

Aus der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. Hans-Joachim Schäfers

Langzeit-Überleben nach Ersatz versus Rekonstruktion der
bikuspiden Aortenklappe

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES 2021

vorgelegt von: Benedict Wallrich

geb. am: 19.04.1991 in Saarburg

Tag der Promotion: 10.01.2022

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schäfers

Univ. Prof. Dr. med. Bruno Scheller-Clever

Inhalt

1	Zusammenfassung	5
1.1	Deutsche Zusammenfassung	5
1.2	Summary	7
2	Einleitung mit Fragestellung	9
2.1	Einführung Aortenklappenvitien	9
2.1.1	Epidemiologie	9
2.1.2	Ätiologie	9
2.1.3	Natürlicher Verlauf	11
2.2	Therapie	11
2.2.1	Medikamentöse Therapie	11
2.2.2	Chirurgische Therapie	12
2.3	Fragestellung	16
3	Material und Methodik	17
3.1	Patientenpopulation	17
3.2	Anästhesiologisches Vorgehen	19
3.3	Operationstechnik	19
3.3.1	Aortenklappenrekonstruktion	19
3.3.2	Aortenklappenersatz	20
3.4	Follow-up	20
3.5	Erhobene Parameter	21
3.6	Statistik	21
4	Ergebnisse	24
4.1	Intraoperative Parameter	24
4.2	Frühsterblichkeit (30-Tage-Mortalität)	24
4.3	Schrittmacherimplantation	25
4.4	Spätergebnis	25
4.4.1	Überleben	25
4.4.2	Klappenassoziierte Komplikationen	29
5	Diskussion	35
5.1	Historische Entwicklung der Rekonstruktionschirurgie	35
5.2	Wahl des Behandlungsverfahrens	38
5.2.1	Ross-Operation	39
5.2.2	Mechanischer Aortenklappenersatz	39
5.2.3	Biologischer Aortenklappenersatz	39
5.2.4	Rekonstruktion	39

5.3	Diskussion Ergebnis.....	40
5.3.1	Aortenklappenrekonstruktion	40
5.3.2	Aortenklappenersatz	40
5.3.3	Aortenklappenrekonstruktion verglichen mit Aortenklappenersatz.....	41
5.4	Diskussion der Methoden	42
5.5	Limitationen	43
5.6	Fazit	44
6	Literaturverzeichnis	45
7	Publikationen	50
8	Danksagung.....	50
9	Lebenslauf	51

Abkürzungsverzeichnis

A

AKE	Aortenklappenersatz
ACB	aortokoronarer Bypass
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKR	Aortenklappenrekonstruktion
AN	Anulus bzw. aortoventrikulärer Übergang
AS	Aortenklappenstenose
AV-Block	Atrioventrikulärer Block

E

eH	Effektive Höhe
----	----------------

H

HLM	Herz-Lungen-Maschine
HR	Hazard Ratio

K

KI	Konfidenzintervall
----	--------------------

L

LH	Klappenhöhe
----	-------------

M

MKR	Mitralklappenrekonstruktion
-----	-----------------------------

O

OP	Operation
----	-----------

S

sdHR	subdistribution Hazard Ratio
SE	Standardfehler
STJ	sinutubulärer Übergang
subHF	subdistribution hazard funktion

T

TKR	Trikuspidalklappenrekonstruktion
-----	----------------------------------

W

Wald	Wald-Score
------	------------

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund

Klappenerhaltende Verfahren finden zunehmend Anwendung in der Herzchirurgie, mit dem Wissen um vorteilhafte Effekte durch den Erhalt des körpereigenen Gewebes im Hinblick auf das Auftreten von klappenassoziierten Komplikationen. Die Rekonstruktion der bikuspiden Aortenklappe bietet sich an, da 1-2% der Bevölkerung von dieser Fehlanlage betroffen sind und bis zu 60% von diesen bereits in jungen Jahren eine Aortenpathologie entwickeln. Untersucht wird, ob die Aortenklappenrekonstruktion im Vergleich zum Aortenklappenersatz bessere Ergebnisse bezüglich des Langzeitüberlebens und der klappenassoziierten Komplikationen liefern kann.

Methodik

Mithilfe der Klinikdatenbank wurden alle Patienten (n=3740), welche einen Aortenklappeneingriff im Zeitraum von 01.01.2001 bis 31.12.2010 erhielten, retrospektiv identifiziert. Die operative Behandlung der Aortenklappenerkrankung erfolgte nach damals geltenden Leitlinien[7] in der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie am Uniklinikum des Saarlandes.

Aus diesem Kollektiv wurden alle Patienten mit unikuspider und trikuspider Aortenmorphologie ausgeschlossen, sodass 1077 Patienten mit bikuspiden Aortenklappen verblieben. Davon erhielten 439 Patienten eine Rekonstruktion und 638 Patienten einen Ersatz.

425 Patienten nach Rekonstruktion, mit einem mittleren Alter von $48 \pm 13,6$ Jahren, erfüllten die Einschlusskriterien. Diese wurden mit 590 eingeschlossenen Patienten, mit einem mittleren Alter von $65 \pm 9,9$ Jahren, nach Durchführung eines Klappenersatzes verglichen. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv, wobei die Vollständigkeit des Follow-up bei 94,7% lag, mit einer mittleren Beobachtungsdauer von $65,8 \pm 2$ Monaten bzw. $92,6 \pm 2$ Monaten.

Ergebnisse

In der Studiengruppe war das Alter und der EuroSCORE signifikant niedriger ($p < 0,001$), die Aortenklappeninsuffizienz mit 98,4% Anteil an der OP-Indikation signifikant größer ($p < 0,001$) als in der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe verteilte sich die OP-Indikation auf 59,5% Aortenklappenstenose, 4,4% Aortenklappeninsuffizienz und 36,1% kombiniertes Vitium. Zusätzlich fanden in der Studiengruppe signifikant weniger aortokoronare Bypässe und Schrittmacherimplantationen statt ($p < 0,001$).

Für die Studiengruppe bzw. Kontrollgruppe betrug die Frühsterblichkeit 0,9% (n=4) bzw. 3,4% (n=20). Eine Schrittmacherimplantation wurde bei 0% bzw. 3,7% (n=22) der Patienten durchgeführt. Das 10-Jahres-Überleben war mit 94% bzw. 71,5% signifikant besser in der Studiengruppe. Die Hazard Ratio im Vergleich Klappenersatz gegenüber Klappenrekonstruktion für das Versterben betrug 5,2. Nach Adjustierung für die Störgrößen Alter, Durchführung eines aortokoronaren Bypasses und EuroSCORE sank die Hazard Ratio auf 2,1. Damit war das Risiko zu versterben nach Klappenersatz 2,1fach höher als nach Rekonstruktion. Klappenassoziierte Komplikationen waren bis auf die Reoperationsrate in der Studiengruppe signifikant niedriger. Die kumulativen Inzidenzen nach 10 Jahren für die Studiengruppe respektive Kontrollgruppe betragen für Reoperationen 29% bzw. 5% ($p<0,001$), für Endokarditis 0,34% bzw. 4,8% ($p<0,05$), für thromboembolische Ereignisse 0% bzw. 6,3% ($p<0,001$), für Blutung 0% bzw. 3,2% ($p<0,001$) und für den kardialen Tod 3,1% bzw. 7,3% ($p<0,05$).

Fazit

Die Aortenklappenrekonstruktion der bikuspiden Aortenklappe ist im Hinblick auf das Überleben und die klappenassoziierten Komplikationen auf Kosten einer erhöhten Reoperationsrate dem Aortenklappenersatz überlegen. Das Rekonstruktionsverfahren ist ein sicheres Verfahren mit geringer Frühsterblichkeit.

1.2 Summary

Long-term survival after replacement versus repair of the bicuspid aortic valve

Background

Valve preserving procedures are more frequently used in cardiac surgery, due to the beneficial effects of preserving autologous tissue concerning the occurrence of valve related complications. Repair of the bicuspid aortic valve seems offering, as 1-2% of the population is suffering from this malformation. Up to 60% of those with a bicuspid aortic valve develop an aortic pathology in early years. In this study, it is examined whether the aortic repair is superior to aortic valve replacement referring to long-term survival and valve associated complications.

Methods

Using our clinic database, patients (n=3740), who received operation of aortic valve between 01.01.2001 and 31.12.2010, were identified retrospectively. Operative procedure was performed in the clinic of thorax- and heart-vascular surgery at the university hospital in Homburg with at that time current guidelines[7].

All patients from that collective with unicuspid and tricuspid aortic morphology were excluded, remaining 1077 patients with bicuspid aortic valve. Thereof 439 patients received aortic valve reconstruction and 638 received aortic valve replacement.

425 patients after reconstruction, with a mean age of $48 \pm 13,6$ years, fulfilled inclusion criteria. These were compared with 590 included patients, with a mean age of $65 \pm 9,9$ years, after aortic valve replacement. Data were collected retrospectively with 94,7% completeness of follow-up. The mean follow-up was $65,8 \pm 2$ months for the study group respective $92,6 \pm 2$ for the control group.

Results

Age and EuroSCORE were significant lower in the study group ($p < 0,001$), whereas the proportion of aortic regurgitation as indication for surgery with 98,4% was significantly higher than for the control group ($p < 0,001$). Indication for surgery in the control group was divided in 59,5% due to aortic stenosis, 4,4% for aortic insufficiency and 36,1% by reason of combined vitium. Additionally, there were significantly less aortocoronary bypasses and implantation of pacemaker in the study group ($p < 0,001$).

For the study group respective the control group, early mortality was 0,9% (n=4) versus 3,4% (n=20). Pacemaker were implanted in 0% versus 3,7% (n=22) of the patients. 10-years survival was significantly better for the study group with 94% versus 71,5%. The hazard ratio for death comparing valve replacement with valve reconstruction is 5,2. After adjusting for confounding

variables age, concomitant aortocoronary bypass and EuroSCORE, hazard ratio declined to 2,1. Thus the risk of dying was 2,1 times higher after valve replacement compared to valve repair. Valve associated complications – except the rate of reoperation – were significant lower in the study group. The cumulative incidence after 10 years for repair versus replacement were 29% versus 5% ($p<0,001$) for reoperation, 0,34% versus 4,8% ($p<0,05$) for endocarditis, 0% versus 6,3% ($p<0,001$) for thromboembolism, 0% versus 3,2% ($p<0,001$) for bleeding and 3,1% versus 7,3% ($p<0,05$) for cardiac death.

Conclusion

Aortic valve repair of a bicuspid aortic valve is superior to replacement regarding survival and valve related complications at the cost of higher rates of reoperation. Reconstruction is a safe procedure with a low early mortality.

2 Einleitung mit Fragestellung

2.1 Einführung Aortenklappenvitien

2.1.1 Epidemiologie

Herzklappenvitien spielen in den westlichen Industrienationen eine bedeutende Rolle im Hinblick auf Morbidität und Mortalität. Den größten Anteil der Erkrankungen haben die Klappen des linken Herzens, wobei die Aortenklappenvitien mit 44,3% der Herzklappenvitien deutlich überwiegen.[32]

Die Prävalenz der Herzklappenerkrankungen in der westlichen Bevölkerung liegt bei ca. 2,5%. Die Häufigkeit der Erkrankung erhöht sich mit zunehmendem Alter: 0,3% bei 18- bis 44-Jährigen und 11,7% bei Menschen älter als 75 Jahre.[72]

2016 gab es in Deutschland 96.106 vollstationäre Behandlungen aufgrund von Herzklappenerkrankungen mit einer Hospitalisationsrate von 117,0/100.000 Einwohner, wobei die Aortenklappe für etwa 2/3 aller Fälle verantwortlich war.[30]

2.1.2 Ätiologie

2.1.2.1 Aortenklappenstenose

Bei Aortenklappenstenosen können kongenitale von erworbenen Stenosen unterschieden werden. Die angeborenen Vitien entstehen aufgrund von Anlagefehlern der normalerweise trikuspiden Aortenklappen mit einer veränderten Anzahl der Taschenklappen von unikuspid, bikuspid, trikuspid bis quadrikuspid. Durch die veränderte Morphologie entsteht häufig ein turbulenter Blutstrom, welcher Fibrosierung und Kalzifikation fördert. Die unikuspide Anlage ist bereits meist im Kleinkindesalter letal. Die bikuspide Anlage ist die häufigste angeborene Fehlanlage mit einer Prävalenz von 2% in der Gesamtbevölkerung.[9] Über eine Veränderung der Taschenklappen bis zum jungen Erwachsenenalter besteht ein hohes Risiko einer Aortenklappenstenose. Bei Patienten im mittleren Alter ist die bikuspide Aortenklappe der häufigste Grund einer Aortenklappenstenose.[52]

Die erworbene Aortenklappenstenose entsteht überwiegend auf Basis degenerativer, kalzifizierender Prozesse und tritt deshalb meist bei älteren Menschen auf mit einem Anteil von 81,9% aller Aortenklappenstenosen. Bei der Degeneration findet ein Prozess über die Klappensklerose mit Verdickung der Klappe, Einbau von Kalziumknötchen und Gefäßneubildung bis hin zur Kalzifizierung der Taschensegel statt.[55]

Durch die konsequente antiinfektive Behandlung von Streptokokkeninfekten hat die rheumatische Entstehung einer Stenose in den Industrienationen weitestgehend an

Bedeutung verloren. Die zunehmende Migration bedingt jedoch ein erneutes Aufleben dieses Krankheitsbildes. 2015 migrierten eine Millionen Menschen nach Deutschland, meist aus medizinisch schlecht versorgten Staaten mit Prävalenzen des rheumatischen Fiebers von bis zu 18,6/1000.[20]

2.1.2.2 Aortenklappeninsuffizienz

Die Aortenklappeninsuffizienz entsteht durch den Funktionsverlust des Aortenklappenapparates, der zu einem inadäquaten Verschluss der Aortenklappentaschen führt. Dies geschieht bei Erkrankung der Aortenklappen selbst, einer aneurysmatischen Veränderung der Aorta mit Dilatation der Aortenwurzel, des Aortenannulus und der Aorta ascendens oder einer Kombination aller Veränderungen.

Zu unterscheiden ist die akute von der chronischen Erkrankung. Ursächlich für die akute Erkrankung sind die akute Endokarditis, die traumatische Verletzung oder die akute Aortendissektion.

Die chronische Aortenklappeninsuffizienz hingegen entsteht durch infektiöse Endokarditis, altersbedingte Aortendilatation, myxomatöse Klappendegeneration und kongenitale Klappenfehlbildung, wobei die bikuspidale Klappenanlage überwiegt. Eine Degeneration der Aortenklappe ist für bis zu zwei Drittel der Aortenklappeninsuffizienzen in den westlichen Staaten verantwortlich.[25]

2.1.2.3 Kombiniertes Vitium

Ein gemeinsames Auftreten von Insuffizienz und Stenose im Sinne eines kombinierten Vitiums ist möglich. Ursächlich für die Entstehung ist entweder ein degeneratives oder rheumatisches Geschehen.

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen des kombinierten Vitiums ist vergleichbar mit dem der reinen Aortenklappenstenose. Im klinischen Alltag wird die Therapieentscheidung in Abhängigkeit vom Schweregrad der Stenosen getroffen. Aus diesem Grund werden die kombinierten Vitien folgend bei den Aortenklappenstenosen abgehandelt.[3]

Zusammenfassend ist die bikuspidale Anlage der Aortenklappe mit einer Inzidenz von ca. 2% als sehr häufig in der Bevölkerung vorkommend zu bewerten. Bei 50% der Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose liegt eine bikuspidale Klappe vor.[73]

Eine Aortenklappeninsuffizienz tritt dagegen bei bis zu 40% der Patienten mit bikuspidaler Klappenanlage auf, eine Wurzeldilatation ist typisch. Außerdem entsteht bei bis zu 30% der

bikuspiden Klappen eine Endokarditis und das Risiko einer Aortendissektion ist neunfach erhöht.[73]

2.1.3 Natürlicher Verlauf

2.1.3.1 Aortenklappenstenose

Der Verlauf der Erkrankung ist in erster Linie vom Schweregrad abhängig. Mit zunehmender Stenose kommt es zu einer Progression der kardialen Myopathie. Während bei milder Aortenklappenstenose die Progressionsrate in den ersten 10 Jahren nach Erstdiagnose bei lediglich ca. 10% liegt, beträgt das mittlere 5-Jahres-Überleben bei hochgradiger Stenose 20%. Mehr als die Hälfte der Tode treten als plötzlicher Herztod innerhalb weniger Stunden nach Auftreten neuer Symptome auf.[35]

Das Auftreten von Symptomen wie Dyspnoe, Synkope und Angina pectoris ist mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert.[35] Das Alter des Symptombeginns ist abhängig von der Ätiologie. Durchschnittlich beträgt dies 48 Jahre bei bikuspiden Aortenklappen, 66 Jahre bei degenerativer Genese und 39 Jahre bei rheumatischer Stenose.[31]

2.1.3.2 Aortenklappeninsuffizienz

Die Aortenklappeninsuffizienz entwickelt sich meist langsam mit einer langen Phase der asymptomatischen Kompensation. Wenn die Kompensationsmechanismen ausgereizt sind, entsteht über die ventrikuläre Dilatation eine systolische Dysfunktion, die in einer möglichen Herzinsuffizienz endet.

