer J, Eckstein F, et al. A systemic review and meta-analysis: long-term results of the Bentall versus the David procedure in patients with Marfan syndrome. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 01 2018;54(3):411-9.
49. Anderson RH. Clinical anatomy of the aortic root. *Heart Br Card Soc*. déc 2000;84(6):670-3.
50. Loukas M, Bilinsky E, Bilinsky S, Blaak C, Tubbs RS, Anderson RH. The anatomy of the aortic root. *Clin Anat N Y N*. juill 2014;27(5):748-56.
51. Schäfers H-J, Schmied W, Marom G, Aicher D. Cusp height in aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. août 2013;146(2):269-74.
52. Schäfers H-J, Bierbach B, Aicher D. A new approach to the assessment of aortic cusp geometry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. août 2006;132(2):436-8.
53. David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*. avr 1992;103(4):617-21; discussion 622.
54. Sarsam MA, Yacoub M. Remodeling of the aortic valve anulus. *J Thorac Cardiovasc Surg*. mars 1993;105(3):435-8.
55. Fries R, Graeter T, Aicher D, Reul H, Schmitz C, Böhm M, et al. In vitro comparison

- of aortic valve movement after valve-preserving aortic replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* juill 2006;132(1):32-7.
56. Benedetto U, Melina G, Takkenberg JJM, Roscitano A, Angeloni E, Sinatra R. Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Heart Br Card Soc.* juin 2011;97(12):955-8.
57. Ouzounian M, Rao V, Manlhiot C, Abraham N, David C, Feindel CM, et al. Valve-Sparing Root Replacement Compared With Composite Valve Graft Procedures in Patients With Aortic Root Dilation. *J Am Coll Cardiol.* 25 2016;68(17):1838-47.
58. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol. avr* 2010;11(3):223-44.
59. Hagendorff A, Evangelista A, Fehske W, Schäfers H-J. Improvement in the Assessment of Aortic Valve and Aortic Aneurysm Repair by 3-Dimensional Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* nov 2019;12(11 Pt 1):2225-44.
60. Schneider U, Schäfers H-J. Aortic Root Remodeling. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg.* 1 sept 2018;23(3):102-20.
61. Schneider U, Aicher D, Miura Y, Schäfers H-J. Suture Annuloplasty in Aortic Valve Repair. *Ann Thorac Surg.* févr 2016;101(2):783-5.
62. Marom G, Haj-Ali R, Rosenfeld M, Schäfers HJ, Raanani E. Aortic root numeric model: annulus diameter prediction of effective height and coaptation in post-aortic valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* févr 2013;145(2):406-411.e1.
63. Starr A, Menashe V, Dotter C. Surgical correction of aortic insufficiency associated with ventricular septal defect. *Surg Gynecol Obstet.* juill 1960;111:71-6.
64. Spencer FC, Bahnson HT, Neill CA. The treatment of aortic regurgitation associated with a ventricular septal defect. *J Thorac Cardiovasc Surg.* févr 1962;43:222-33.
65. Trusler GA, Moes CA, Kidd BS. Repair of ventricular septal defect with aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg.* sept 1973;66(3):394-403.
66. Taylor WJ, Thrower WB, Black H, Harken DE. The surgical correction of aortic insufficiency by circumclusion. *J Thorac Surg.* févr 1958;35(2):192-205 passim.
67. Cabrol C, Cabrol A, Guiraudon G, Bertrand M. [Treatment of aortic insufficiency by means of aortic annuloplasty]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* sept 1966;59(9):1305-12.
68. Aicher D, Kunihara T, Abou Issa O, Brittner B, Gräber S, Schäfers H-J. Valve configuration determines long-term results after repair of the bicuspid aortic valve. *Circulation.* 18 janv 2011;123(2):178-85.
69. Durán CM, Alonso J, Gaite L, Alonso C, Cagigas JC, Marce L, et al. Long-term results of conservative repair of rheumatic aortic valve insufficiency. *Eur J Cardio-Thorac*

- Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 1988;2(4):217-23.
70. Cosgrove DM, Rosenkranz ER, Hendren WG, Bartlett JC, Stewart WJ. Valvuloplasty for aortic insufficiency. J Thorac Cardiovasc Surg. oct 1991;102(4):571-6; discussion 576-577.
71. Frater RW. Aortic valve insufficiency due to aortic dilatation: correction by sinus rim adjustment. Circulation. sept 1986;74(3 Pt 2):I136-142.
72. Langer F, Aicher D, Kissinger A, Wendler O, Lausberg H, Fries R, et al. Aortic valve repair using a differentiated surgical strategy. Circulation. 14 sept 2004;110(11 Suppl 1):II67-II73.
73. Swanson M, Clark RE. Dimensions and geometric relationships of the human aortic valve as a function of pressure. Circ Res. déc 1974;35(6):871-82.
74. Ehrlich T, de Kerchove L, Vojacek J, Boodhwani M, El-Hamamsy I, De Paulis R, et al. State-of-the art bicuspid aortic valve repair in 2020. Prog Cardiovasc Dis. août 2020;63(4):457-64.
75. Lansac E, Di Centa I, Sleilaty G, Crozat EA, Bouchot O, Hacini R, et al. An aortic ring: from physiologic reconstruction of the root to a standardized approach for aortic valve repair. J Thorac Cardiovasc Surg. déc 2010;140(6 Suppl):S28-35; discussion S45-51.
76. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. Circulation. févr 1994;89(2):635-41.
77. Gott VL, Greene PS, Alejo DE, Cameron DE, Naftel DC, Miller DC, et al. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. N Engl J Med. 29 avr 1999;340(17):1307-13.
78. Mookhoek A, Korteland NM, Arabkhani B, Centa ID, Lansac E, Bekkers JA, et al. Bentall Procedure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Thorac Surg. 1 mai 2016;101(5):1684-9.
79. Cameron DE, Alejo DE, Patel ND, Nwakanma LU, Weiss ES, Vricella LA, et al. Aortic root replacement in 372 Marfan patients: evolution of operative repair over 30 years. Ann Thorac Surg. mai 2009;87(5):1344-9; discussion 1349-1350.
80. Kvitting J-PE, Kari FA, Fischbein MP, Liang DH, Beraud A-S, Stephens EH, et al. David valve-sparing aortic root replacement: equivalent mid-term outcome for different valve types with or without connective tissue disorder. J Thorac Cardiovasc Surg. janv 2013;145(1):117-26, 127.e1-5; discussion 126-127.
81. Gott VL, Cameron DE, Alejo DE, Greene PS, Shake JG, Caparrelli DJ, et al. Aortic root replacement in 271 Marfan patients: a 24-year experience. Ann Thorac Surg. févr 2002;73(2):438-43.
82. Svensson LG, Blackstone EH, Alsalihi M, Batizy LH, Roselli EE, McCullough R, et al. Midterm results of David reimplantation in patients with connective tissue disorder. Ann

Thorac Surg. févr 2013;95(2):555-62.

83. Aicher D, Fries R, Rodionycheva S, Schmidt K, Langer F, Schäfers H-J. Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. janv 2010;37(1):127-32.
84. David TE, David CM, Manlhiot C, Colman J, Crean AM, Bradley T. Outcomes of Aortic Valve-Sparing Operations in Marfan Syndrome. J Am Coll Cardiol. 29 sept 2015;66(13):1445-53.
85. Price J, Magruder JT, Young A, Grimm JC, Patel ND, Alejo D, et al. Long-term outcomes of aortic root operations for Marfan syndrome: A comparison of Bentall versus aortic valve-sparing procedures. J Thorac Cardiovasc Surg. févr 2016;151(2):330-6.
86. Karck M, Kallenbach K, Hagl C, Rhein C, Leyh R, Haverich A. Aortic root surgery in Marfan syndrome: Comparison of aortic valve-sparing reimplantation versus composite grafting. J Thorac Cardiovasc Surg. févr 2004;127(2):391-8.
87. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, et al. 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. 6 avr 2010;121(13):e266-369.
88. Van Dyck M, Glineur D, de Kerchove L, El Khoury G. Complications after aortic valve repair and valve-sparing procedures. Ann Cardiothorac Surg. 28 janv 2013;2(1):130-9.
89. Knox WG. Aneurysm Occurring in a Femoral Artery Dacron Prosthesis Five and One-half Years After Insertion. Ann Surg. nov 1962;156(5):827-30.
90. May J. Multiple Aneurysms in Dacron Velour Graft. Arch Surg. 1 mars 1978;113(3):320.
91. Attia A, Giebels C, Karlova I, Hess A, Schäfers H-J. Graft Dilatation May Cause Secondary Regurgitation in Aortic Valve-Sparing Operations. Ann Thorac Surg. févr 2021;111(2):e97-9.
92. Yacoub MH, Aguib H, Gamrah MA, Shehata N, Nagy M, Donia M, et al. Aortic root dynamism, geometry, and function after the remodeling operation: Clinical relevance. J Thorac Cardiovasc Surg. sept 2018;156(3):951-962.e2.
93. Leyh RG, Schmidtke C, Sievers HH, Yacoub MH. Opening and closing characteristics of the aortic valve after different types of valve-preserving surgery. Circulation. 23 nov 1999;100(21):2153-60.
94. Chester AH, El-Hamamsy I, Butcher JT, Latif N, Bertazzo S, Yacoub MH. The living