Die Prognose ist abhängig vom Schweregrad der Insuffizienz. Bei mittlerer bis schwerer Klappeninsuffizienz beträgt die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Herzinsuffizienz 47% und die 10-Jahres-Mortalität 34% unter konservativer Therapie. Die Anwesenheit von Symptomen und einer Ejektionsfraktion kleiner als 50% verringert die Überlebenschancen deutlich. Patienten mit einer NYHA Klasse 3-4 haben ein 3-Jahres-Überleben von 28%.[19]

Die akute Insuffizienz auf Basis einer Endokarditis ist ohne Behandlung letal.

2.2 Therapie

2.2.1 Medikamentöse Therapie

In Anbetracht der Prognose der Aortenklappenvitien ist eine Therapie dieser Erkrankung notwendig. Für die Aortenstenose und das kombinierte Vitium gibt es bislang noch keine wirksame medikamentöse Therapie und der Aortenklappenersatz stellt die einzig wirksame Therapie dar.[7][24]

Für die Aorteninsuffizienz konnte in einer placebokontrollierten Studie gezeigt werden, dass eine medikamentöse Behandlung die operative Behandlung nicht verhindern oder verzögern konnte und keinen Einfluss auf hämodynamische Parameter des Herzens hatte.[53]

2.2.2 Chirurgische Therapie

2.2.2.1 Aortenklappenersatz

Die Behandlung der Aortenklappenvitien resultieren, aufgrund fehlender konservativer Behandlungsmöglichkeiten, in einer Intervention oder Operation. Historisch entwickelte sich der Herzklappenersatz in der Herzklappenchirurgie zu einem Routineverfahren, während die Herzklappenrekonstruktion vergleichsweise wenig praktiziert wurde.[48] Von 1269 Patienten mit Intervention an der Aortenklappe aus dem Jahr 2001 des Euro Heart Survey erhielten 99% einen Aortenklappenersatz.[32]

Indiziert ist die operative Behandlung besonders bei Patienten mit schwerer symptomatischer Stenose. Hier führt eine frühe Therapie zu einer drastischen Verbesserung der Überlebenschancen. Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion erfahren eine Optimierung der Ejektionsfraktion und haben eine höhere Überlebenschancen als medikamentös Behandelte.[71]

Bei der Wahl des Zeitpunktes zur elektiven Sanierung ist gründlich zwischen dem kumulativen Risiko einer implantierten Herzklappe über die erwartete Lebenszeit des Patienten und dem operativen Risiko – welches in der Frühphase geringer ist – abzuwägen.[40]

Der Herzklappenersatz erfolgt in Allgemeinanästhesie mit kardioplegischem Herzstillstand und Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine.

2.2.2.1.1 Mechanischer Aortenklappenersatz

Mechanische Aortenklappen haben aufgrund ihres Materials keine strukturelle Degeneration zur Folge.[28] Eine Reoperation wird nur im Falle von paravalvulären Lecks, Klappenthrombose und von Klappenendokarditis erforderlich. Die Reoperationsrate liegt bei ca. 1% pro Jahr.[28][36]

Der langen Haltbarkeit der Klappe steht jedoch das lebenslang erhöhte Risiko klappenassoziierter Komplikationen gegenüber. Besonders schwerwiegend sind hierbei die Risiken für Thromboembolien und Blutungen. Das körperfremde Material der Aortenklappe hat ein erhöhtes Thromboembolie-Risiko von 0,9% pro Jahr zur Folge, während die notwendige lebenslange Antikoagulation mit ihrerseits erhöhter Blutungskomplikation von 0,85% pro Jahr einhergeht.[37]

Das Risiko für eine Endokarditis liegt bei 0,41%^[37] bis 0,8%^[27] pro Patientenjahr.

Die anatomische Nähe der Aortenklappe zum His-Bündel birgt die Gefahr einer Verletzung der Leitungsbahn mit Bedarf einer Schrittmacherimplantation bei 3,53%^[37] bis 5%^[57] der Eingriffe.

Die mechanischen Klappen haben Komplikationen zur Folge, welche die Sterblichkeit gegenüber der Normalbevölkerung erhöhen. Die Übersterblichkeit zehn Jahre nach Operation liegt bei 15,3%.^[41] Diese klappenassoziierte Letalität reduziert die Lebenserwartung von Patienten in ihren 40er Jahren um bis zu 50%.^[43]

Die 30-Tages-Mortalität liegt bei 2,3%^[36] bis 3,15%^[37] und das 10-Jahres-Überleben bei 76,8%^[17] bis 84%^[36]. Die 10-Jahres-Freiheit von Thromboembolie und Blutung liegt bei 89%.^[36]

2.2.2.1.2 Biologischer Aortenklappenersatz

Der biologische Klappenersatz wird analog zum mechanischen Ersatz durchgeführt.

Biologische Aortenklappen bedürfen aufgrund ihres Materials keiner lebenslangen Antikoagulation, sind jedoch über die Zeit einer Klappendegeneration ausgesetzt, sodass eine Reoperation notwendig wird. Diese Degeneration ist altersabhängig und bei jüngeren Patienten deutlich stärker ausgeprägt. Die 18-Jahres-Freiheit von Klappendegeneration bei 61- bis 70-Jährigen liegt bei 86,4%, bei Patienten im Alter von über 70 Jahren bei 98,2%.^[33]

Indiziert sind biologische Klappen bei älteren Patienten mit geringer Wahrscheinlichkeit einer Klappendegeneration und bei Patienten mit Kontraindikationen für eine lebenslange Antikoagulation, z.B. bei Frauen mit Kinderwunsch.

Eine Verletzung der elektrischen Leitungsbahn ist durch den Klappenersatz möglich, mit einem operativen Risiko der Schrittmacherindikation von 2%.^[57]

Die 30-Tage-Mortalität liegt bei 3,3%. Eine Reintervention ist mit 1,82%/Jahr notwendig. Eine Klappenendokarditis tritt mit 0,48%/Jahr, Thromboembolie mit 0,53%/Jahr und Blutungen mit 0,22%/Jahr auf.^[23] Eine 10-Jahres-Freiheit von einer Klappendegeneration liegt bei 81%^[57] bis 89,4%^[23], von thromboembolischen Ereignissen bei 94%^[57] und von Blutungen 98%^[57].

Das 10-Jahres-Überleben beträgt 74,7%^[17] bis 77%^[57] mit einer Übersterblichkeit von 11,5%^[51] gegenüber der Normalbevölkerung.

2.2.2.1.3 Ross-Operation

Die Ross-Operation bezeichnet den Ersatz der Aortenklappe mittels pulmonalem Autograft und wurde 1960 von Donald Ross eingeführt. Sie ist der einzige Ersatz mit lebendem Klappengewebe. Bei Kindern und jungen Erwachsenen hat dieser Eingriff durch bessere hämodynamische Eigenschaften, geringes Endokarditis-Risiko, niedrige Thrombogenität ohne Bedarf einer Antikoagulation und einer Größenanpassung mit dem Wachstum des Patienten, zahlreiche Vorteile gegenüber anderen Klappenersatzoptionen. Dem gegenüber steht jedoch die Komplexität des Eingriffes und die Exposition einer Degeneration sowohl des Autografts in Aortenposition und des Klappenersatzes als Allograft im rechtsventrikulärem Ausflusstrakt mit zeitlicher Klappenverschlechterung und Bedarf einer Reintervention.[22]

Die Lebenserwartung nach erfolgtem Eingriff von Patienten mit Ross-Operation ist ähnlich wie die der Normalbevölkerung.[43][22]

Die 30-Tage-Mortalität beträgt 2,87% und die Langzeitmortalität liegt bei 0,5%/Jahr. Das Risiko einer Reintervention liegt bei 1,1%/Jahr für das Autograft und 0,91%/Jahr für die Klappe im rechten Ausflusstraktes. Insgesamt ist die Wahrscheinlichkeit einer Reintervention mit 1,84%/Jahr geringer als die Summe für beide Klappenpositionen, da einige Eingriffe simultan durchgeführt werden.[22]

Langzeitr Risiken treten mit einer folgenden Wahrscheinlichkeit auf: Endokarditis 0,29%/Jahr, Thromboembolie 0,16%/Jahr, Klappenthrombose 0,06%/Jahr, Blutung 0,09%/Jahr, Schrittmacherimplantation 0,3%/Jahr. Die 10-Jahres-Mortalität liegt bei 6,1%.[22]

2.2.2.2 Aortenklappenrekonstruktion

Nach Erfolgen in der Mitralklappenrekonstruktion[12] wurde mit der Rekonstruktion von Aortenklappen in US-amerikanischen Herzzentren bereits in den frühen 1960er Jahren begonnen.[70] Dabei zeigte sich, dass die Aortenklappe eine funktionelle Einheit aus Klappentaschen und Aortenwurzel bildet und eine Normalisierung dieser zu einer kompetenten Klappenfunktion führt.[69] Seit den 2000er Jahren wurde in geometrischen und funktionellen Analysen der Aortenklappe die Wichtigkeit einer korrekten Interpretation der Geometrie für eine erfolgreiche Operation erkannt:

Abhängig von der Anzahl normal hoher Kommissuren wird die Morphologie der Aortenklappe definiert. Unikuspide Klappen haben eine, bikuspidale zwei und trikuspidale drei normalhohe Kommissuren.

Durch die Analyse fehlgeschlagener Aortenklappenrekonstruktionen konnten Konfigurationsparameter entwickelt werden, welche die Klappenfunktion objektivieren.[60]

Das erste Maß ist die Effektive Höhe (Höhe zwischen der freien Klappenebenen und dem basalen Ring während der Diastole), die auch echokardiographisch bestimmt werden kann. Die Effektive Höhe korreliert stark mit der Größe der Aortenwurzel und des Patienten und ist ein relatives Maß für die Menge an Klappengewebe.

Das zweite Maß ist die Geometrische Höhe (Länge des Klappengewebes vom Ansatz bis zum freien Rand der Tasche) als Indikator für Restriktionen.[62] Bei Klappenmorphologien restriktiver Genese waren in klinischen Studien Rekonstruktionen nur teilweise möglich und hatten eine schlechte Haltbarkeit.[45]

Dilatation sowohl des Annulus als auch der sinutubulären Verbindung gehen mit einer höheren Rate an Reoperationen einher. Eine Reduktion mittels Nahtannuloplastie oder der Ersatz der Aorta ascendens können das operative Ergebnis verbessern.[48]

Schneider et al. untersuchten ein Patientenkollektiv von 1024 Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe, bei welchen eine Aortenklappenrekonstruktion zwischen 1995 und 2018 durchgeführt wurde. Herausragend war die Feststellung, dass Patienten mit einem anatomischem Rekonstruktionskonzept eine geringere Reoperationsrate hatten als Patienten mit einer Rekonstruktion vor dieser Konzeptentwicklung. Die 10-Jahres-Inzidenz einer Reoperation lag bei 8,8% bzw. 24,6%.[67]

Als Ergebnis bislang durchgeführter Operationen ergibt sich eine 30-Tage-Mortalität von 0,8%[54] bis 3,4%[1]. Das Risiko einer Schrittmacherindikation scheint nicht relevant zu sein.[34]

Zum 10-Jahres-Zeitpunkt lag die Freiheit von klappenassoziierten Toden bei 90%[54], die von klappenassoziierten Komplikationen bei 88%[1], die von Reoperationen bei 81%[54] bis 86%[1] und das Überleben bei 81%[54] bis 90%[78]. Pro Jahr liegt das Risiko für Thromboembolie bei 0,2%[54] bis 1,1%[8], für Blutungen bei 0,23%[54] und für Klappenendokarditis bei 0,16%[54] bis 0,19%[8].

2.3 Fragestellung

Bislang gibt es zwei Studien, welche das Überleben von Patienten nach Aortenklappenrekonstruktion mit Patienten nach Aortenklappenersatz vergleichen. Daten zu klappenassoziierten Komplikationen sind ebenfalls kaum vorhanden.

Wang-Kin hat retrospektiv 2644 Patienten mit trikuspidaler Aortenklappenmorphologie nach durchgeführter Operation in Bezug auf Rekonstruktion und Ersatz verglichen. Zum einen war nach Rekonstruktion die 30-Tage-Mortalität signifikant niedriger, zum anderen war die Gesamtmortalität mit 35,7% gegenüber 48,3% klinisch relevant, jedoch nicht signifikant geringer.[76]

De Meester hat bei einem kleinen Studienkollektiv von 88 Patienten mit hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz nachgewiesen, dass das 9-Jahres-Überleben von Patienten mit Rekonstruktion (87%) signifikant und klinisch relevant besser gegenüber dem Klappenersatz (60%) ist. Um eine ausreichende Vergleichbarkeit der Patienten zu erreichen, wurden je 44 Patienten im Hinblick auf Alter, NYHA-Klassifikation, Vorliegen einer bikuspiden Aortenklappe, Ejektionsfraktion und dem Mechanismus der Aortenklappeninsuffizienz gematcht. Die Verlaufskontrolle betrug 6,8 +/- 4,7 Jahre. Die Freiheit von kardiovaskulären Events ist in der Rekonstruktionsgruppe geringer, jedoch nicht statistisch signifikant.[16]

Da die Morphologie das operative Vorgehen, die Rekonstruierbarkeit und das Ergebnis bestimmt, ist ein gut definiertes Patientenkollektiv wünschenswert. Die bikuspidale Aortenklappe ist vom Verlauf her am besten dokumentiert und bietet sich für weitere Untersuchungen an.[67]

Am Uniklinikum des Saarlandes werden seit 25 Jahren Aortenklappenrekonstruktionen mit hoher Fallzahl durchgeführt. Folgend soll eine Untersuchung am eigenen Patientenkollektiv mit vorgegebener Klappenmorphologie durchgeführt werden, um das Ergebnis von de Meester mit besser definierter Klappenmorphologie zu reproduzieren:

- 1) Gibt es einen Unterschied bezogen auf die Frühsterblichkeit im Vergleich von Aortenklappenrekonstruktion und Aortenklappenersatz bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe?
- 2) Gibt es einen Unterschied bezüglich der Schrittmacherimplantation?
- 3) Hat die Aortenklappenrekonstruktion einen Vorteil im Hinblick auf das Langzeitüberleben?

3 Material und Methodik

3.1 Patientenpopulation

Mithilfe der Klinikdatenbank wurden alle Patienten, welche einen Aortenklappeneingriff im Zeitraum von 01.01.2001 bis 31.12.2010 erhielten, mit n= 3740 retrospektiv identifiziert. Die operative Behandlung der Aortenklappenerkrankung erfolgte nach damals geltenden Leitlinien[7] in der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie am Uniklinikum des Saarlandes.

Aus diesem Kollektiv wurden alle Patienten mit unikuspider und trikuspider Aortenmorphologie ausgeschlossen, sodass 1077 (439 mit Rekonstruktion und 638 mit Ersatz) Patienten mit bikuspiden Aortenklappen verblieben. Von diesen Eingriffen wurden elektive Operationen volljähriger Patienten ausgewählt, wobei Notfalleingriffe und die akute Endokarditis als Operationsindikation zum Ausschluss führten. Die endgültige Größe der Untersuchungsgruppe liegt bei 1015 Patienten (Abbildung 1).