- aortic valve: From molecules to function. *Glob Cardiol Sci Pract.* 29 janv 2014;2014(1):52-77.
95. Lansac E, Lim H-S, Shomura Y, Lim KH, Rice NT, Di Centa I, et al. Aortic valve opening and closure: the clover dynamics. *Ann Cardiothorac Surg.* mai 2019;8(3):351-61.
96. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA.* 19 avr 2000;283(15):2008-12.
97. De Paulis R, Scaffa R, Nardella S, Maselli D, Weltert L, Bertoldo F, et al. Use of the Valsalva graft and long-term follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg.* déc 2010;140(6 Suppl):S23-27; discussion S45-51.
98. Paulis RD. Mimicking mother nature: The Valsalva graft. *Aortic Valve.* :6.
99. David TE. Aortic Valve Sparing in Different Aortic Valve and Aortic Root Conditions. *J Am Coll Cardiol.* 09 2016;68(6):654-64.
100. Kunihara T, Aicher D, Rodionycheva S, Groesdonk H-V, Langer F, Sata F, et al. Preoperative aortic root geometry and postoperative cusp configuration primarily determine long-term outcome after valve-preserving aortic root repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* juin 2012;143(6):1389-95.
101. Kunihara T, Arimura S, Sata F, Giebels C, Schneider U, Schäfers H-J. Aortic annulus does not dilate over time after aortic root remodeling with or without annuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(3):885-894.e3.
102. Arabkhani B, Mookhoek A, Di Centa I, Lansac E, Bekkers JA, De Lind Van Wijngaarden R, et al. Reported Outcome After Valve-Sparing Aortic Root Replacement for Aortic Root Aneurysm: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg.* sept 2015;100(3):1126-31.
103. Halstead JC, Spielvogel D, Meier DM, Rinke S, Bodian C, Malekan R, et al. Composite aortic root replacement in acute type A dissection: time to rethink the indications? *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* avr 2005;27(4):626-32; discussion 632-633.
104. Piccardo A, Regesta T, Pansini S, Dell'Aquila AM, Concistrè G, Martinelli L, et al. Fate of the aortic valve after root reconstruction in type A aortic dissection: a 20-year follow up. *J Heart Valve Dis.* sept 2009;18(5):507-13.
105. Bekkers JA, Raap GB, Takkenberg JJM, Bogers AJJC. Acute type A aortic dissection: long-term results and reoperations. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* févr 2013;43(2):389-96.
106. Nakajima T, Kawazoe K, Kataoka T, Kin H, Kazui T, Okabayashi H, et al. Midterm results of aortic repair using a fabric neomedia and fibrin glue for type A acute aortic dissection. *Ann Thorac Surg.* mai 2007;83(5):1615-20.

107. Ehrlich T, Karliova I, Froede L, Giebels C, Kunihara T, Schäfers H-J. Aortic Root Remodeling in Acute Aortic Dissection. Thorac Cardiovasc Surg. 1 déc 2020;
108. Subramanian S, Leontyev S, Borger MA, Trommer C, Misfeld M, Mohr FW. Valve-sparing root reconstruction does not compromise survival in acute type A aortic dissection. Ann Thorac Surg. oct 2012;94(4):1230-4.
109. Beckmann E, Martens A, Alhadi FA, Ius F, Koigeldiyev N, Fleissner F, et al. Is Bentall Procedure Still the Gold Standard for Acute Aortic Dissection with Aortic Root Involvement? Thorac Cardiovasc Surg. mars 2016;64(2):116-23.
110. Leyh RG, Fischer S, Kallenbach K, Kofidis T, Pethig K, Harringer W, et al. High failure rate after valve-sparing aortic root replacement using the « remodeling technique » in acute type A aortic dissection. Circulation. 24 sept 2002;106(12 Suppl 1):I229-233.

## 7 Publikationen

### 7.1 Vortrag

Valve-sparing aortic root replacement in patients with Marfan syndrome. Referent: T. Ehrlich (Homburg). 47. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie. 17.02-20.02, 2018 in Leipzig.

### 7.2 Publikationen

Im Zug der Dissertation wurde folgend Artikel veröffentlicht:

1. Schneider U, **Ehrlich T**, Karlova I, Giebels C, Schäfers HJ. Valve-sparing aortic root replacement in patients with Marfan syndrome - the Homburg experience. Ann Cardiothorac Surg. 2017 Nov;6(6):697-703.