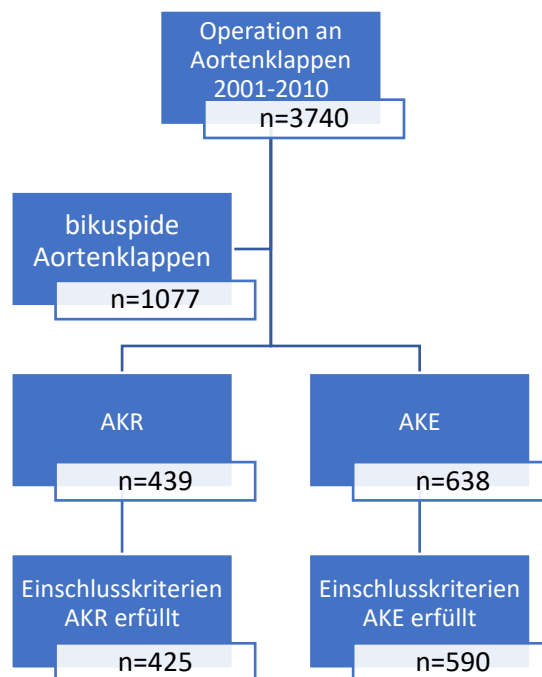


Abbildung 1: Flussdiagramm Patientenpopulation

Um einen Vergleich durchführen zu können, wurde das Kollektiv in zwei Gruppen abhängig von der Operationstechnik aufgeteilt, mit n=425 nach Aortenklappenrekonstruktion als Studiengruppe und mit n=590 nach Aortenklappenersatz als Vergleichsgruppe.

Das mittlere Patientenalter der Studiengruppe betrug $48 \pm 13,6$ Jahre (Abbildung 2). 367 (86,4%) Patienten waren männlich. Die Indikation für die Rekonstruktion war in 98,4% der Fälle eine Aortenklappeninsuffizienz und in 1,6% der Fälle ein kombiniertes Vitium. Der

mittlere EuroSCORE betrug $5,2 \pm 4,4$. Zusätzliche kardiale Eingriffe wurden bei 280 (65,9%) Patienten durchgeführt, wobei 259 (60,9%) einen Ersatz der Aorta ascendens und 27 (6,4%) einen aortokoronaren Bypass erhielten (Tabelle 2).

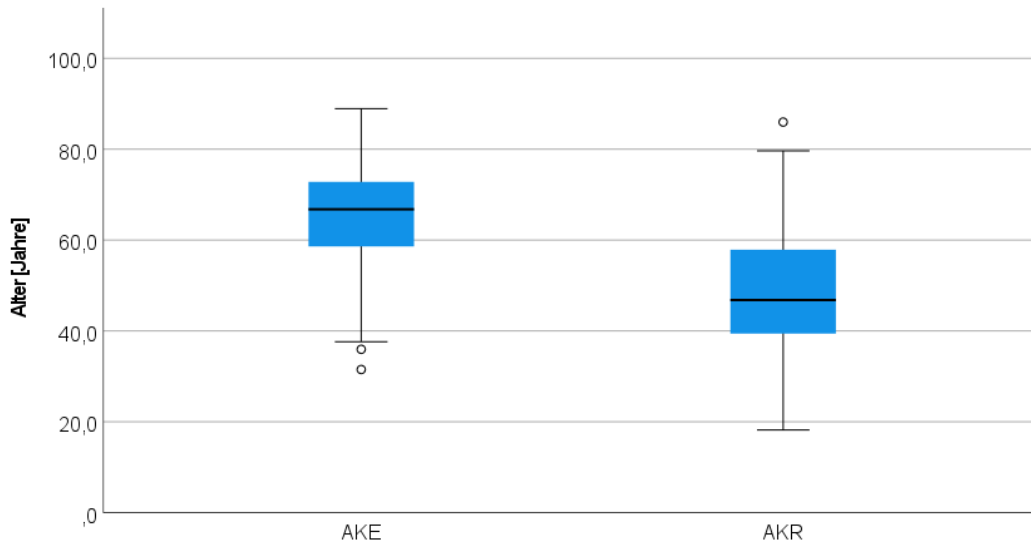


Abbildung 2: Boxplot für Alter nach Studien- und Kontrollgruppe
AKE = Aortenklappenersatz, AKR = Aortenklappenrekonstruktion

Das Patientenalter der Kontrollgruppe war im Mittel $65 \pm 9,9$ Jahre (Abbildung 2). 400 (67,8%) der Patienten waren männlich. Die operative Indikation des Aortenklappenersatzes verteilte sich auf 351 (59,5%) Patienten mit Aortenklappenstenose, 26 (4,4%) mit Aortenklappeninsuffizienz und 213 (36,1%) mit kombiniertem Vitium. Davon erhielten 96 (16,3%) einen mechanischen und 494 (83,7%) einen biologischen Klappenersatz. Der mittlere EuroSCORE betrug $7,3 \pm 7,2$ (Tabelle 1).

Kardiale Zusatzeingriffe wurden bei 329 (66,4%) der Patienten durchgeführt. 149 (25,3%) erhielten einen Ersatz der Aorta ascendens und 172 (29,2%) einen aortokoronaren Bypass (Tabelle 2).

Charakteristika	AKE	AKR	p-Wert
n	590	425	
männlich	400 (67,8%)	367 (86,4%)	<0,001 (***)
weiblich	190 (32,2%)	58 (13,6%)	<0,001 (***)
Alter [Jahre]	65,5 ± 9,9	48,0 ± 13,6	<0,001 (***)
OP-Indikation			
AS	351 (59,5%)		
AI	26 (4,4%)	418 (98,4%)	<0,001 (***)
Kombiniertes Vitium	213 (36,1%)	7 (1,6%)	<0,001 (***)
Euro-Score	7,3 ± 7,2	5,2 ± 4,4	<0,001 (***)

Tabelle 1: präoperative Patientendaten
AS = Aortenklappenstenose, AI = Aortenklappeninsuffizienz, *** = statistisch hoch signifikant

3.2 Anästhesiologisches Vorgehen

Nach Etablierung einer Überwachung der Vitalparameter und Anlage sowohl einer invasiven Blutdruckmessung als auch eines mehrlumigen zentralen Venenkatheters erfolgte die Narkoseeinleitung. Hierfür wurden Fentanyl, Etomidat bzw. Propofol und Rocuronium verwendet. Initial wurde eine balancierte Anästhesie mit Desfluran und Remifentanyl durchgeführt. Ab Beginn der extrakorporalen Zirkulation wurde auf eine total intravenöse Anästhesie mit Propofol und Remifentanyl gewechselt. Die anfängliche Heparinisierung erfolgte mit 500IE/kg unfraktioniertem Heparin und wurde mittels Gerinnungstest durch die „activated clotting time“ = ACT mit dem Zielwert >480s gesteuert. Zur Antagonisierung des Heparins zum Ende der Operation wurde Protamin verabreicht. Zur Verlegung auf die Intensivstation waren die Patienten intubiert und beatmet.

3.3 Operationstechnik

Mittels medianer Sternotomie wurde der Thorax eröffnet. Zur Etablierung einer extrakorporalen Zirkulation wurden sowohl der rechte Vorhof als auch die Aorta kanüliert. Nach Aortotomie folgte die Applikation von Kardioplegielösung in die Koronarostien. Anschließend konnte mit der Sanierung der Aortenklappe begonnen werden.

3.3.1 Aortenklappenrekonstruktion

Nach Vorlegen von Haltenähten durch die Kommissuren der Klappentaschen wurde diese nach ihrer geometrischen Orientierung aufgespannt. Danach wurde die Aortenklappe inspiziert und vermessen. Zum Ausschluss einer Retraktion der nicht-fusionierten Tasche wurde die

geometrische Höhe gemessen[62] und zur Feststellung eines Prolapses und dessen Ausmaß die effektive Höhe bestimmt.[60] Nach Analyse von Morphologie und Pathologie wurde die Entscheidung zur definitiven Rekonstruktion oder zum Ersatz getroffen.

Gründe für einen Ersatz waren eine geometrische Höhe <19-20mm oder Klappengewebe mit erwartet schlechter Haltbarkeit bei schweren Defekten. Die Rekonstruktion der Taschen richtete sich nach jeweiliger individueller Pathologie.[64] Ein Prolaps der nicht-fusionierten Tasche wurde durch zentrale Plikationsnaht mit Einzelknopfnähten behoben.

Bei den fusionierten Taschen erfolgte die Feststellung von redundantem Gewebe durch Aufspannen am freien Rand und wurde ebenfalls mittels zentraler Plikationsnaht korrigiert. Bei Vorliegen von übermäßigem Gewebe, Taschenfibrose oder -verkalkung wurde eine trianguläre Resektion mit Readaptation des Gewebes durchgeführt. Bei Gewebeknappheit wurde ein autologer Gewebeersatz mit vorbehandeltem Perikard für einen partiellen Taschenersatz genutzt. Das Vorliegen von Perforation oder Fenestration wurde mit einer Deckung durch einen Perikardpatch behandelt. Zur Korrektur einer kommissuralen Orientierung <160° erfolgte eine zusätzliche Plikation des fusionierten Sinus.[65] Bei Dilatation des basalen Rings wurde durch eine zirkuläre Naht-Annuloplastie oder eine subkommissurale Plikation eine Reduktion des Durchmessers erreicht.

Bei kompetenter Klappenfunktion wurde die Aortotomie verschlossen, die Luft aus der Aorta entfernt und die koronare Perfusion wieder gestartet.

3.3.2 Aortenklappenersatz

Die Aortenklappe und mögliche Verkalkungen wurden aus dem Klappenring unter Schonung des paravalvulären Gewebes und des Reizleitungssystem reseziert. Nach Vorlegen von teflonunterfütterten Matratzennähten wurde die mechanische bzw. auf ein Gerüst aufgezugene Bioklappe implantiert. Mit Beginn des Verschließens der Aorta wurde fortan analog wie bei der Rekonstruktion verfahren.

3.4 Follow-up

Patienten nach Aortenklappenchirurgie wurden regelmäßig echokardiographisch und klinisch untersucht. Im ersten Jahr nach der Operation erfolgte dies halbjährig, anschließend ganzjährig. Diese Untersuchungen fanden entweder in der eigenen Ambulanz oder bei niedergelassenen Kardiologen statt. Regelmäßige telefonische Kontakte mit den Patienten ermöglichten die Erhebung des subjektiven Befindens.

Die gesamte Beobachtungsdauer der Studiengruppe lag bei 27950 Patientenmonaten bzw. 2329 Patientenjahren und einem mittleren Follow-up von $65,8 \pm 2,3$ Monaten. In der

Kontrollgruppe betrug die gesamte Beobachtungsdauer 54632 Patientenmonate bzw. 4552 Patientenjahre bei einem mittleren Follow-up von $92,6 \pm 2,1$ Monaten.

Die Vollständigkeit des Follow-up liegt bei 94,7%. Bei 54 Patienten war nach Verlegung in ein externes Krankenhaus zur weiteren Anschlussbehandlung kein Kontakt bzw. keine Auskunft über das weitere Befinden möglich.

3.5 Erhobene Parameter

Folgende Parameter wurden zur weiteren Analyse prä-, intra- und postoperativ erhoben: Geschlecht, Alter, Operationsindikation, EuroSCORE, Art des Klappenersatzes, durchgeführte kardiale Zusatzoperationen, intraoperative Zeiten der Herz-Lungen-Maschine und der myokardialen Ischämie, Schrittmacherimplantation bei postoperativem AV-Block III°, Tod und Todeszeitpunkt, Auftreten und Zeitpunkt einer Re-Thorakotomie, klappenassoziierte Komplikationen mit Zeitpunkt (Blutung, Reoperation, thromboembolisches Ereignis, Endokarditis). Als Blutung wurden sowohl gastrointestinale Blutungen als auch intrakranielle Blutungen gewertet. Die Reoperationen wurden nach klappenassoziierten und nicht klappenassoziierten getrennt. Als klappenassoziiert gelten Operationen an der Aortenklappe mit entweder erneuter Rekonstruktion oder Ersatz der Aortenklappe. Als nicht klappenassoziiert gelten Operationen, die an anderen Herzklappen durchgeführt werden oder bei Eingriffen an den Koronargefäßen.

In Tabelle 1 und Tabelle 2 sind die prä- und perioperativ erhobenen Charakteristika mit Häufigkeit und Mittelwert wiedergegeben.

3.6 Statistik

Deskriptive Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Zur Unterscheidung kontinuierlicher Daten wird der Student's-t-Test bzw. bei inhomogener Varianz der Welch's-Test verwendet. Kategoriale Variablen werden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Das Signifikanzniveau wird bei $<0,05$ festgelegt und die Analyse mit SPSS Version 27 (SPSS Inc, Chicago, IL) durchgeführt.

Die Zeitdifferenz vom Operationstag bis zum Todeszeitpunkt bzw. bis zum letzten Follow-up wurden als Überlebenszeit dokumentiert. Die Zeitspanne ab dem Operationstag bis zum Auftreten von Komplikationen wurde als Freiheit von Komplikationen gewertet. Der Zeitpunkt der ersten Dokumentation wurde als Ereigniszeitpunkt festgelegt.

Analysen der Überlebenszeiten und Freiheit von Reintervention wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet und mittels Log-Rank-Test auf Unterschiedlichkeit getestet. Relevante Störgrößen der Überlebenszeit - Änderung der Hazard Ratio von $>10\%$ - wurden mit Hilfe einer

Cox-Regression gesucht, um anschließend in einem adjustierten Hazard-Modell berücksichtigt zu werden. Das adjustierte Modell wurde mit einem Log-Likelihood-Test auf statistische Signifikanz überprüft. Die graphische Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve erfolgte mit Graphpad Prism 9.

Ein Vergleich der Frühsterblichkeit wurde mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Die Schrittmacherimplantation wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test auf Unterschiede geprüft.

Zur Analyse der Komplikationen wurde das Fine-Gray-Modell verwendet. Die Berechnungen erfolgten mit dem Programm R Version 4.0.5.:

Dieses Modell wird für Zeit-Ereignis-Analysen mit Anwesenheit von konkurrierenden Ereignissen verwendet. Konkurrierende Ereignisse schließen durch ihr Auftreten das Stattfinden des Primäreignisses aus. Zum Beispiel ist bei der Analyse von kardialen Tod der nicht kardiale Tod ein konkurrierendes Ereignis. Patienten, die an nicht kardialen Ursachen versterben, stehen nicht mehr unter dem Risiko, an einem kardialen Tod zu versterben.[5][44]

Mit Hilfe des Fine-Gray-Modells wird eine „subdistribution hazard function“ (subHF) für ein Primäreignis erstellt, welche die momentane Rate für das Auftreten des Primäreignisses für Patienten, die das Primäreignis noch nicht erlitten oder bereits ein konkurrierendes Ereignis erlebt haben, bestimmt. Besonders für das Fine-Gray-Modell ist, dass damit auch Patienten nach einem konkurrierenden Ereignis in das Modell integriert werden. Nach einem konkurrierenden Ereignis werden die Patienten als vom „Primäreignis geheilte Individuen“ mit einer immortalisierten Lebenszeit betrachtet.[5][44]

Das Ergebnis der Analyse ist ein „subdistribution hazard model“ und die kumulative Inzidenzfunktion (CIF). Ersteres schätzt die Effekte von Variablen auf die subdistribution hazard function. Zweitere beschreibt die Inzidenz des Primäreignisses unter Berücksichtigung von konkurrierenden Ereignissen. Der Effekt von Variablen auf die kumulative Inzidenzfunktion des Primäreignisses kann mit dem „subdistribution hazard model“ abgeschätzt werden. [5][44]

Mit dem Fine-Gray-Modell können folgende Aussagen getroffen werden:

- Wenn eine Variable mit einem Anstieg der „subdistribution hazard function“ assoziiert ist, steigt auch die Inzidenz des Primäreignisses.
- Die „subdistribution hazard ratio“ (sdHR) gibt die Größe der relativen Änderung der subHF für eine Änderung der Variablen um 1 Einheit an.

- Die "subdistribution hazard ratio" gibt die relative Änderung der momentanen Auftretensrate des Primäreignisses für Patienten unter Risiko wieder.

Variablen, die einen Einfluss auf die "subdistribution hazard function" haben, werden einen gleichgerichteten Effekt ohne Möglichkeit der Größenangabe auf die Inzidenz des Primäreignisses haben. [5][44][75]

In dieser Arbeit wurden mit der Fine-Gray-Analyse die klappenassoziierten Komplikationen (klappenassoziierte Reoperation, Blutung, Endokarditis, thromboembolische Ereignisse) mit dem generellen Versterben als konkurrierendes Ereignis bzw. die Komplikation des kardialen Todes mit dem nicht kardialen Tod als konkurrierendes Ereignis untersucht.