Weitere Publikationen :

1. Shalabi A, **Ehrlich T**, Schäfers HJ, Becker SL. Infective endocarditis caused by *Pseudomonas stutzeri* in a patient with Marfan syndrome: Case report and brief literature review. IDCases. 2017 Aug 2;10:22-25.
2. Schneider U, **Ehrlich T**, Karlova I, Giebels C, Schäfers HJ (2019) Re-Repair of the Bicuspid Aortic Valve, Structural Heart, 3:sup1, 214
3. Schneider U, Giebels C, Karlova I, **Ehrlich T**, Schäfers HJ (2019) Mid-term Results for Sinus Plication in Isolated Bicuspid Aortic Valve Repair, Structural Heart, 3:sup1, 21
4. Schneider U, Karlova I, Giebels C, **Ehrlich T**, Schäfers HJ (2019) Isolated Bicuspid Aortic Valve Repair in the Current Era - Annuloplasty Leads to Improved Mid-term Stability, Structural Heart, 3:sup1, 15
5. **Ehrlich T**, Matsushima S, Schneider U, Giebels C, Karlova I, Schäfers HJ. Papillary Fibroelastoma in the Left Ventricular Outflow Tract: An Unusual Location. Ann Thorac Surg. 2019 Sep;108(3):e201.
6. Schneider U, Karlova I, Giebels C, **Ehrlich T**, Schäfers HJ. Concepts and techniques of bicuspid aortic valve repair. J Vis Surg 2020;6:3.

7. Karllova I, Schneider U, **Ehrlich T**, Schäfers HJ. Results of Pericardial Patches in Tricuspid and Bicuspid Aortic Cusp Repair. *Ann Thorac Surg.* 2020 Mar ;109(3):728-735.
8. Igarashi T, Matsushima S, Shimizu A, **Ehrlich T**, Karllova I, Schäfers HJ. Bicuspidization and Annuloplasty Provide a Functioning Configuration to the Unicuspid Aortic Valve. *Ann Thorac Surg.* 2020 Jul ;110(1):111-119.
9. **Ehrlich T**, de Kerchove L, Vojacek J, Boodhwani M, El-Hamamsy I, De Paulis R, Lansac E, Bavaria JE, El Khoury G, Schäfers HJ. State-of-the art bicuspid aortic valve repair in 2020. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020 Jul-Aug;63(4):457-464.
10. Roth S, **Ehrlich T**, Schäfers HJ, Becker SL. Late-onset native valve endocarditis caused by *Corynebacterium kroppenstedtii*. *Int J Infect Dis.* 2020 Sep 15;101:1-3.
11. Karllova I, **Ehrlich T**, Matsushima S, Ewen S, Schäfers HJ. Mid-term durability of polytetrafluoroethylene patches in unicuspid aortic valve repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020 Oct 1;31(4):555-558.
12. **Ehrlich T**, Karllova I, Froede L, Giebels C, Kunihara T, Schäfers HJ. Aortic Root Remodeling in Acute Aortic Dissection. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Dec 1.
13. Federspiel J, **Ehrlich T**, Abeln K, Schäfers HJ, Aortic Annuloplasty:Subcommissural, Intraannular Suture Techniques, External and Internal Rings, JTCVS Techniques(2021)
14. Balint B, Federspiel JM, Schwab T, **Ehrlich T**, Ramsthaler F, Schäfers HJ. Aortic Regurgitation Is Associated With Ascending Aortic Remodeling in the Nondilated Aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021 Mar;41(3):1179-1190.
15. **Ehrlich T**, Federspiel JM, Bohle RM, Schäfers HJ. Severe aortic wall degeneration after aortic wrapping. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021 Jan 29:ezab036.
16. Abeln KB, **Ehrlich T**, Hess A, Schäfers HJ. Valve-sparing procedure for a dilated pulmonary autograft. *Ann Cardiothoracic Surg* 2021.

## **8 Danksagung**

Nun möchte ich mich an dieser Stelle für die vielfältige Hilfe und Unterstützung herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Chef und Mentor, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schäfers. Ich möchte mich bedanken für die hervorragende Betreuung und Unterstützung. Für Zeit, Geduld, Rat und kritische Anregungen möchte ich mich ganz besonders bedanken. Bei der Realisierung des Projekts und Dissertation ging seine Unterstützung weit über das zu erwartende Maß hinaus, nicht zuletzt in der Vorbereitung von meinem Vortrag. Die zahlreichen Gespräche, auf allen Ebenen, werden mir immer in Erinnerung bleiben. Ebenso nutze ich diese Stelle, um mich zu bedanken für die exzellente Ausbildung und Unterstützung im Alltag in der Klinik für meine Facharztausbildung.

Außerdem möchte ich mich bei Dr. med. Ulrich Schneider bedanken, der mich bei dieser Arbeit begleitet hat.

Bei all meinen Kollegen, die mich jetzt seit mehreren Jahren begleiten und im Alltag auch unterstützten möchte ich mich bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie, insbesondere meiner Eltern, für die Unterstützung meines Medizinstudiums danken. Bei meiner Frau, die von Anfang meines Medizinstudiums und auch vorher auf meiner Seite steht, möchte ich mich ganz herzliche bedanken. Meiner Tochter Paola, die mir die positive Energie und Kraft gibt, möchte ich diese Dissertation widmen.