Durch eine Regressionsanalyse für die Zugehörigkeit Studiengruppe/Kontrollgruppe, Alter, Geschlecht, durchgeführter aortokoronarer Bypass wurde der Effekt dieser Variablen auf die subdistribution hazard function einer jeden klappenassoziierten Komplikation berechnet. Relevante Einflüsse wurden in einem Regressionsmodell berücksichtigt.

Auf Basis der kumulativen Inzidenzfunktion wurde die kumulative Inzidenz in graphischer Form dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Intraoperative Parameter

Die HLM-Zeit und die Zeit der myokardialen Ischämie waren in der Studiengruppe signifikant kürzer als die Zeiten in der Kontrollgruppe. Zusätzlich zum Aortenklappeneingriff wurden auch andere kardiale Eingriffe durchgeführt. In der Studiengruppe wurde signifikant häufiger ein Ersatz der Aorta ascendens 60,9% gegenüber 25,3% in der Kontrollgruppe vorgenommen. Eine zusätzliche ACB-Operation fand hingegen signifikant häufiger in der Kontrollgruppe bei 29,2% gegenüber 6,4% statt. Im Hinblick auf MKR, TKR, Ersatz des Aortenbogens und Elektroablation gab es keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 2).

	AKE	AKR	p-Wert
Aortenklappenersatz			
mechanisch	96 (16,3%)		
biologisch	494 (83,7%)		
Aortenklappenrekonstruktion		425 (100%)	
Zusatz-Operationen			
Ascendens-Ersatz	149 (25,3%)	259 (60,9%)	0,001 (***)
Bogen-Ersatz	46 (7,8%)	37 (8,7%)	0,602
ACB	172 (29,2%)	27 (6,4%)	<0,001 (***)
MKR	25 (4,2%)	12 (2,8%)	0,236
TKR	9 (1,5%)	1 (0,2%)	0,04
Elektroablation	41 (6,9%)	16 (3,8%)	0,03
Postoperative			
Schrittmacherimplantation	22 (3,7%)	0 (0%)	<0,001 (***)
HLM-Zeit [min]	89,0 ± 33,0	75,4 ± 28,9	<0,001 (***)
Myokardiale Ischämie [min]	60,3 ± 19,4	52,7 ± 21,9	<0,001 (***)

Tabelle 2: perioperative Patientendaten

ACB = aortokoronarer Bypass, MKR = Mitralklappenrekonstruktion, TKR = Trikuspidalklappenrekonstruktion, HLM-Zeit = Herz-Lungen-Maschinen-Zeit, *** = statistisch hoch signifikant

4.2 Frühsterblichkeit (30-Tage-Mortalität)

In der Studiengruppe verstarben postoperativ innerhalb der ersten 30 Tage 4 Patienten (0,9 %). Die Ursachen verteilten sich auf Herz-Kreislaufversagen aufgrund eines protrahierten kardialen Low-Output (n=1), Sepsis (n=1), Apoplex (n=1) und Blutungskomplikationen (n=1).

Aus der Kontrollgruppe verstarben 20 Patienten (3,4%). Gründe für das Versterben waren plötzlicher Herztod (n=3), Herz-Kreislaufversagen aufgrund eines protrahierten kardialen Low-

Output (n=7), Mesenterialischämie (n=3), Sepsis (n=3), Apoplex (n=1) und Blutungskomplikationen (n=3).

Beide Gruppen unterscheiden sich in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität signifikant, $p=0,011$.

4.3 Schrittmacherimplantation

Postoperativ war die Implantation eines DDD-Schrittmachers bei 22 Patienten (3,7%) der Kontrollgruppe aufgrund eines AV-Blocks III° notwendig. In der Studiengruppe kam es zu keinem höhergradigen AV-Block. Die Häufigkeit einer Schrittmacherimplantation war somit für die Kontrollgruppe signifikant höher, ($p<0,001$).

4.4 Spätergebnis

4.4.1 Überleben

Im Laufe von 17,3 Jahren verstarben insgesamt 177 Patienten, von denen 163 (27,6%) aus der Kontrollgruppe und 14 (3,3%) aus der Studiengruppe stammten. Die Todesursachen sind nach kardialer, nicht kardialer und unbekannter Ursache unterteilt (Tabelle 3).

	Kontrollgruppe n - (%)	Studiengruppe n - (%)
verstorben	163 (27,6)	14 (3,3)
kardial	39 (6,6)	6 (1,4)
nicht kardial	81 (13,7)	6 (1,4)
unbekannt	43 (7,3)	2 (0,5)

Tabelle 3: Zahl verstorbener Patienten mit Todesursachen

Die Patienten der Studiengruppe hatten ein besseres Gesamtüberleben als die der Kontrollgruppe.

Nach 10 Jahren lag das Überleben von Patienten der Studiengruppe bei 94% gegenüber 71,5% der Patienten der Kontrollgruppe. Das mediane Überleben war nur für die Kontrollgruppe zu berechnen und liegt bei 14,8 Jahren. Nach dieser Zeit sind 50% der Patienten verstorben.

Das mittlere Überleben in der Studiengruppe beträgt 6,3 Jahre gegenüber 12,0 Jahren in der Kontrollgruppe.

Die Überlebenschance war signifikant höher für die Patienten nach durchgeführter Aortenklappenrekonstruktion im Gegensatz zu den Patienten nach Aortenklappenersatz ($p<0,001$, Abbildung 3).

Überlebenskurve

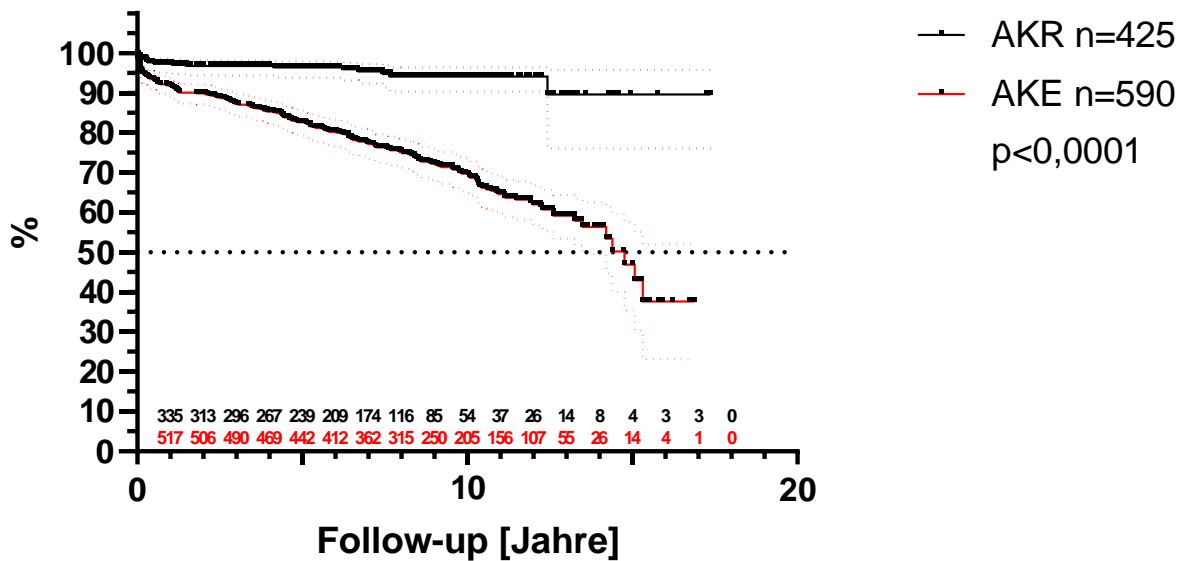


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve: Signifikant besseres Überleben der Studiengruppe
AKR = Aortenklappenrekonstruktion, AKE = Aortenklappenersatz

Die Hazard Ratio von AKE zu AKR lag bei 5,21. Somit ist das Risiko zu versterben bei Patienten nach Aortenklappenersatz 5,2-fach erhöht im Vergleich zu Patienten nach Aortenklappenrekonstruktion (Tabelle 4).

	SE	Wald	Signifikanz	HR	95,0% Konfidenzintervall für HR	
					Untere	Obere
AKE/AKR	,248	44,276	$p < 0,0001$	5,208	3,203	8,467

Tabelle 4: Cox-Regression (univariat)
SE = Standardfehler, Wald = Wald-Score, HR = Hazard-Ratio

Wie in Tabelle 1 ersichtlich, unterscheiden sich die untersuchten Gruppen in mehreren Eigenschaften der Patienten. Um mögliche Störfaktoren auf die Überlebenszeit zu berücksichtigen, wurden diese mittels Cox-Regression ermittelt und in ein multivariates Modell integriert. Somit wird der Effekt der Störgrößen statistisch eliminiert. Relevante Faktoren sind das Alter, ein intraoperativ durchgeführter aortokoronarer Bypass und der EuroSCORE. Das multivariate Gesamtmodell ist mit $p=0,005$ statistisch hochsignifikant. Der Anteil der einzelnen Störgrößen, welche für das Gesamtmodell berücksichtigt werden, wird an den Hazard Ratios ersichtlich. Der Anstieg des Alters um ein Jahr erhöht das Risiko zu versterben um 6% und der Anstieg des EuroSCORE um einen Punkt erhöht das Risiko um 3%. Die zusätzliche Durchführung eines aortokoronaren Bypasses geht mit einer Risikoerhöhung von 42,3% einher. Unter Berücksichtigung dieser Störfaktoren sinkt die Hazard Ratio von ursprünglich 5,2

auf 2,1. Somit ist das Sterberisiko in der Kontrollgruppe auch mit der Risikoadjustierung weiterhin deutlich erhöht und ist doppelt so hoch wie in der Studiengruppe (Tabelle 5).

	SE	Wald	Signifikanz	HR	95,0% Konfidenzintervall für HR	
					Untere	Obere
OP (AKE/AKR)	,264	7,787	p=0,005	2,090	1,245	3,508
Alter [Jahre]	,009	45,264	p<0,0001	1,060	1,042	1,078
Aortokoronarer Bypass	,150	5,541	p=0,019	1,423	1,061	1,910
EuroSCORE	,008	13,371	p<0,0001	1,030	1,014	1,046

Tabelle 5: Cox-Regression (multivariat) mit Berücksichtigung von Störfaktoren (Alter, aortokoronarer Bypass, EuroSCORE)
SE = Standardfehler, Wald = Wald-Score, HR = Hazard-Ratio

Zur genaueren Darstellung des Überlebens abhängig vom Alter werden die Patienten in drei Altersgruppen aufgeteilt. Für Patienten, die jünger als 50 Jahre sind, ist das Überleben signifikant besser (p=0,0075) in der Studiengruppe (Abbildung 4).

Überlebenskurve <50 Jahre

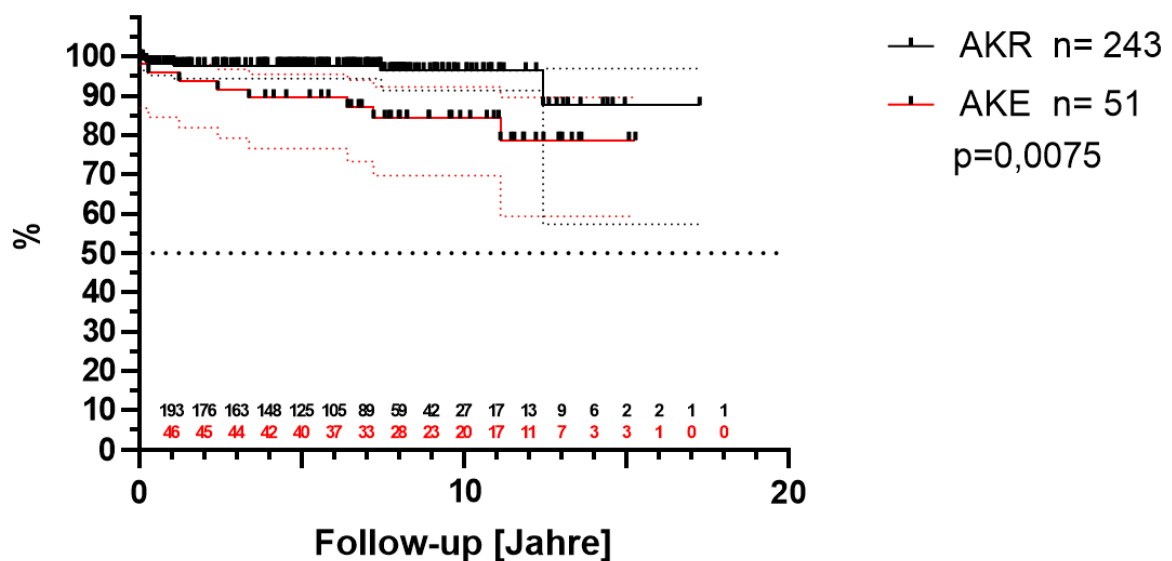


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten jünger als 50 Jahre: Signifikant besseres Überleben der Studiengruppe
AKR = Aortenklappenrekonstruktion, AKE = Aortenklappenersatz

In der Altersgruppe zwischen 50 und 65 Jahren ergibt sich ein Unterschied zu Gunsten der Studiengruppe. Dieser ist jedoch aufgrund von Überkreuzung der Überlebenskurve in den ersten Jahren nicht signifikant (p=0,13). Eine mögliche Ursache für die schwache Aussagekraft kann die geringe Fallzahl an Ereignissen sein. In der Studiengruppe versterben in dieser Altersgruppe 4 und in der Kontrollgruppe 32 Patienten (Abbildung 5).

Überlebenskurve 50-65 Jahre

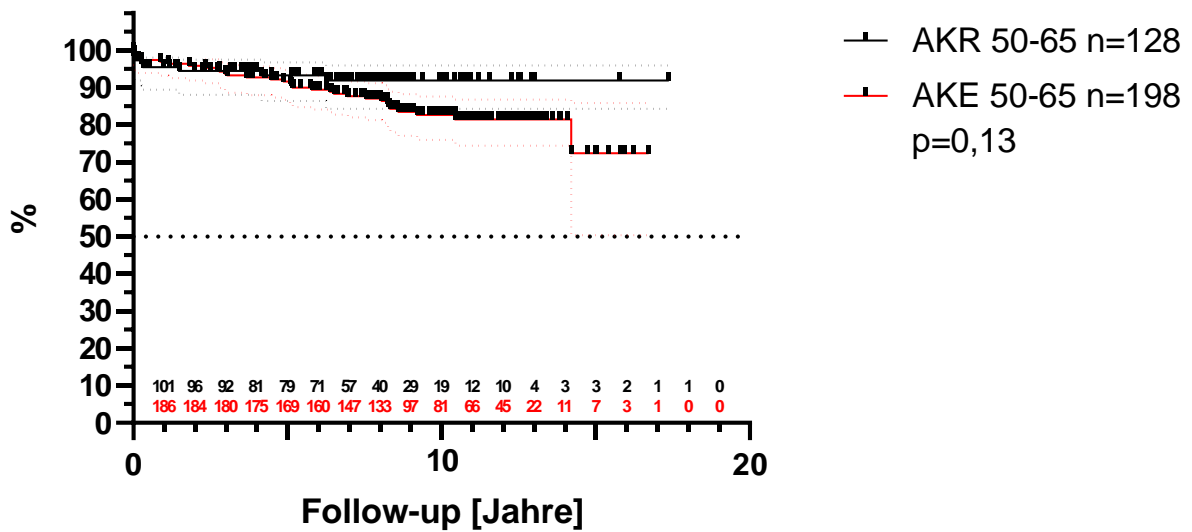


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten zwischen 50 und 65 Jahren: besseres Überleben der Studiengruppe, statistisch nicht signifikant
 AKR = Aortenklappenrekonstruktion, AKE = Aortenklappenersatz

In der Subanalyse mit den Patienten über 65 Jahren ist die Überlebenschance hochsignifikant höher für die Studiengruppe ($p=0,0003$). Die Patienten der Kontrollgruppe weisen eine deutlich erhöhte Mortalität auf (Abbildung 6).

Überlebenskurve >65 Jahre

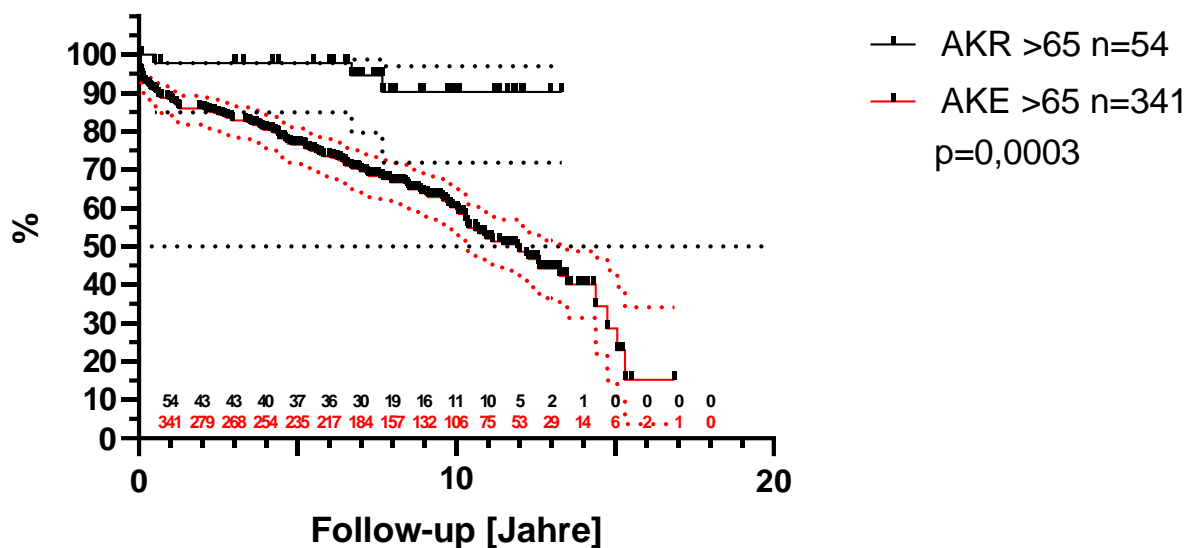


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten älter als 65 Jahre: Signifikant besseres Überleben der Studiengruppe
 AKR = Aortenklappenrekonstruktion, AKE = Aortenklappenersatz

4.4.2 Klappenassoziierte Komplikationen

4.4.2.1 Reoperation

In der Studiengruppe wurden insgesamt 82 (19,3%) Patienten reoperiert. Die Indikation für alle Reoperationen war klappenassoziiert. Bei 37,8% der reoperierten Patienten (n=31) war eine erneute AKR erfolgreich. Bei 62,2% der reoperierten Patienten (n=51) war ein AKE erforderlich. Die Zeitspanne der Reoperation reicht vom ersten postoperativen Tag bis 16,1 Jahre nach der Operation.

In der Kontrollgruppe wurden 71 (12,0%) Patienten reoperiert, wobei die Indikation bei 45 klappenassoziiert und 26 nicht klappenassoziiert war. Die 45 Patienten mit klappenassoziierter Reoperation erhielten eine erneute AKE mit einer Zeitspanne von 4 Tagen postoperativ bis 12,8 Jahre.

Die geschätzte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von klappenassoziierten Reoperationen kann anhand der kumulativen Inzidenz abgelesen werden. Für die Studiengruppe betrug diese 14% während der ersten 5 Jahre, 29% während der ersten 10 Jahre und 53% während der ersten 15 Jahre nach Primäroperation. Die 5-, 10- und 15-Jahres-Wahrscheinlichkeit für die Kontrollgruppe beträgt 2,5%, 5% und 12% (Abbildung 7).

Die kumulative Inzidenz zeigte ein signifikant häufigeres Auftreten von klappenassoziierten Reoperationen in der Studiengruppe ($p < 0,001$).

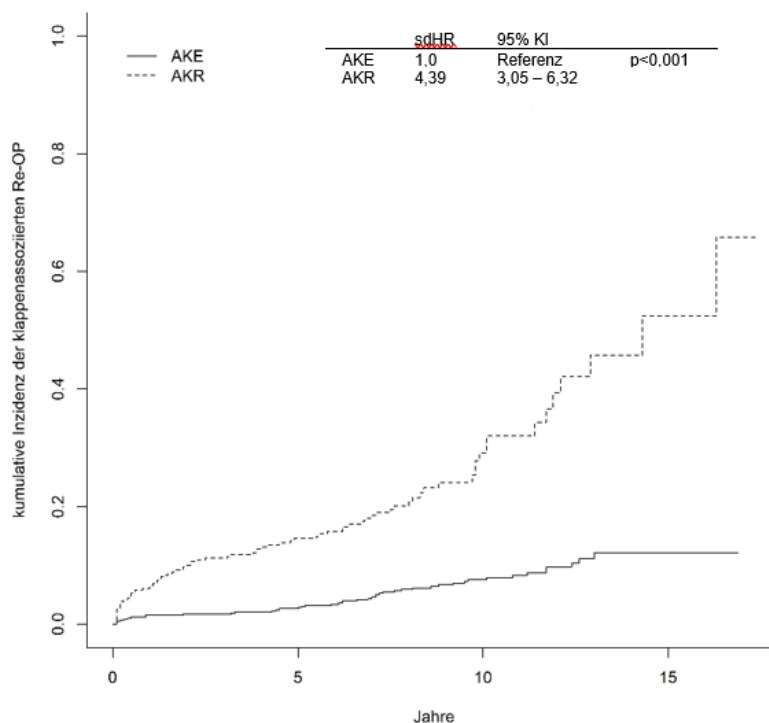


Abbildung 7: kumulative Inzidenz der klappenassoziierten Reoperationen

Aus der Regressionsanalyse werden sowohl die Gruppenzugehörigkeit als auch das Alter als Variablen mit relevantem Einfluss auf die "subdistribution hazard function" ersichtlich. Die geschätzte sdHR und assoziierten 95%-Konfidenzintervalle waren 3,15 [1,98–4,50] für die Zugehörigkeit zur Studiengruppe und 0,98 [0,97–0,99] für die Zunahme des Alters um ein Jahr. Somit ist die Zugehörigkeit zur Studiengruppe mit einem Anstieg von 215% und die Zunahme des Alters mit der Reduktion von 2% pro Jahr der "subdistribution hazard" für klappenassoziierte Reoperationen assoziiert (Tabelle 6).

Die Zugehörigkeit zur Studiengruppe hat den gleichen Effekt auf die "subdistribution hazard" wie die theoretische Abnahme des Alters um 107,5 Jahre.

	klappenassoziierte Reoperation		Endokarditis		Thromboembolie		Blutung		Kardialer Tod	
	sdHR	95% KI	sdHR	95% KI	sdHR	95% KI	sdHR	95% KI	sdHR	95% KI
Gruppe [AKR]	3,15***	1,98-4,50	0,096*	0,013-0,702	0,00061***	0,00036-0,0010	0,00060***	0,00023-0,00084	0,85	0,41-1,74
Alter [a]	0,98 **	0,97-0,99	-	-	1,07***	1,04-1,09	1,07**	1,02-1,11	1,04***	1,02-1,06
ACB [ja]	-	-	-	-	-	-	-	-	1,66~	0,96-2,87

Tabelle 6: Regressionsanalyse für klappenassoziierte Komplikationen. Regression auf Gruppenzugehörigkeit, Alter, durchgeführte ACB, Geschlecht. Nur relevante Variablen werden berücksichtigt.

ACB = aortokoronarer Bypass, sdHR = subdistribution Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$, ~ = $p < 0,1$

4.4.2.2 Endokarditis

Im Verlauf von 12,2 Jahren traten insgesamt 24 Fälle von Endokarditis auf. Diese verteilen sich auf einen Patienten der Studiengruppe (0,2%) und auf 23 Patienten der Kontrollgruppe (3,9%). 20 Patienten mussten einer Reoperation zwecks Aortenklappenersatz zugeführt werden. Die Therapie von 3 Patienten der Kontrollgruppe gelang ohne operative Sanierung mittels antiinfektiver Therapie.

Die kumulative Inzidenz für das Auftreten von Endokarditis unterscheidet sich signifikant zu Gunsten der Studiengruppe. In der Studiengruppe ist sie nach 15 Jahren mit 0,34% und in der Kontrollgruppe nach 5 Jahren mit 2,1%, nach 10 Jahren mit 4,8% und nach 15 Jahren mit 5,9% zu beziffern (Abbildung 8).

In der Regressionsanalyse ist nur die Gruppenzugehörigkeit ein relevanter Einflussfaktor. Die geschätzte sbHR mit 95%-Konfidenzintervall ist 0,096 [0,013–0,702]. Patienten der Studiengruppe haben eine um 99,9% reduzierte "subdistribution hazard" für das Auftreten einer Endokarditis (Tabelle 6).

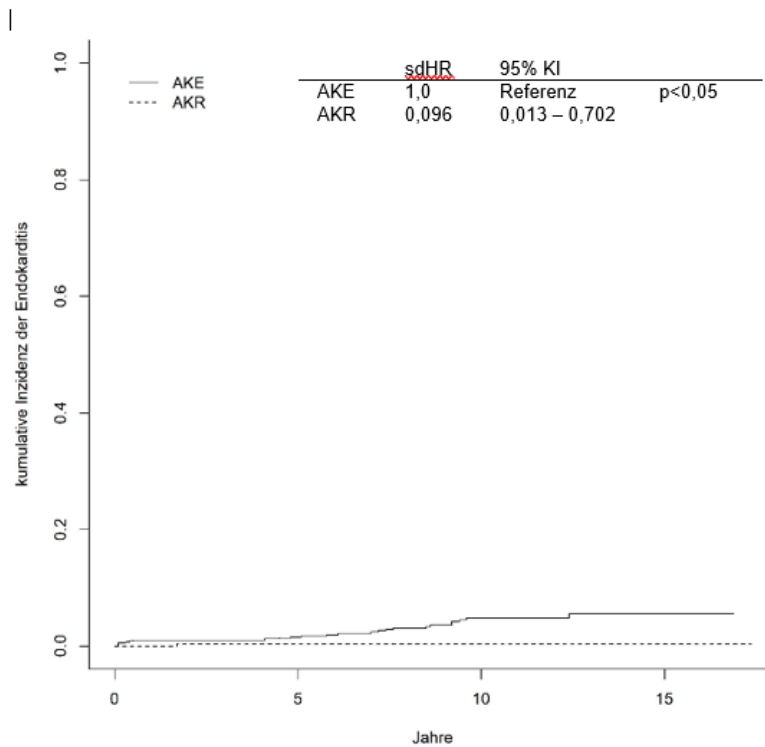


Abbildung 8: kumulative Inzidenz der Endokarditis
 AKE = Aortenklappenersatz, AKR = Aortenklappenrekonstruktion, sdHR = subdistribution Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall

4.4.2.3 Thromboembolische Ereignisse

Thromboembolische Ereignisse traten ab dem OP-Tag bis 13,5 Jahre nach dem Primäreingriff lediglich in der Kontrollgruppe auf, n=36. Die Patienten der Studiengruppe waren über die gesamte Zeit der Nachsorge ereignisfrei.

Die geschätzte kumulative Inzidenz für thromboembolische Ereignisse ist in der Studiengruppe über die gesamte Beobachtungszeit 0% im Vergleich zu 3,9%, 6,3% und 9,3% zum 5-, 10- und 15Jahres-Zeitpunkt für die Kontrollgruppe mit einem signifikanten Unterschied ($p < 0,001$, Abbildung 5).

In dem Regressionsmodell sind die Gruppenzugehörigkeit und das Alter relevante Einflussgrößen. Die geschätzten sdHR mit 95%-Konfidenzintervallen sind 0,00061 [0,00036–0,0010] für die Zugehörigkeit zur Studiengruppe und 1,07 [1,04–1,09] für die Zunahme des Alters um ein Jahr. Patienten der Studiengruppe haben eine Reduktion der “subdistribution hazard“ für das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen von 99,99% im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe (Tabelle 6).

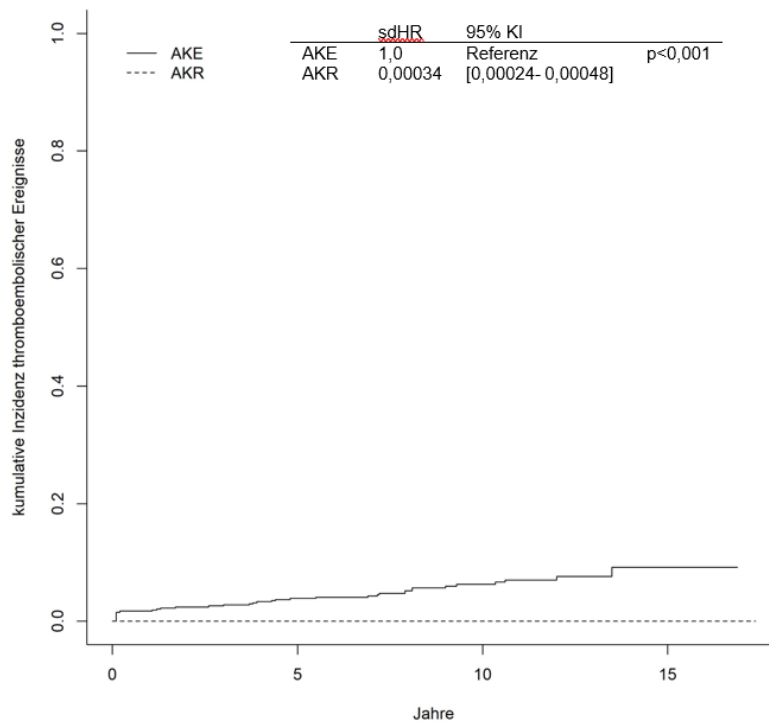


Abbildung 9: kumulative Inzidenz thromboembolischer Ereignisse
 AKE = Aortenklappenersatz, AKR = Aortenklappenrekonstruktion, sdHR = subdistribution Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall

4.4.2.4 Blutung

Das Auftreten von Blutungen war vom 12. postoperativen Tag bis 15,4 Jahre bei 17 Patienten der Kontrollgruppe zu beobachten. Die Studiengruppe war über den gesamten Beobachtungszeitraum ereignisfrei.

Die geschätzte kumulative Inzidenz von Blutungskomplikationen ist signifikant niedriger ($p < 0,001$) in der Studiengruppe mit 0% über die gesamte Beobachtungszeit gegenüber der Kontrollgruppe mit 2,1% bzw. 3,2% und 3,9% nach 5, 10 und 15 Jahren (Abbildung 10).

Auch für die Blutungskomplikationen ergeben sich aus der Regressionsanalyse sowohl Gruppenzugehörigkeit als auch das Alter als relevante Variablen. Die geschätzte sdHR mit 95%-Konfidenzintervall sind 0,00060 [0,000230–00084] für die Zugehörigkeit zur Studiengruppe und 1,07 [1,02–1,11] für die Zunahme des Alters um ein Jahr (Tabelle 6).

Ältere Patienten, die einen Aortenklappenersatz erhalten, haben die größte "subdistribution hazard" für das Auftreten von Blutungen.

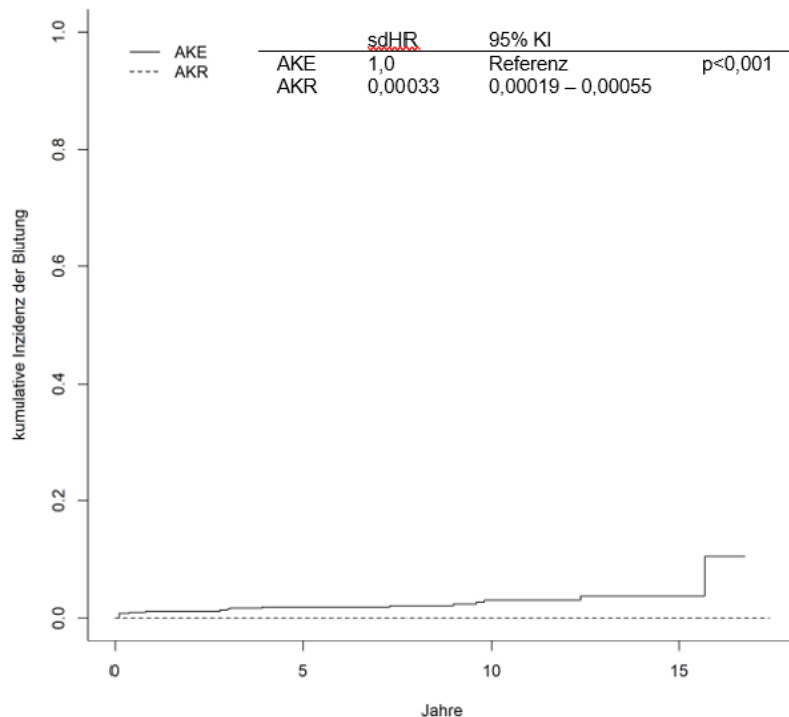


Abbildung 10: kumulative Inzidenz von Blutungskomplikationen
 AKE = Aortenklappenersatz, AKR = Aortenklappenrekonstruktion, sdHR = subdistribution Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall

4.4.2.5 Kardialer Tod

Zwischen dem 1. postoperativen Tag bis 7,4 Jahre nach der Operation traten bei 6 (1,4%) Patienten der Studiengruppe ein kardialer Tod ein. In der Kontrollgruppe verstarben zwischen dem 1. postoperativen Tag bis 15,3 Jahre danach insgesamt 39 (6,6%) Patienten an einem kardialen Tod.

Die geschätzten kumulativen Inzidenzen für einen kardialen Tod mit einem signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) sind in der Studiengruppe nach 5, 10 und 15 Jahren 1,9%, 3,1% und 3,1% bzw. 4,2%, 7,3% und 13,4% in der Kontrollgruppe (Abbildung 11).

Mit der Regression können die Gruppenzugehörigkeit, das Alter und die Durchführung eines aortokoronaren Bypasses als relevante Variablen eruiert werden.

Die geschätzte sdHR mit 95%-Konfidenzintervall für den kardialen Tod sind 0,85 [0,41–1,74] für die Zugehörigkeit zur Studiengruppe, 1,04 [1,02–1,06] für den Anstieg des Alters um ein Jahr und 1,66 [0,96–2,87] für den erfolgten aortokoronaren Bypass. Die Unterschiede sind sowohl für die Gruppenzugehörigkeit als auch nach erfolgtem Bypass statistisch nicht signifikant. Für den erfolgten Bypass mit $p < 0,1$ zeigt das 95%-Konfidenzintervall jedoch eine deutliche Tendenz in den positiven Bereich, mit einer sehr geringen Überschreitung in den negativen Bereich. Auch wenn sich keine Signifikanz ergibt, kann vermutet werden, dass

Patienten nach erfolgreichem Bypass eine höhere Inzidenz an kardialen Tod aufweisen. Bezüglich der Gruppenzugehörigkeit ergibt sich kein Unterschied (Tabelle 6).

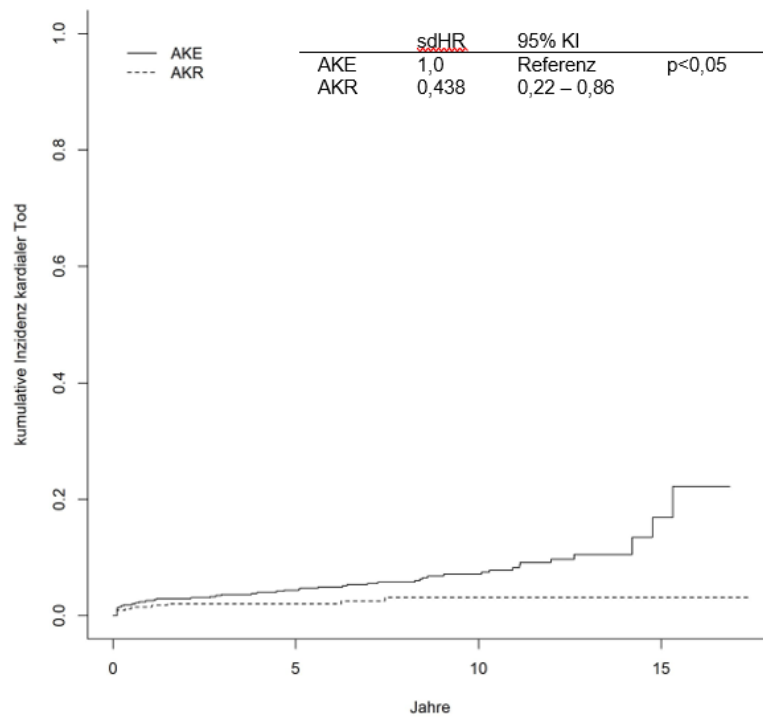


Abbildung 11: kumulative Inzidenz kardialer Tod

AKE = Aortenklappenersatz, AKR = Aortenklappenrekonstruktion, sdHR = subdistribution Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall

5 Diskussion

5.1 Historische Entwicklung der Rekonstruktionschirurgie

Die Entwicklung der Rekonstruktionschirurgie der Aortenklappe ist sehr eng mit der Mitralklappenrekonstruktion verwoben. Erste Aortenklappenrekonstruktionen fanden in den 1950er Jahren ohne die Möglichkeit bildgebender Diagnostik und ohne flächendeckende Nutzung von Herz-Lungen-Maschinen statt.[77]

Mit der Zeit und der Ansammlung von Wissen wurde die MKR bereits in den 1970er Jahren mit einer Reduktion an klappenassoziierten Komplikationen (Endokarditis, Blutung, Thromboembolie) und myokardial bedingtem Versterben gegenüber der MKE absolviert. Seit den 1990er Jahren ist die MKR schließlich als standardisiertes Verfahren in der Kardiochirurgie mit einer geringen Rate an klappenassoziiert Morbidität und Mortalität etabliert.[46][59][26]

Die geschichtliche Entwicklung der AKR gestaltet sich schwieriger. Erste Versuche wurden auch schon in den 1950er Jahren unternommen. Jedoch waren diese initial nicht so erfolgsversprechend. In den 1990er Jahren, als die MKR bereits als Standardverfahren galt, war die AKR noch ein seltenes und nur von wenigen Spezialisten angewandtes Verfahren.

Rückblickend kann der zeitliche Ablauf der AKR in drei Phasen unterteilt werden. In der ersten Phase ab 1950 wurden die Idee einer Rekonstruktion und mögliche Ansätze zur Durchführung erdacht. 1958 erkannte Taylor die Rolle eines dilatierten aortalen Annulus und korrigierte diesen mittels umkreisender Aortenwurzelnaht. Limitiert war er jedoch durch fehlende Messungsmöglichkeiten und der Dosierung der Raffung durch intraoperatives Tasten und Korrelation mit dem diastolischen Blutdruck.[70] Während Bahnson im Jahr 1960 individuell geformte Taschenprothesen aus Teflon entwickelte,[6] um Taschen der Aortenklappe einzeln zu ersetzen, beschreibt Mulder eine kommissurale Reduktionsnaht mit Invagination der Aortenwand.[18] Ross publizierte 1963 seine Rekonstruktionserfahrungen mit einer Vielzahl an Interventionsmöglichkeiten wie parakommissurale Faltnaht im Fall eines Taschenprolaps, Resektion der nicht koronaren Tasche zwecks Umbau in eine bikuspidale Konfiguration und Erweiterung der Taschen mittels Tefloninterponat.[56] Carpentier schrieb ein zusammenfassendes Werk ("French correction") über die Strategien der rekonstruktiven Chirurgie für erkrankte Herzklappen. Obwohl die Mitralklappe im Fokus steht, wurden relevante Aspekte für die Aortenklappe beschrieben. Für eine inkompetente Aortenklappe wurden eine anuläre Dilatation, Prolaps oder Restriktion einer Tasche identifiziert und zur Korrektur eine anuläre Naht bzw. trianguläre Resektion und Ausdünnung des

Taschengewebes verwendet. Außerdem wird die Wichtigkeit eines Erhalts der patienteneigenen Klappe hervorgehoben.[10]

In der zweiten Phase ab den 1980er Jahren wurden die von den Pionieren geschaffenen Grundlagen genutzt, um zusammenhängende Rekonstruktionskonzepte zu erstellen. Es wurden erste große, klinisch relevante Erfolge erzielt und ein anatomisches Verständnis von komplexen Fehlbildungen durch Operationen mit einer Herz-Lungen-Maschine gewonnen. Cosgrove zeigte erste Frühergebnisse mit exzellenter Stabilität nach Rekonstruktion.[13] Die nach ihren Erstanwendern benannten Techniken des klappenerhaltenden Aortenwurzeleratzes, mit Remodeling nach Yacoub und Reimplantation nach David, sind elementare Bestandteile der Rekonstruktion (Abbildung 8).

Yacoub resezierte bei Patienten mit anulärer Aortenektasie die Aorta bis zu einem schmalen, halbmondförmigen Rand über der Aortenklappe, um anschließend eine Gefäßprothese mit drei Zungen an den Rand der Klappe zu nähen. Die Koronarostien wurden in die Prothese reimplantiert.[49] Mit diesem Verfahren wurden sehr gute postoperative und mittelfristige Ergebnisse erzielt.[47]

David stellte bei einem geplanten Aortenklappenersatz eines Marfan-Patienten mit anulärer Aortenektasie überraschenderweise eine völlig normale Aortenklappe fest. Statt eines Ersatzes der Klappe entschied er sich, die Aorta zu resezieren, die gesunde Klappe zu isolieren und in einer Gefäßprothese zu fixieren.[15] Auch mit diesem Verfahren wurden gute frühe und mittelfristige Ergebnisse erreicht.[14]

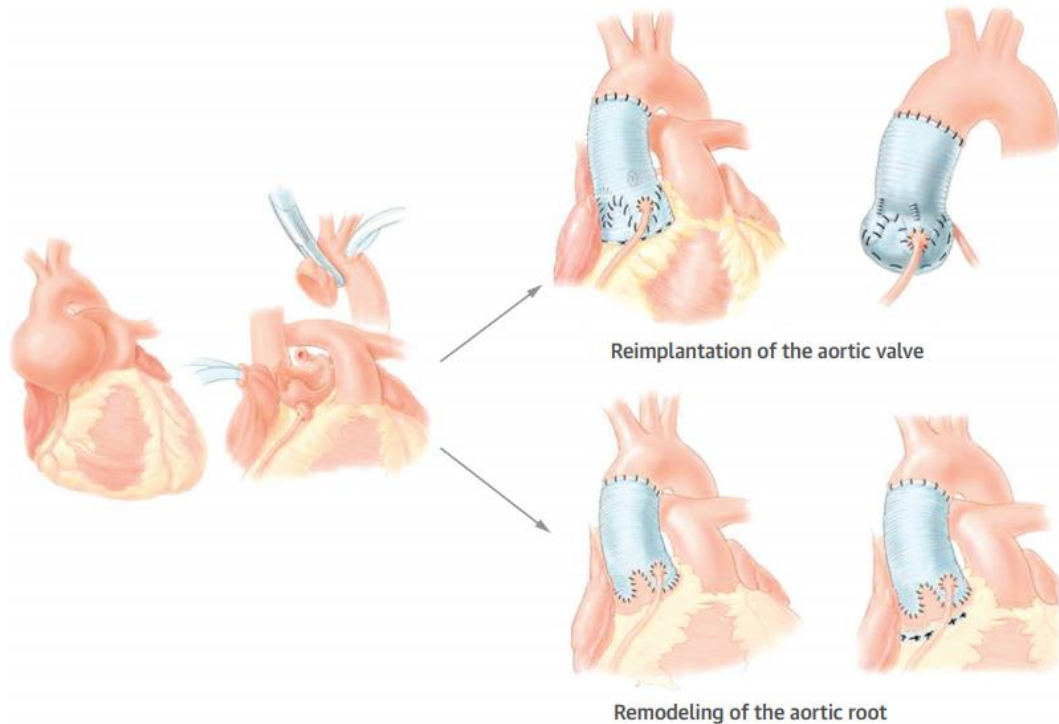


Abbildung 8: Klappenerhaltender Aortenwurzelsersatz mit Reimplantation nach David und Remodeling nach Yacoub, David, J Am Coll Cardiol. 2016

In der dritten Phase ab den 1990er Jahren entstand die Idee der funktionellen Einheit der Aortenklappe bestehend aus Klappe, Aortenwurzel und Aorta. El-Khoury erstellte eine systematische Klassifikation von Pathologien der Aortenwurzel in Zusammenhang mit der Aortenklappe und der Aorta ascendens. Für jede schlug El-Khoury eine Therapieoption vor.[21]

Schäfers führte mit der Effektiven Höhe eine von inzwischen mehreren objektivierbaren Größen zur Beurteilung der Aortenklappe ein. Mittels präoperativer Echokardiographie bzw. intraoperativer unter zur Hilfenahme einer speziellen Messlehre kann die Effektive Höhe gemessen werden. Auf der einen Seite kann das operative Verfahren bereits präoperativ geplant werden und zum anderen wird intraoperativ eine Kontrolle der Rekonstruktion, an bereits verschlossener Aorta mit weiterhin eröffnetem Thorax, mit Möglichkeit der direkten Korrektur möglich (Abbildung 9).[60]

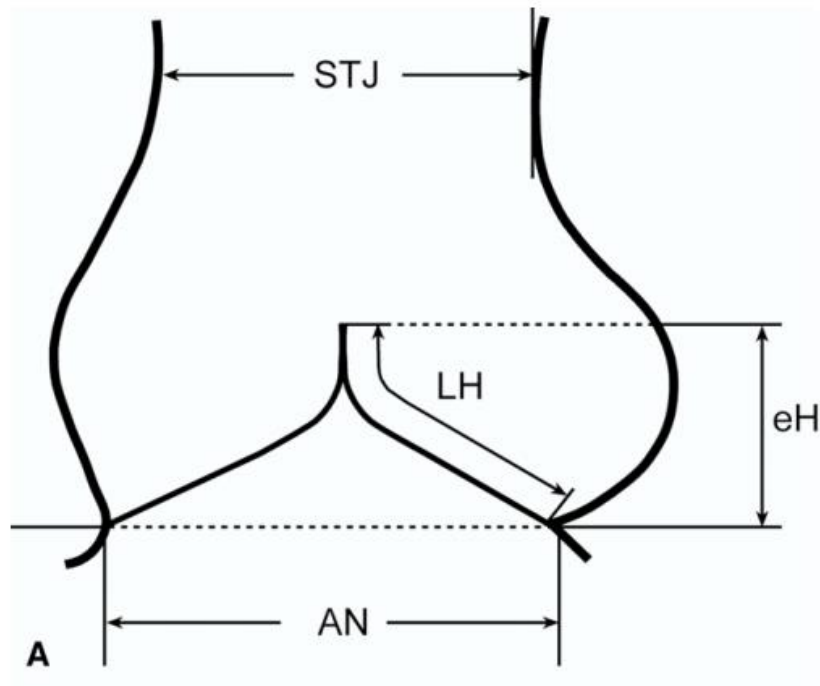


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Aortenklappe und Aortenwurzel, Schäfers et al. JTCVS 2006
 STJ = sinutubulärer Übergang, AN = Anulus bzw. aortoventrikulärer Übergang, LH = Klappenhöhe, eH = Effektive Höhe

Die Entwicklung der Rekonstruktionschirurgie hat sich in den USA und in Europa in wenigen Zentren mit Konzentration der Expertise abgespielt. Zudem trafen hier die Zunahme von Sicherheit in der Kardiochirurgie generell, die Möglichkeit zu langen Verlaufskontrollen von großen Studiengruppen und zur präoperativen und operativen echokardiographischen Diagnostik zusammen.

Die bikuspidale Aortenklappe ist mit einer Prävalenz von 1%-2% sehr häufig. Zudem ist diese ein starker Risikofaktor für die Entwicklung einer frühen Klappendegeneration und Aortopathie, welche zur Aorteninsuffizienz und aneurysmatischen Erweiterung der Aorta führen.[42]

Junge Patienten mit einer Aortopathie bei bikuspidaler Klappe, die einer operativen Behandlung bedürfen, sind einer langen Lebenszeit mit klappenassoziierten Komplikationen ausgesetzt. Der Bedarf einer Alternative zum Klappenersatz und die einfachere Anatomie der bikuspidalen gegenüber der trikuspidalen Aortenklappe prädestiniert die bikuspidale Klappe zum Fokus etlicher Rekonstruktionschirurgen.[50][61]

5.2 Wahl des Behandlungsverfahrens

Bei der Therapie einer pathologischen Herzklappe ist die Entscheidung des Behandlungsverfahrens individuell mit Blick auf die Vor- und Nachteile eines jeden Verfahrens zu wählen. Bei der Wahl dieser Verfahren stellt sich die Frage, welches das Beste ist.

5.2.1 Ross-Operation

Für eine Ross-Operation mit einem pulmonalen Autograft in Aortenposition spricht, dass eine lebende Klappe mit exzellenten hämodynamischen Eigenschaften verwendet wird. Zudem weist diese eine geringe Thrombogenität auf und es ist keine Antikoagulation notwendig. Für Heranwachsende ist außerdem die Anpassungsfähigkeit der Klappe mit einer Größenzunahme des Patienten gegeben. Das Überleben von Patienten nach Ross-Operation entspricht dem Überleben der Gesamtbevölkerung. Nachteilig sind jedoch zum einen der technisch komplexe Eingriff und zum anderen, dass insgesamt zwei Herzklappen - sowohl in Aortenposition als auch in Pulmonalposition - der kalzifizierenden Degeneration ausgesetzt sind. Die Wahrscheinlichkeit einer Reoperation für das Autograft bzw. die Klappe im rechtsventrikulären Ausflusstrakt für einen 45-jährigen Patienten beträgt 49% bzw. 19%.[22]

5.2.2 Mechanischer Aortenklappenersatz

Ein Klappenersatz mittels mechanischer Klappe weist die beste Haltbarkeit auf. Prothesen aus Carbon sind gegenüber biologischen Klappen fast keiner Degeneration ausgesetzt, sodass eine Reoperation aufgrund von Degeneration nicht notwendig ist. Aus diesem Grund werden mechanische Klappenprothesen vorzugsweise bei Patienten mit langer Lebenserwartung verwendet. Störend können sich aber die Klappengeräusche auswirken. Einige Patienten fühlen sich hierdurch massiv in der Lebens- und Schlafqualität eingeschränkt. Wegen einer hohen Thrombogenität des Klappenmaterials ist, trotz einer notwendigen Antikoagulation mit konsekutiv erhöhter Blutungsneigung, das Risiko einer Thromboembolie erhöht.[29]

5.2.3 Biologischer Aortenklappenersatz

Biologische Herzklappen brauchen eine initiale Antikoagulation für drei Monate. Im weiteren Verlauf ist diese nicht mehr notwendig. Im Gegensatz zur mechanischen Klappe produziert sie keine Geräusche. Nachteilig sind die strukturelle Degeneration und eine reduzierte Klappenöffnungsfläche aufgrund der Befestigung auf einem Klappengerüst. Bei Patienten unter 65 Jahren liegt die Freiheit einer Reoperation nach 15 Jahren bei 35%. Eine Reoperation bei biologischer Klappe ist bis zu 8-fach wahrscheinlicher gegenüber einer mechanischen Klappe.[38]

5.2.4 Rekonstruktion

Klappenrekonstruktionen sollen eine bessere Klappenhaltbarkeit als biologische Prothesen haben. Außerdem ist die Überlebenschance höher, die Lebensqualität besser und das Auftreten von klappenassoziierten Komplikationen im Vergleich zu mechanischen

Klappenprothesen geringer. Nachteilig ist die Komplexität des Eingriffs bei einer großen Variabilität der aortalen Anatomie. Ein erneutes Auftreten von Regurgitation im Verlauf nach Rekonstruktion ist ein häufiger Grund für Reoperation.[42]

5.3 Diskussion Ergebnis

5.3.1 Aortenklappenrekonstruktion

Die untersuchten Patienten mit einem mittleren Alter von 48 Jahren nach Aortenklappenrekonstruktion haben eine sehr geringe 30-Tages-Mortalität von 0,9% und befinden sich damit im unteren Bereich der berichteten Werte von 0,8%[54] bis 3,4%[1]. Das 10-Jahres-Überleben ist mit 94% exzellent im Vergleich zu anderen Studien mit 81%[54] bis 90%[78]. Die Freiheit von klappenassoziierter Reoperation ist mit 75% gegenüber beschriebenen 81%[54] bis 86%[1] geringer. Jedoch ist die 10-Jahres-Inzidenz für Endokarditis mit 0,34% extrem gering verglichen mit einer Auftretenswahrscheinlichkeit von 0,16%[54] bis 0,19%[8] pro Jahr. Thromboembolische Ereignisse und Blutungskomplikationen sind nicht aufgetreten, während bei ersteren 0,21%[54] bis 1%/Jahr[8] und für zweitere 0,23%/Jahr[54] beschrieben sind.

5.3.2 Aortenklappenersatz

In unserer Untersuchungsgruppe haben Patienten mit einem mittleren Alter von 65,5 Jahren nach Aortenklappenersatz ein 10-Jahres-Überleben von 71,5%. Die 30-Tage-Mortalität beträgt 3,4% und bei 3,7% der Patienten wurde ein Schrittmacher implantiert. Die 10-Jahres-Inzidenz an klappenassozierten Komplikationen liegt bei insgesamt 26,6%, verteilt auf 5% klappenassoziierte Reoperation, 4,8% Endokarditis, 6,3% thromboembolische Ereignisse, 3,2% Blutungen und 7,3% kardialer Tod.

In Betrachtung der 30-Tage-Mortalität ist eine positive Entwicklung mit der allgemeinen Entwicklung in der Kardiochirurgie zu sehen. Während Hammermeister von 1977 bis 1982 noch eine hohe 30-Tage-Mortalität von 7,7%[28] beschrieben hat, nimmt diese weiter ab. Die 30-Tage-Mortalität der vorliegenden Untersuchungskohorte ist mindestens gleichwertig verglichen mit den Ergebnissen anderer klinischen Zentren innerhalb der gleichen Untersuchungsperiode. Gerade in der Akutphase postoperativ ist die Mortalität deutlich von dem Schweregrad der kardialen Erkrankung und dem Alter der Patienten abhängig. Studiengruppen mit ähnlichem kardialen Risikoprofil bei gleichem Altersdurchschnitt zu finden ist schwierig, sodass die Bandbreite der Angaben von 2,3%[36] bis 4,8%[74] sehr hoch ist. Ruel gibt eine perioperative Mortalität, während des Klappenersatzes bei jungen Patienten mit einem mittleren Alter von 39 Jahren, von 3,2%[58] an. Weber berichtet über 4,8% Frühsterblichkeit bei Patienten mit einem mittleren Alter von 50 Jahren.[74]

Bezogen auf das 10-Jahres-Überleben von 73,2%[39] bis 84%[36] ist eine Einstufung im unteren Bereich der Veröffentlichungen anderer Kliniken möglich. Auch hier ist das hohe mittlere Alter unserer Untersuchungskohorte entscheidend.

Das Auftreten der klappenassoziierten Komplikationen ist mit anderen Ergebnissen vergleichbar und ordnet sich gleichwertig ein.[28][36][39][58][74]

5.3.3 Aortenklappenrekonstruktion verglichen mit Aortenklappenersatz

Der Gesamtvergleich zwischen Aortenklappenrekonstruktion und Aortenklappenersatz zeigt aus der vorliegenden Untersuchungspopulation die Überlegenheit der Rekonstruktion. Lediglich die Reoperationsinzidenz nach 5, 10 und 15 Jahren ist für das klappenerhaltende Verfahren mit 14%/29%/53% gegenüber 2,5%/5%/12% höher.

Die Überlebenszeiten sind in der Studiengruppe von direkt postoperativ an betrachtet deutlich länger. Dies lässt sich teilweise mit dem deutlichen Unterschied der untersuchten Gruppen erklären, jedoch ist nach Elimination von Störfaktoren mittels Cox-Regression die Hazard Ratio für das Versterben nach Aortenklappenersatz mit 2,1 weiterhin fast doppelt so hoch.

Das gefundene Ergebnis der Überlegenheit der Rekonstruktion wird auch in anderen Studien festgestellt, jedoch auf Kosten einer erhöhten Reoperationsrate. Carr führte eine Metanalyse mit 761 inkludierten Patienten, welche zwischen 1990 und 2002 operiert wurden, durch. Die 10-Jahres-Freiheit für Reoperation wurde mit 64% bis 89% und die Frühsterblichkeit mit 3,6% angegeben.[11] Durch die Zusammenstellung mehrerer Studien verschiedener operativer Zentren rücken einzelne Operateure in den Hintergrund und eine Aussage für die Rekonstruktion insgesamt ist möglich.

Svensson gab bei einer Untersuchung von 366 Patienten eine Freiheit von Reoperation nach 5 bzw. 10 Jahren von 92% bzw. 89% an und stellt ein besseres globales Überleben im Vergleich zum biologischen Aortenklappenersatz fest.[68]

Eine mögliche relevante Einflussgröße ist die Ätiologie der Aortenpathologie. Wie auch in dieser Untersuchung, wird die Aortenklappenrekonstruktion fast ausschließlich bei Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz und der Aortenklappenersatz bei Patienten mit Stenose bzw. kombiniertem Vitium durchgeführt. Der natürliche Verlauf beider Ätiologien ist deutlich unterschiedlich. [19][35] Deren Relevanz für den postoperativen Verlauf ist noch nicht bekannt. De Mester untersuchte explizit an einer gematchten Patientenkohorte bei zugrundeliegender Aortenklappeninsuffizienz den Unterschied zwischen Rekonstruktion und Ersatz. Auch er kommt zu der Schlussfolgerung, dass die Rekonstruktion zu einer gleichwertigen perioperativen Überlebenschance führt, bei einem besseren globalen Langzeitüberleben. Nach 9 Jahren haben 89% nach Rekonstruktion bzw. 60% nach Ersatz überlebt. Ebenso sind

die klappenassoziierten Komplikationen ohne Reoperation erniedrigt. Die Reoperation scheint nach Rekonstruktion häufiger zu sein, jedoch ist das Ergebnis aufgrund kleiner Ereigniszahl und der Größe der Untersuchungsgruppe nicht signifikant.[16]

5.4 Diskussion der Methoden

Die Wahl der retrospektiven Datenerhebung bringt einige Schwierigkeiten mit sich, die bei der Interpretation der gefundenen Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Zum einen sind die Gruppen in Bezug auf Alter, EuroSCORE als Schätzer für die gesamte operative Risikokonstellation und die Ätiologie der Aortenpathologie unterschiedlich. Weiterhin kam es mit der Zeit zur Weiterentwicklung der Rekonstruktionstechnik, sodass nicht alle Patienten mit der gleichen Therapiestrategie behandelt wurden.

Eine alternative Herangehensweise wäre die prospektive Datenerhebung an gleichwertigen Kohorten bezüglich des Risikos, Alter, begleitenden kardialen Operationen und der Aortenpathologie als Operationsindikation. Damit könnten Unsicherheiten der vergleichenden Ergebnisse teilweise reduziert werden. Die Möglichkeit einer Randomisierung von Patienten mit Voraussetzung für eine Rekonstruktion in Gruppen mit entweder Rekonstruktion oder Klappenersatz ist jedoch ethisch bedenklich, da bisherige Ergebnisse auf eine Überlegenheit des Klappenerhalts hinweisen.[43]

Die Gewinnung der Daten erfolgte mittels telefonischen oder persönlichen Kontakts in den regelmäßigen Nachsorgen in unserer Ambulanz oder durch Informationsübermittlung der weiterbehandelnden Ärzte. Ein Teil unserer Patienten aus der Studiengruppe (3.4 Follow-up) waren für Folgeuntersuchungen nicht mehr zu erreichen, da etliche aus dem europäischen Raum zur operativen Sanierung zugereist sind.

Zur Analyse der klappenassoziierten Komplikationen wurde das Modell konkurrierender Ereignisse nach Fine und Gray verwendet. Gerade bei der Untersuchung von Ereignissen, welche durch konkurrierende Ereignisse wie dem Versterben störend beeinflusst werden, bietet sich dieses Modell an. Obwohl es seit mehr als 20 Jahren in Gebrauch ist, wird es jedoch aufgrund der Schwierigkeit der Interpretation selten von klinischem Personal verwendet. In randomisierten Studien wird in bis zu 77% der Fälle fälschlicherweise eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt. Es entstehen deutliche Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft.[5]

Obwohl das Fine und Gray Modell empfohlen wird und dieses konkurrierende Ereignisse berücksichtigt, können - durch eine zu hohe Anzahl an konkurrierenden Ereignissen und konsekutiv hoher Anzahl an Patienten mit immortalisierter Lebenszeit - die subdistribution Hazards ungenau werden.[4]

Im Rahmen der Cox-Regression und der Fine und Gray Analyse wurden Störgrößen identifiziert und statistisch eliminiert. Da die gesamte Studienkohorte mit 1025 Patienten verglichen mit de Meesters[16] Kohorte groß ist, ist die Aussagekraft stark. Trotzdem sind mögliche unbekannte Störgrößen, die nicht berücksichtigt wurden, denkbar.

5.5 Limitationen

Obwohl die Tendenz zur Bildung einer Regurgitation bei bikuspiden Aortenklappen bekannt ist, wurden bis zu dem Zeitpunkt der durchgeführten Operationen dieser Untersuchung noch keine Pathomechanismen eindeutig identifiziert. Für eine optimale Rekonstruktion ist es jedoch von äußerster Wichtigkeit, eben diesen Pathomechanismus auszuschalten.

Nach fast 20 Jahren Erfahrung mit der Aortenklappenrekonstruktion wurden Untersuchungen für Gründe eines suboptimalen Ergebnisses und den Bedarf einer Reoperation nach Rekonstruktion angestellt. In Bezug auf das Wiederauftreten und Fortschreiten einer Regurgitation konnten mehrere anatomische Eigenschaften der Aortenklappe isoliert werden. Ein vergrößerter aortoventrikulärer Durchmesser und das Verwenden von Perikardflicken ist mit einem erhöhten Risiko verbunden, während eine Mindestgröße der Effektiven Höhe und die kommissurale Orientierung $>160^\circ$ von Vorteil sind.[2]

Schneider führte eine gezielte Untersuchung von Rekonstruktionen bei bikuspiden Aortenklappen bezüglich des Überlebens und von Faktoren, die mit dem Versagen einer Rekonstruktion assoziiert sind, durch. Die Hauptfrage war, ob eine differenzierte Rekonstruktion die Stabilität verbessert. An einem großen Patientenkollektiv konnte er nachweisen, dass ein anatomisches Rekonstruktionskonzept deutlich bessere Freiheit von Reoperation nach 10 Jahren mit 8,8% gegenüber 24,6% zur Folge hat.[67] Das anatomische Konzept beinhaltet die Effektive Höhe,[62] die Nahtanuloplastie zur Reduktion einer anulären Dilatation und zukünftigen Stabilisierung[63] und einer symmetrischen Konfiguration der Kommissur zur Reduktion von turbulenten Strömungen in der Aorta ascendens. [65][66]

Unsere Untersuchung fand unizentrisch statt mit einer geringen Zahl an Operateuren. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wird von einigen anderen Zentren bestätigt. Eine multizentrische Untersuchung mit einer größeren Zahl an Operateuren würde jedoch die Anwendbarkeit der Rekonstruktion auch für eine Vielzahl an Kardiochirurgen bestätigen.

5.6 Fazit

Die Aortenklappenrekonstruktion der bikuspiden Aortenklappe hat positive Einflüsse auf das Auftreten klappenassoziierter Komplikationen verglichen mit dem Aortenklappenersatz, jedoch auf Kosten einer höheren Rate an Reoperationen aufgrund von Rekonstruktionsversagen.

Mit einer optimalen Rekonstruktionstechnik und dadurch bedingt einer geringen Rate an Regurgitationsentwicklung, besteht die Hoffnung auf ein insgesamt verbessertes Ergebnis der Rekonstruktion. Bereits jetzt profitieren Patienten nach Rekonstruktion von einer deutlich niedrigeren Inzidenz an kardialer Mortalität und klappenassoziierter Morbidität und somit von einer höheren Lebensqualität. Zukünftig besteht die Chance für ein ausgewähltes Patientenkollektiv, die Vorteile einer Rekonstruktion zu erhalten, ohne nachteiligen Auswirkungen ausgesetzt zu sein.

6 Literaturverzeichnis

1. Aicher D, Fries R, Rodionychewa S, Schmidt K, Langer F, Schäfers HJ (2010) Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications. *Eur J Cardiothoracic Surg* 37:127–132
2. Aicher D, Kuniyama T, Abou Issa O, Brittner B, Gräber S, Schäfers HJ (2011) Valve configuration determines long-term results after repair of the bicuspid aortic valve. *Circulation* 123:178–185
3. Armstrong WF (2016) Mixed aortic valve disease: midterm outcome and predictors of adverse events. *Eur Heart J*
4. Austin PC, Lee DS, Fine JP (2016) Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation* 133:601–609
5. Austin PC, Fine JP (2017) Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data. *Stat Med* 36:4391–4400
6. Bahnson HT, Spencer FC, Busse EFG, Davis FW (1960) Cusp Replacement and Coronary Artery Perfusion in Open Operations on the Aortic Valve. *Ann Surg* 152:494–505
7. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C (2017) 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease.
8. Boodhwani M, El Khoury G (2014) Aortic valve repair: Indications and outcomes. *Curr Cardiol Rep* 16:
9. Boudoulas KD, Borer JS, Boudoulas H (2013) Etiology of valvular heart disease in the 21st century. *Cardiol* 126:139–152
10. Carpentier A (1983) Cardiac valve surgery: The “French correction.” *J Thorac Cardiovasc Surg* 86:323–337
11. Carr JA, Savage EB (2004) Aortic valve repair for aortic insufficiency in adults: A contemporary review and comparison with replacement techniques. *Eur J Cardiothoracic Surg* 25:6–15
12. Cohn LH, Tchanchaleishvili V, Rajab TK (2015) Evolution of the concept and practice of mitral valve repair. *Ann Cardiothorac Surg* 4:315–21
13. Cosgrove DM, Rosenkranz ER, Hendren WG, Bartlett JC, Stewart WJ (1991) Valvuloplasty for aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102:571–577
14. David TE, Feindel CM (1992) THORACIC AND An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *Am Assoc Thorac Surg* 103:617–622
15. David TE (2011) The aortic valve – sparing operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 141:613–615
16. De Meester C, Pasquet A, Gerber BL, Vancraeynest D, Noirhomme P, El Khoury G, Vanoverschelde JLJ (2014) Valve repair improves the outcome of surgery for chronic severe aortic regurgitation: A propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 148:1913–1920
17. Diaz R, Hernandez-Vaquero D, Alvarez-Cabo R, Avanzas P, Silva J, Moris C, Pascual I (2019) Long-term outcomes of mechanical versus biological aortic valve prosthesis: Systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 158:706-714.e18
18. Donald G. Mulder, M.D., Mark E. Winfield MD (1959) Valvuloplasty for Acquired Aortic

Stenosis.

19. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff H V., Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ (1999) Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. *Circulation* 99:1851–1857
20. Eisenberg MJ Rheumatic heart disease in the developing world : prevalence , prevention , and control.
21. El Khoury G, Glineur D, Rubay J, Verhelst R, D'Udekem D'Acoz Y, Poncelet A, Astarci P, Noirhomme P, Van Dyck M (2005) Functional classification of aortic root/valve abnormalities and their correlation with etiologies and surgical procedures. *Curr Opin Cardiol* 20:115–121
22. Etnel JRG, Grashuis P, Huygens SA, Pekbay B, Papageorgiou G, Helbing WA, Roos-Hesselink JW, Bogers AJJC, Mokhles MM, Takkenberg JJM (2018) The Ross Procedure: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Microsimulation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 11:e004748
23. Etnel JRG, Huygens SA, Grashuis P, Pekbay B, Papageorgiou G, Roos Hesselink JW, Bogers AJJC, Takkenberg JJM (2019) Bioprosthetic aortic valve replacement in nonelderly adults: A systematic review, meta-analysis, and microsimulation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 12:1–11
24. Farmer JA (2009) Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis (the SEAS trial). *Curr Atheroscler Rep* 11:82–83
25. Fisher T (1906) Aortic insufficiency. *Br Med J* 2:173
26. Galloway AC, Colvin SB, Baumann FG, Grossi EA, Ribakove GH, Harty S, Spencer FC (1989) A comparison of mitral valve reconstruction with mitral valve replacement: Intermediate-term results. *Ann Thorac Surg* 47:655–662
27. Grover FL, Cohen DJ, Oprian C, Henderson WG, Sethi G, Hammermeister KE, Johnson R, Birdwell A, Haluza M, Vitek ME, Crawford M, Folland ED, Khuri S, Hwang M, Miller C, Rahimtoola S, Deykin D, Gold J, Huang P (1994) Determinants of the occurrence of and survival from prosthetic valve endocarditis: Experience of the Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108:207–214
28. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH (2000) Outcomes 15 Years After Valve Replacement With a Mechanical Versus a Bioprosthetic Valve : Final Report of the Veterans Affairs Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 36:1152–1158
29. Harris C, Croce B, Cao C (2015) Tissue and mechanical heart valves. *Ann Cardiothorac Surg* 4:399–399
30. Herzstiftung D (2015) Herzbericht 2014. 154-
31. Horstkotte D, Loogen F (1988) The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 9:57–64
32. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A (2003) A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J* 24:1231–1243
33. Jamieson WRE, Burr LH, Miyagishima RT, Germann E, MacNab JS, Stanford E, Chan F, Janusz MT, Ling H (2005) Carpentier-Edwards supra-annular aortic porcine bioprosthesis: Clinical performance over 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg*

130:994–1000

34. Karciauskas D, Mizariene V, Jakuska P, Ereminiene E, Vaskelyte JJ, Nedzelskiene I, Kinduris S, Benetis R (2019) Long-term outcomes and predictors of recurrent aortic regurgitation after aortic valve-sparing and reconstructive cusp surgery : a single centre experience. 3:1–8
35. Kennedy KD, Nishimura RA, Holmes DR, Bailey KR (1991) Natural history of moderate aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 17:313–319
36. Klieverik LMA, Noorlander M, Takkenberg JJM, Kappentein AP, Bekkers JA, Herwerden LAV, Bogers AJJ (2006) Outcome after aortic valve replacement in young adults: Is patient profile more important than prosthesis type? *J Heart Valve Dis* 15:479–487
37. Korteland NM, Etnel JRG, Arabkhani B, Mokhles MM, Mohamad A, Roos-Hesselink JW, Bogers AJJ, Takkenberg JJM (2017) Mechanical aortic valve replacement in non-elderly adults: Meta-analysis and microsimulation. *Eur Heart J* 38:3370–3377
38. Kuri S, Kari FA, Fuentes RA, Sievers HH, Beyersdorf F, Bothe W (2019) The use of biological heart valves—types of prosthesis, durability and complications. *Dtsch Arztebl Int* 116:423–430
39. Kulik A, Bédard P, Lam BK, Rubens FD, Hendry PJ, Masters RG, Mesana TG, Ruel M (2006) Mechanical versus bioprosthetic valve replacement in middle-aged patients. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 30:485–491
40. Kvidal P, Bergström R, Malm T, Ståhle E (2000) Long-term follow-up of morbidity and mortality after aortic valve replacement with a mechanical valve prosthesis. *Eur Heart J* 21:1099–1111
41. Kvidal P, Bergstro PR (2000) Observed and Relative Survival After Aortic Valve Replacement. 35:
42. Lansac E, de Kerchove L (2018) Aortic valve repair techniques: State of the art. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 53:1101–1107
43. Lansac E, Youssefi P, de Heer F, Bavaria J, De Kerchove L, El-Hamamsy I (2019) Aortic Valve Surgery in Nonelderly Patients: Insights Gained From AVIATOR. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 31:643–649
44. Lau B, Cole SR, Gange SJ (2009) Competing risk regression models for epidemiologic data. *Am J Epidemiol* 170:244–256
45. le Polain de Waroux JB, Pouleur AC, Robert A, Pasquet A, Gerber BL, Noirhomme P, El Khoury G, Vanoverschelde JLJ (2009) Mechanisms of Recurrent Aortic Regurgitation After Aortic Valve Repair. Predictive Value of Intraoperative Transesophageal Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2:931–939
46. Lee EM, Shapiro LM, Wells FC (1997) Superiority of mitral valve repair in surgery for degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J* 18:655–663
47. Magdi H. Yacoub, PhD, FRCS Petra Gehle, MD V. Chandrasekaran, FRCS Emma J. Birks, MRCP, BSc Anne Child, MD Rosemary Radley-Smith F (1998) LATE RESULTS OF A VALVE-PRESERVING OPERATION IN PATIENTS WITH ANEURYSMS OF THE ASCENDING AORTA AND ROOT. 1080–1090
48. Matsushima S, Karliova I, Gauer S, Miyahara S, Schäfers HJ (2020) Geometry of cusp and root determines aortic valve function. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg* 36:64–70
49. Mazin A. 1. Sarsam, FRCS, and Magdi Yacoub F (1993) Remodeling of the aortic

- valve annulus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:435–438
50. Moidl R, Moritz A, Simon P, Kupilik N, Wolner E, Mohl W (1995) Echocardiographic results after repair of incompetent bicuspid aortic valves. *Ann Thorac Surg* 60:669–672
 51. Old Y, Forcillo J, Hamamsy I El, Stevens L, Badrudin D, Pellerin M, Perrault LP, Cartier R, Bouchard D, Carrier M, Demers P (2014) The Perimount Valve in the Aortic Position : Twenty-Year Experience With Patients Under. *Ann Thorac Surg* 97:1526–1532
 52. Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD (1987) Temporal Changes in the Causes of Aortic Stenosis: A Surgical Pathologic Study of 646 Cases. *Mayo Clin Proc* 62:119–123
 53. Permanyer-miralda G, Soler-soler J (2005) Long-Term Vasodilator Therapy in Patients with Severe Aortic Regurgitation. 1342–1349
 54. Price J, De Kerchove L, Glineur D, Vanoverschelde JL, Noirhomme P, El Khoury G (2013) Risk of valve-related events after aortic valve repair. *Ann Thorac Surg* 95:606–613
 55. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, Simmons CA, Masters KS, Mathieu P, O'Brien KD, Schoen FJ, Towler DA, Yoganathan AP, Otto CM (2011) Calcific aortic valve disease: Not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the national heart and lung and blood institute aortic stenosis working group. *Circulation* 124:1783–1791
 56. Ross DN, M.B., B.Sc. Cape Town FRCS (2010) Surgical Reconstruction of the Aortic Valve. *Cardiovasc Interv Clin Pract* 149–158
 57. Roumieh M, Ius F, Tudorache I, Ismail I, Fleissner F, Haverich A, Cebotari S (2015) Comparison between biological and mechanical aortic valve prostheses in middle-aged patients matched through propensity score analysis: Long-term results. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 48:129–136
 58. Ruel M, Kulik A, Lam BK, Rubens FD, Hendry PJ, Masters RG, Bédard P, Mesana TG (2005) Long-term outcomes of valve replacement with modern prostheses in young adults. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 27:425–433
 59. Sand ME, Naftel DC, Blackstone EH, Kirklin JW, Karp RB (1987) A comparison of repair and replacement for mitral valve incompetence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 94:208–219
 60. Schäfers HJ, Bierbach B, Aicher D (2006) A new approach to the assessment of aortic cusp geometry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 132:436–438
 61. Schäfers HJ, Aicher D, Langer F, Lausberg HF (2007) Preservation of the Bicuspid Aortic Valve. *Ann Thorac Surg* 83:
 62. Schäfers HJ, Schmied W, Marom G, Aicher D (2013) Cusp height in aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 146:269–274
 63. Schneider U, Aicher D, Miura Y, Schäfers HJ (2016) Suture Annuloplasty in Aortic Valve Repair. *Ann Thorac Surg* 101:783–785
 64. Schneider U, Schäfers HJ (2017) Repair of the Bicuspid Aortic Valve. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg* 22:91–109
 65. Schneider U, Schmied W, Aicher D, Giebels C, Winter L, Schäfers HJ (2017) Sinus Plication to Improve Valve Configuration in Bicuspid Aortic Valve Repair—Early

Results. *Ann Thorac Surg* 103:580–585

66. Schneider U, Feldner SK, Hofmann C, Schöpe J, Wagenpfeil S, Giebels C, Schäfers HJ (2017) Two decades of experience with root remodeling and valve repair for bicuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 153:S65–S71
67. Schneider U, Hofmann C, Schöpe J, Niewald AK, Giebels C, Karliova I, Schäfers HJ (2020) Long-term Results of Differentiated Anatomic Reconstruction of Bicuspid Aortic Valves. *JAMA Cardiol* 5:1366–1373
68. Svensson LG, Batizy LH, Blackstone EH, Gillinov AM, Moon MC, D'Agostino RS, Nadolny EM, Stewart WJ, Griffin BP, Hammer DF, Grimm R, Lytle BW (2011) Results of matching valve and root repair to aortic valve and root pathology. *J Thorac Cardiovasc Surg* 142:1491-1498.e7
69. Swanson WM, Clark RE (1974) Dimensions and geometric relationships of the human aortic valve as a function of pressure. *Circ Res* 35:871–882
70. Taylor WJ, Thrower WB, Black H, Harken DE (1958) The surgical correction of aortic insufficiency by circumclusion. *J Thorac Surg* 35:192–205
71. Tribouilloy C, Lévy F, Rusinaru D, Guéret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, Jobic Y, Adams C, Lelong B, Pasquet A, Chauvel C, Metz D, Quéré JP, Monin JL (2009) Outcome After Aortic Valve Replacement for Low-Flow/Low-Gradient Aortic Stenosis Without Contractile Reserve on Dobutamine Stress Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 53:1865–1873
72. Vuyisile T Nkomo 1 , Julius M Gardin, Thomas N Skelton, John S Gottdiener, Christopher G Scott ME-S burden of valvular heart diseases.
73. Ward C (2000) Clinical significance of the bicuspid aortic valve. 81–85
74. Weber A, Nouredine H, Englberger L, Dick F, Gahl B, Aymard T, Czerny M, Tevæarai H, Stalder M, Carrel TP (2012) Ten-year comparison of pericardial tissue valves versus mechanical prostheses for aortic valve replacement in patients younger than 60 years of age. *J Thorac Cardiovasc Surg* 144:1075–1083
75. Wolbers M, Koller MT, Stel VS, Schaer B, Jager KJ, Leffondre K, Heinze G (2014) Competing risks analyses: Objectives and approaches. *Eur Heart J* 35:2936–2941
76. Wong WK, Chen SW, Chou AH, Lee HA, Cheng YT, Tsai FC, Lee KT, Wu VCC, Wang CL, Chang SH, Chu PH (2020) Late Outcomes of Valve Repair Versus Replacement in Isolated and Concomitant Tricuspid Valve Surgery: A Nationwide Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 9:e015637
77. Žáček P, Vojáček J, Dominik J, Harrer J (2015) A history of the surgical treatment of aortic regurgitation. *Cor Vasa* 57:e149–e155
78. Zeeshan A, Idrees JJ, Johnston DR, Rajeswaran J, Roselli EE, Soltesz EG, Gillinov AM, Griffin B, Grimm R, Hammer DF, Pettersson GB, Blackstone EH, Sabik JF, Svensson LG (2018) Durability of Aortic Valve Cusp Repair With and Without Annular Support. *Ann Thorac Surg* 105:739–748

7 Publikationen

Eine Publikation mit folgendem Titel ist geplant:

1. "long-term survival and valve related complications after aortic valve repair versus aortic valve replacement for the diseased bicuspid aortic valve"

8 Danksagung

Mein Dank geht im Besonderen an meinen Doktorvater Herr Prof. Dr. Hans-Joachim Schäfers. Mit viel Geduld hat er mir von Beginn der Dissertation an sowohl fachliche Unterstützung als auch Motivation zukommen lassen. Ohne seinen Einsatz wäre diese Arbeit sicher nicht zustande gekommen.

Außerdem sind Herr Frank Theisohn und Herr Jakob Schöpe namentlich zu nennen. Sie haben mir beide ausdauernd mit ihrem Beistand bei vielen Fragen und Anliegen geholfen.

Danke an alle Freunde, die mich über die Zeit dieser Dissertation gefördert und beeinflusst haben.

Ein weiterer Dank geht an meine liebevolle Frau, die mit dem einen oder anderen Tee lange Stunden verkürzt hat. Ihre großartige Unterstützung war mir jederzeit sicher.

Zum Schluss will ich herzlichst meinen Eltern danken. Ich kann ihren liebevollen Einfluss auf meinen Werdegang nicht in Worte fassen. Ich konnte und kann mich jederzeit auf ihre vollen Bemühungen verlassen.

9 Lebenslauf

(Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.)